

INDICACIONES DE OSELTAMIVIR PARA LA TEMPORADA DE GRIPE 2019 - 2020

1. MEDIDAS DE CONTROL ANTE UN CASO DE GRIPE

La gripe se contagia de persona a persona, desde un día antes de que aparezcan los síntomas hasta siete días después, por contacto con gotas de saliva que se expulsan por la nariz o boca, al hablar, toser o estornudar y también a través de las manos, objetos y superficies contaminadas por las gotitas. Suele durar entre siete y ocho días, aunque la tos puede mantenerse más tiempo, incluso hasta cuatro semanas.

Habitualmente, el tratamiento de la gripe es sintomático, evitando la administración de salicilatos a niños y adolescentes por su asociación con el síndrome de Reye. Se recomienda que, en la medida de lo posible, el paciente permanezca en su domicilio para evitar la infección de otras personas al menos hasta 5 días desde el inicio de los síntomas. Desde el Plan de Alta Frecuentación se insiste además en utilizar pañuelos de un sólo uso y taparse con el antebrazo en caso de tos y estornudos. Además, es necesario lavarse las manos a menudo y siempre si se ha cubierto la boca con las manos al toser o estornudar.

Es importante vigilar un posible empeoramiento de la enfermedad o el desarrollo de una infección secundaria, especialmente en pacientes con riesgo de complicaciones por gripe. Estos pacientes son:

- Personas mayores de 64 años
- Enfermedad cardiovascular (no incluye HTA aislada)
- Enfermedades pulmonares (incluyendo displasia bronco-pulmonar, fibrosis quística y asma)
- Enfermedades neurológicas
- Diabetes mellitus
- Obesidad mórbida
- Enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico
- Hemoglobinopatías, anemias y trastornos de la coagulación
- Hemofilia y trastornos hemorrágicos crónicos, así como receptores de hemoderivados y transfusiones múltiples
- Asplenia

- Enfermedad hepática crónica (alcoholismo crónico incluido)
- Enfermedades neuromusculares graves
- Inmunodeficiencias primarias y déficit del complemento
- Inmunodeficiencias adquiridas, incluyendo la originada por la infección por VIH, por fármacos (inmunosupresores, fármacos biológicos) y receptores de trasplantes.
- Cáncer y hemopatías malignas
- Implante coclear o en espera del mismo
- Fístula de líquido cefalorraquídeo
- Enfermedad celíaca
- Enfermedad inflamatoria crónica (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal)
- Disfunción cognitiva (demencias, Síndrome de Down)
- Personas menores de 18 años en tratamiento con AAS (para evitar el Síndrome de Reye)
- Mujeres embarazadas y puérperas (incluyendo pérdidas fetales)
- Prematuridad
- Personas institucionalizadas de manera prolongada

Los fármacos inhibidores de la neuraminidasa viral, como el oseltamivir, se han demostrado activos frente a la mayoría de los virus de la gripe de tipo A y B. Su administración es oral y existen preparados tanto en comprimidos como en polvos para suspensión líquida. La posología y duración de oseltamivir depende del peso, función renal y de su indicación como tratamiento o como profilaxis.

2. OSELTAMIVIR COMO TRATAMIENTO DE LA GRIPE

Existen evidencias de que el tratamiento con antivirales iniciado en las primeras 48 horas desde el inicio de síntomas en general acorta la duración del cuadro y, en pacientes con riesgo de complicaciones o mala evolución, reduce la estancia hospitalaria, la gravedad e incidencia de las complicaciones por gripe y la mortalidad debida a esta. El tratamiento con oseltamivir en pacientes con gripe reduce también la cantidad de virus excretado, pero esta no parece traducirse en una reducción de la transmisión ni acorta el tiempo de contagiosidad de un individuo enfermo.

El tratamiento con oseltamivir está indicado en lactantes, niños, adolescentes y adultos con gripe sospechada o confirmada, independientemente de que se haya administrado o no la vacuna contra la gripe de la presente temporada, y que cumplan los siguientes criterios:

1. **Pacientes hospitalizados por gripe**, con infección del trato respiratorio inferior, independientemente del tiempo de enfermedad previo a la hospitalización (grado 1C)
2. **Pacientes ambulatorios con gripe grave**, independientemente del tiempo desde el inicio de síntomas (grado 1C)
3. **Pacientes ambulatorios con gripe y signos de deterioro progresivo**, independientemente del tiempo desde el inicio de síntomas (grado 1C)
4. **Pacientes ambulatorios con gripe y con alto riesgo de complicaciones por gripe en las primeras 48 horas tras el inicio de síntomas** (grado 1B). La prescripción por encima de las 48 horas podrá valorarse en aquellos que no presentan mejoría clínica (grado 2C).

Se puede valorar el uso de oseltamivir en **pacientes ambulatorios con gripe sintomática no complicada que son convivientes de personas con alto riesgo de desarrollar complicaciones por gripe**, particularmente inmunocomprometidos, independientemente del tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas (grado 2C). Sin embargo, no está bien establecido en qué medida se produce en estos enfermos una reducción de la posibilidad de contagio a sus convivientes.

También se puede valorar el uso del oseltamivir en el tratamiento de **pacientes ambulatorios con gripe leve y sin factores de riesgo en las primeras 48 horas tras el inicio de los síntomas**. En este tipo de pacientes el beneficio se limitaría a acortar el periodo sintomático entre 1 y 3 días según el estudio (grado 2C), con un riesgo de generación de resistencias frente al fármaco antiviral que no está bien establecido.

No se recomienda la prescripción de oseltamivir con fines terapéuticos en aquellos pacientes con gripe no complicada tras las 48 horas desde el inicio de síntomas (grado 1B).

La **duración del tratamiento establecido es de 5 días** para todos los grupos de edad y condición. La posología del tratamiento con oseltamivir, según el peso y función renal, viene especificada en la siguiente tabla.

GRUPO DE EDAD		PESO CORPORAL	POSOLOGÍA (5 días)
Lactantes de 0-12 meses*		De 3 a 10 Kg	3 mg/kg/12 horas
Niños 1-12 años*		10 - 15 Kg	30 mg/12 horas
		15 - 23 Kg	45 mg/12 horas
		23 - 40 Kg	60 mg/12 horas
		>40 Kg	75 mg/12 horas
Adolescentes de 13-17 años y adultos (según aclaramiento creatinina)	>60 mL/min	> 40 Kg	75 mg/12 horas
	30-60 mL/min		30 mg/12 horas
	10-30 mL/min		30 mg/24 horas
	≤ 10 mL/min		No recomendado**
	Hemodiálisis		30 mg tras cada sesión
	Diálisis peritoneal		30 mg en dosis única**

* Los datos disponibles sobre posología en lactante y niños de hasta 12 años con insuficiencia renal son insuficientes para poder hacer recomendación posológica. ** Mirar ficha técnica.

Además de los posibles beneficios terapéuticos, hay que considerar también que el **uso indiscriminado de antivirales con fines terapéuticos puede incrementar el riesgo de selección de cepas virales resistentes a los inhibidores de la neuraminidasa**. Así, el laboratorio microbiológico de referencia a nivel autonómico (Hospital Virgen de las Nieves) encontró una prevalencia de 2,5% de cepas de virus de la gripe con mutaciones de resistencia a oseltamivir en el periodo que abarca las 9 últimas temporadas de gripe en Andalucía. En todos los casos las muestras procedían de pacientes inmunodeprimidos en tratamiento con oseltamivir. Por ello, su prescripción debe ajustarse a las indicaciones establecidas por las autoridades sanitarias.

3. OSELTAMIVIR COMO PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN DE LA GRIPE

La quimioprofilaxis con antivirales puede reducir, aunque no evita totalmente, el riesgo de infección por el virus de la gripe mientras se esté tomando. Sin embargo, **la quimioprofilaxis no es un sustituto de la vacunación antigripal**, debiendo ofrecer la vacunación a los grupos de población con indicación.

Además, el uso indiscriminado de oseltamivir con fines profilácticos puede inducir resistencias al fármaco antiviral, como se ha indicado previamente. Así pues, la administración de oseltamivir debe seguir las recomendaciones de las autoridades de Salud Pública, de acuerdo con las características de cada situación, del riesgo de enfermar y para el control de brotes en instituciones cerradas.

De forma general, **la profilaxis postexposición frente a la gripe estaría indicada en los contactos cercanos de un caso de gripe en las primeras 48 horas tras la exposición y que cumplan otros requisitos que se especifican más adelante**. Se define como contacto cercano a los individuos convivientes o cuidadores de un caso sospechoso, probable o confirmado de gripe. También se considerarán contactos cercanos a aquellos individuos que han estado en espacios donde haya habido una alta probabilidad de contacto con gotas respiratorias y/o fluidos corporales de un caso de gripe sospechoso, probable o confirmado, incluyendo aquellos que han estado hablando cara a cara a menos de un metro de distancia con estos. Si un individuo ha tenido varias exposiciones sucesivas al virus de la gripe, se considerará la indicación de profilaxis a partir de la última exposición. En cualquier caso, la administración de antivirales profilácticos debe ir asociada al correspondiente juicio clínico y valoración del riesgo individualizado. Así, la prescripción de oseltamivir como profilaxis estaría indicada durante la campaña de la gripe en las siguientes situaciones:

1. **Contactos cercanos de un caso de gripe que tienen riesgo elevado de desarrollar complicaciones y no están vacunados** frente a los virus de la gripe circulantes en el momento de la exposición **y sea posible iniciar la quimioprofilaxis en las primeras 48 horas desde la exposición al caso de gripe** (grado 2B). La duración de la quimioprofilaxis será de 10 días. Es pacientes inmunodeprimidos el tiempo de.
2. **Contactos de un caso de gripe que tienen riesgo elevado de desarrollar complicaciones y están vacunados, pero se sospecha que la efectividad de la vacuna ha sido baja por presentar algún tipo de inmunodeficiencia**, ya sea por condición patológica o por estar recibiendo tratamiento con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores (grado 2B).

En este tipo de pacientes se puede valorar prologar el tiempo de profilaxis de 6 a 12 semanas, siempre y cuando se inicie **en las primeras 48 horas desde la exposición al caso de gripe**.

3. **Contactos cercanos de un caso de gripe que tienen riesgo elevado de desarrollar complicaciones y están vacunados pero la exposición se ha producido en las dos semanas siguientes a la administración de la vacuna antigripal o han recibido la vacuna tras la exposición.** La prescripción de quimioprofilaxis con oseltamivir **durante las 48 horas tras la exposición** brindaría en estas situaciones una protección puente hasta la generación de inmunidad vacunal, establecido en dos semanas. Así, el tiempo de profilaxis podría prologarse, según el caso, hasta las 2 semanas desde el momento de la administración de la vacuna.
4. **A los contactos de un caso de gripe que no estén vacunados y sean convivientes de una persona con alto riesgo de desarrollar complicaciones por gripe,** se le podrá ofrecer quimioprofilaxis con oseltamivir **en las primeras 48 horas tras la exposición**, además de la vacunación de la gripe, sobre todo si estos son cuidadores o convivientes de pacientes receptores de trasplante hematopoyéticos (grado 2B). La duración de la quimioprofilaxis será de 10 días.
5. En **instituciones cerradas y centros de larga estancia** la vigilancia de gripe debe activarse ante el primer caso confirmado de gripe entre sus residentes debido a que la vacuna contra la gripe no ofrece protección completa a todos los individuos y se han descrito brotes incluso con coberturas vacunales del 80-98% en estos centros. **En situaciones de brote** en instituciones cerradas y de larga estancia (aparición de al menos 3 casos de gripe en menos de 72 horas con vínculo epidemiológico) se procederá a la correspondiente declaración a los Servicios de Epidemiología que actuarán coordinados con el centro de salud y la institución afectada. **La quimioprofilaxis con oseltamivir debe ofrecerse tan pronto como sea posible para reducir la transmisión del virus a los residentes y contactos cercanos al caso de gripe, independientemente de si han recibido o no la vacunación antigripal de la temporada (grado 1A).** También se ofrecerá la profilaxis **a los profesionales de la institución que no hayan sido vacunados.** Igualmente, se debe volver a ofrecer la vacunación tanto a los residentes como a los profesionales de la institución si no estuvieran inmunizados, aunque no se trate de una medida de control a corto plazo. En el contexto de este tipo de brotes se debe

mantener el uso de oseltamivir al menos 2 semanas desde el inicio del brote y hasta 1 semana tras el último caso identificado de gripe, nunca superando las 6 semanas de profilaxis.

A excepción de los individuos en instituciones de larga estancia y aquellos que precisan una protección puente entre el momento de la vacunación y la generación de inmunidad vacunal, **en general los individuos vacunados para la actual temporada no precisarían quimioprofilaxis con oseltamivir en caso de estar expuestos a un caso de gripe.**

La posología de la profilaxis con oseltamivir viene especificada en la siguiente tabla:

GRUPO DE EDAD		PESO CORPORAL	POSOLOGÍA (5 días)
Lactantes de 0-12 meses*		De 3 a 10 Kg	3 mg/kg/24 horas
Niños 1-12 años*		10 - 15 Kg	30 mg/24 horas
		15 - 23 Kg	45 mg/24 horas
		23 - 40 Kg	60 mg/24 horas
		>40 Kg	75 mg/24 horas
Adolescentes de 13-17 años y adultos (según aclaramiento creatinina)	>60 mL/min	> 40 Kg	75 mg/24 horas
	30 - 60 mL/min		30 mg/24 horas
	10 - 30 mL/min		30 mg/48 horas
	≤ 10 mL/min		No recomendado**
	Hemodiálisis		30 mg tras cada segunda sesión
	Diálisis peritoneal		30 mg/1 semana**

* Los datos disponibles sobre posología en lactante y niños de hasta 12 años con insuficiencia renal son insuficientes para poder hacer recomendación posológica. ** Mirar ficha técnica.

4. OSELTAMIVIR COMO PROFILAXIS PREEXPOSICIÓN DE LA GRIPE

En las temporadas de gripe en los que la vigilancia virológica demuestre un desajuste antigénico destacable entre las cepas de virus de la gripe circulantes y las cepas de virus empleados en la fabricación de la vacuna, previa comunicación de las autoridades de Salud Pública, se podrá ofrecer la profilaxis a los contactos cercanos de un caso de gripe que presenten alto riesgo de complicaciones,

independientemente de su estado vacunal. En esta situación de desajuste antigénico o en situación de gripe pandémica, **las autoridades sanitarias** podrán considerar la prevención estacional preexposición en ciertos grupos de pacientes y durante unos periodos que serían establecidos *ad hoc*.

5. PRESCRIPCIÓN DE OSELTAMIVIR

El único medicamento comercializado con el principio activo oseltamivir es Tamiflu®, disponible en oficinas de farmacias, y cuyas características son:

- Requiere receta médica.
- No está financiado, por lo que deberá prescribirse en receta manual.

Presentaciones comercializadas:

- Tamiflu® 30 mg, envase de 10 cápsulas
- Tamiflu® 45 mg, envase de 10 cápsulas
- Tamiflu® 75 mg, envase de 10 cápsulas
- Tamiflu® 6 mg/ml, polvo para suspensión oral (frasco de 65 ml)

Fuente de información: BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos - Nomenclátor de ENERO - 2020

Nota: Las dosis fabricadas por el Centro Militar de la Defensa y que han estado disponibles en nuestros centros de salud en años anteriores, están todas caducadas como ya se informó. Si se localiza algún envase, devolverse a Farmacia de Distrito o desecharse en Punto SIGRE de una OF.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Protocolo de Alerta y Vigilancia de Gripe. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía y Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Actualizado a diciembre de 2012. En: https://juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af95879cca76_pr_GRIPE_2012.pdf
- Treatment of seasonal influenza in adults. UpToDate, actualizado a 9 de enero de 2020. En: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-seasonal-influenza-in-adults?search=prevention%20influeza&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H1927185408

- Prevention of seasonal influenza with antiviral drugs in adults. UpToDate, actualizado a 9 de diciembre de 2019. En: https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-seasonal-influenza-with-antiviral-drugs-in-adults?search=prevention%20influenza&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Seasonal influenza in children: Prevention and treatment with antiviral drugs. UpToDate, actualizado a 4 de noviembre de 2019. En: https://www.uptodate.com/contents/seasonal-influenza-in-children-prevention-and-treatment-with-antiviral-drugs?search=prevention%20influenza&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
- European Centre for Disease Prevention and Control. Expert opinion on neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of influenza – review of recent systematic reviews and meta-analyses. Stockholm: ECDC; 2017. En: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/expert-opinion-neuraminidase-inhibitors-prevention-and-treatment-influenza-review>

CUADRO RESUMEN DE INDICACIONES DEL TRATAMIENTO CON OSELTAMIVIR

TIPO DE PACIENTE	MOMENTO DE PRESCRIPCIÓN	POSOLOGÍA	DURACIÓN
Paciente hospitalizados con gripe	Independiente del tiempo desde el inicio de síntomas	75 mg/12 horas*	5 días
Pacientes ambulatorios con gripe grave o signos de deterioro progresivo			
Pacientes ambulatorios con gripe y alto riesgo de complicaciones	Primeras 48 horas tras inicio de síntomas.		
	Más allá de las 48 horas si no hay mejoría clínica		

**En individuos de 13 o más años con aclaramiento de creatinina >60 mL/min y más de 40 kg. Para edades y peso inferiores e insuficiencia renal, consultar ficha técnica.*

CUADRO RESUMEN DE INDICACIONES DE LA PROFILAXIS CON OSELTAMIVIR

TIPO DE PACIENTE	MOMENTO DE PRESCRIPCIÓN	POSOLÓGÍA	DURACIÓN
Contactos cercanos con riesgo de complicaciones por gripe y no vacunados	48 horas tras exposición	75 mg/24 horas*	10 días**
Contactos cercanos con riesgo de complicaciones por gripe y vacunados con inmunodeficiencia			Mínimo 10 días, pudiéndose prolongar de 6 a 12 semanas.
Contactos cercanos con riesgo de complicaciones por gripe, vacunados hace menos de 2 semanas			Mantener profilaxis hasta cubrir 14 días desde la vacunación.
Contactos cercanos con riesgo de complicaciones por gripe, vacunados tras exposición a gripe			14 días
Contactos cercanos no vacunados que son convivientes de una persona con alto riesgo de desarrollar complicaciones por gripe			10 días
Brotos en instituciones cerradas y de larga estancia	Tras iniciarse el brote	75 mg/12 horas* en la primera semana, posteriormente 75 mg/24 horas*	Mínimo de 14 días desde el inicio del brote y al menos 7 días tras último caso confirmado, no superando las 6 semanas

*En individuos de 13 o más años con aclaramiento de creatinina >60 mL/min y más de 40 kg. Para edades y peso inferiores e insuficiencia renal, consultar ficha técnica. **Se puede prolongar de 6 a 12 semanas el tiempo de profilaxis en pacientes inmunodeprimidos.