



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Estudio de Uso de Oseltamivir en la Práctica  
Clínica**

Autor: Álvaro Gómez Salinas

Fecha: Junio

Tutora: Dra. Carmen Moriel Sánchez

## **RESUMEN**

El Oseltamivir es un fármaco comercializado como medicamento bajo el nombre de “Tamiflú”. Ganó gran importancia desde las pandemias de gripe en el año 2005 y sobretodo en la del año 2009, y desde entonces es el fármaco de primera línea en el tratamiento de la gripe por infección del virus H1N1 ya que su aplicación terapéutica es la de antigripal. Sin embargo, recientemente la ONU ha excluido oseltamivir como fármaco esencial, de ahí la controversia. Este trabajo trata sobre un informe realizado por la Farmacéutica Adjunta Mireya Mañes Sevilla para el Hospital Universitario de Móstoles, en el que se realizó un estudio de uso del oseltamivir en práctica clínica. A partir de datos obtenidos de la historia clínica de las hospitalizaciones de 160 pacientes que fueron tratados con oseltamivir desde inicios del 2019 y sirviéndonos del programa de Farmatools y sus diferentes módulos como fuente de base de datos, llevamos a cabo un estudio de uso de dicho fármaco, analizando su criterio de utilización viendo a qué pacientes se les pauta el oseltamivir y por qué.

Analizaremos la posología utilizada, mencionaremos las propiedades fisicoquímicas, así como la farmacodinamia y farmacocinética del fármaco, sin olvidar que el aspecto central de este trabajo es analizar e interpretar los datos obtenidos de los pacientes tratados con oseltamivir.

Tras desglosar y comentar detallada y detenidamente los datos obtenidos, podremos esclarecer cuáles son los criterios de uso e interpretar si este fármaco es esencial y si se usa en el Hospital de manera óptima, eficaz y eficiente.

Concluiremos finalmente que la población predominante que recibe este fármaco como tratamiento para la gripe son pacientes ancianos, y que los criterios de uso así como la posología están íntimamente relacionadas con los antecedentes patológicos de los pacientes y las complicaciones que puedan sufrir a lo largo del tratamiento. También veremos que hay varios aspectos en los que el oseltamivir no se utiliza como se debería en el Hospital Universitario de Móstoles y tampoco a un nivel más amplio.

Además, aprovecharemos para aportar un punto de vista más panorámico sobre el uso del oseltamivir a lo largo del desarrollo del trabajo, de manera que sirviéndonos de diversos artículos científicos podamos sacar conclusiones acerca de los criterios de uso del oseltamivir a nivel general y dar pie al debate de cómo podría mejorarse la utilización de este fármaco a nivel de su eficacia y eficiencia.

**Palabras clave:** oseltamivir, virus influenza, H1N1, criterios de uso, posología, tratamiento.

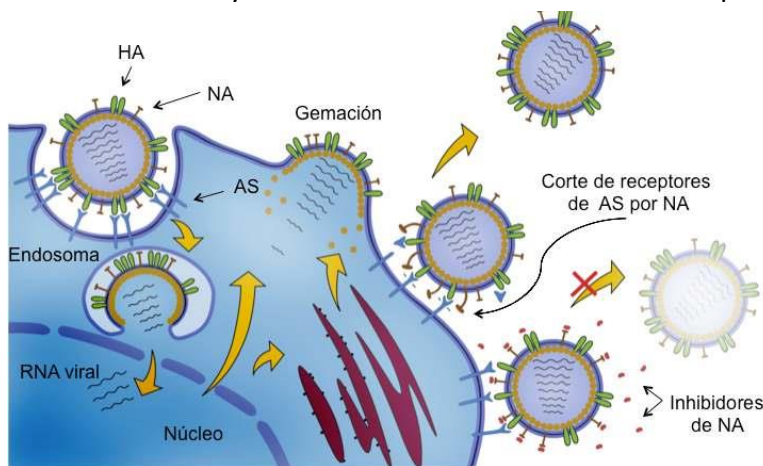
## **OBJETIVOS**

Las guías de práctica clínica recomiendan el uso de oseltamivir en pacientes hospitalizados con gripe, sin embargo su utilización en la práctica clínica es limitada. El objetivo es conocer los criterios de uso de utilización del oseltamivir en pacientes hospitalizados, así como las características de los pacientes que fueron tratados con este fármaco (edad media, motivo por el que fueron ingresados, complicaciones que pudieron sufrir durante el ingreso y antecedentes de patologías que presentaban cuando ingresaron). También analizaremos la posología y la pauta utilizada para tratar a los pacientes, teniendo en cuenta la duración del tratamiento y las dosis que recibieron, comparándolo con el tratamiento indicado para estos casos.

El objetivo es también esclarecer si la utilización de este fármaco se hace de manera correcta o no, apoyándonos en artículos científicos diversos.

## INTRODUCCIÓN

El virus de la Influenza es un virus respiratorio responsable de epidemias y pandemias. Hay tres tipos de Influenza (A, B y C) cuya clasificación se basa en las proteínas de superficie del virus, siendo el tipo A el más virulento. Tiene una prevalencia global estacional entre el 5% y el 10% en adultos y un 30% en niños. El fármaco de primera línea utilizado para tratar la infección con este virus es el oseltamivir, comercializado bajo la marca de "Tamiflú". Actúa inhibiendo la enzima de la neuraminidasa, que es una enzima que facilita la penetración del virus en la célula y su salida del mismo una vez se ha replicado.



*"Figura adaptada de Moscona (2005); De Clerq (2006); Morens et al. (2009)."*

el Oseltamivir presenta las ventajas de que tiene una buena absorción a nivel del tubo digestivo. Es un profármaco, por acción de las esterasas intestinales y hepáticas se convierte ampliamente en el metabolito

activo (aproximadamente en un 75%). Ni el profármaco ni su metabolito activo son sustratos del sistema microsomal CYP450 y tiene un tiempo de semivida de una a tres horas. Se elimina principalmente de forma renal, por lo que en caso de insuficiencia renal es necesario reducir la dosis porque la aclaramiento del fármaco disminuye, aumentando su tiempo de semivida y por lo tanto su duración como fármaco activo a nivel plasmático<sup>1</sup>. Esto explica que el oseltamivir sea actualmente el fármaco empleado en el tratamiento de primera elección para la gripe, debido a su alta seguridad y a la escasez de reacciones adversas, su uso está muy extendido.

La Farmacéutica Adjunta Mireya Mañes Sevilla, del departamento de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario de Móstoles realizó un estudio de uso y de seguridad de este fármaco y es del que nos serviremos para analizar el uso de éste fármaco. Mencionar que todos los datos obtenidos de los que nos serviremos para obtener los resultados de cómo se utiliza éste fármaco provienen de dicho trabajo en el que yo colaboré para su elaboración. Además, hay que tener en cuenta que la ONU ha excluido recientemente al oseltamivir como un fármaco esencial. En dicho estudio se recogieron datos de pacientes que habían tomado el fármaco durante el año 2019, para poder esclarecer si fuera posible, conclusiones sobre el uso de este medicamento.

### HISTORIA DEL OSELTAMIVIR. PANDEMIAS.

En 2009 llegó a los ordenadores de los profesionales de la salud pública una nota de Política Social y el Ministerio de Sanidad que anunciaba la declaración por la OMS de una Emergencia de Salud Pública Internacional, motivada por el aislamiento de un nuevo virus gripal en Estados Unidos y México. El virus H1N1<sup>2</sup>. Este nuevo virus de la influenza es

resistente a los antivirales amantadina y rimantadina. Ese mismo año la OMS declaró la pandemia. En España, muy pronto se superará el umbral epidémico<sup>2,3</sup>.

Tras la pandemia de 2005, el oseltamivir comenzó a comercializarse mucho más, cuando entonces estaba a punto de dejar de sintetizarse en los laboratorios por su baja eficiencia. Fue entonces cuando las ventas del antiviral aumentaron enormemente, como también sucedió en 2009. Esto provocó que países como Estados Unidos, Alemania, España, Italia, Canadá... cuenten ahora con un inventario enorme de Tamiflú<sup>2</sup>.

En la actualidad, el oseltamivir es el fármaco de primera línea utilizado para tratar la gripe. Está indicado en casos graves, en pacientes de edad avanzada que puedan sufrir complicaciones.

Hay que tener en cuenta que las características epidemiológicas de la gripe pandémica no son exactamente iguales que las de la gripe estacional. Los grupos afectados por la gripe pandémica son más jóvenes que los grupos afectados por la gripe estacional, así como los casos más graves. En las epidemias anuales el 90% de los casos graves y muertes tienen lugar en los mayores de 65 años. Hay una serie de enfermedades que, al igual que la gripe estacional, aumentan el riesgo de complicaciones por este virus: enfermedades respiratorias (especialmente asma), enfermedades cardiovasculares, diabetes e inmunosupresión<sup>3</sup>. Estos factores fueron tenidos en cuenta en el trabajo realizado en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Móstoles, para poder evaluar si el Tamiflú era capaz de disminuir las complicaciones en pacientes de riesgo. También hay otros factores de riesgo como el embarazo y la obesidad, que se han relacionado directamente con los casos graves y con los fallecidos por el virus pandémico<sup>3</sup>.

### PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO

En este estudio hemos tenido en cuenta el método por el cual se detecta el virus de la influenza en pacientes que presentan un cuadro gripal. Los métodos utilizados son la detección rápida de antígenos y la técnica de la PCR. En este estudio hemos contabilizado la PCR ya que es la técnica más fiable.

La detección rápida de antígenos del virus de la influenza es un test simple con alta especificidad, pero generalmente con baja sensibilidad. Esto quiere decir que esta prueba tiene una baja fiabilidad a la hora de detectar pacientes que verdaderamente padecen la enfermedad, pudiendo pasar por alto pacientes infectados con el virus. Numerosos estudios han demostrado que la sensibilidad varía y generalmente tiene un acierto de entre el 40% y el 50%, siendo peor para el H1N1<sup>4</sup>. Por esta razón es importante tener en cuenta que un test negativo no excluye al Influenza, y lo correcto es realizar una reacción en cadena de la polimerasa (PCR), tal y como se hace en el Hospital de Móstoles.

Atendiendo a las indicaciones del CDC, recomiendan el test para Influenza sólo cuando los resultados del test van a condicionar el tratamiento que se le pauta al paciente<sup>4</sup>. En el Hospital de Móstoles la indicación es no pautar oseltamivir hasta que la prueba sea confirmatoria y sólo pautar el fármaco en casos de extrema urgencia antes del resultado de la prueba.

Como ya hemos mencionado anteriormente, la PCR es la técnica por excelencia utilizada para la detección del virus. Es una técnica que ha emergido en la última década como el test de diagnóstico de elección, principalmente por su alta especificidad y sensibilidad, sobretudo en comparación con la detección rápida de antígenos. Es una técnica limitada únicamente por el método de recolección de la muestra<sup>4</sup>.

## POSOLOGÍA

La posología indicada es de 75mg cada 12 h durante 5 días o de 75mg cada 24 horas durante 10 días para un peso corporal > de 40Kg. El fármaco se comercia bajo el nombre de Tamiflú como cápsulas duras de 75mg, aunque también las hay de 30mg y de 45mg, que se administrarían conjuntamente<sup>5</sup>. Mencionar que para pacientes pediátricos y adultos que tengan dificultades para tragar las cápsulas el medicamento de elección es polvo para suspensión oral (6mg/ml)<sup>5</sup>, aunque en el informe del que trata este trabajo no se recogió ningún caso y la forma farmacéutica utilizada con todos los pacientes fueron las cápsulas duras. Así pues, La posología también se ha recogido en el estudio realizado, ya que se quiso esclarecer si el tratamiento con oseltamivir en pacientes que padecían la infección del virus H1N1 se ajustaba al tratamiento aconsejado. A partir del uso del programa Farmatools y concretamente el programa de "Gestión de Pacientes de Unidosis" pudimos saber la posología exacta de cada uno de los pacientes que fueron incluidos en el estudio: La dosis administrada diariamente, la dosis que se administró en total durante el tratamiento y también un dato muy importante como es la duración del mismo. De esta manera pudimos observar que no todos los pacientes recibieron el tratamiento estipulado.

En el caso de pacientes con una sintomatología muy grave, el tratamiento con oseltamivir ha sido empírico en algunos casos, es decir antes de obtener los resultados de laboratorio necesarios explicados anteriormente. En caso de que posteriormente una técnica de PCR de un resultado negativo, el tratamiento ha de suspenderse (a veces incluso después de haber realizado una segunda prueba). También hay pacientes en los que el tratamiento no duró 5 sino 10 días, y esto puede estar justificado o no. Sin embargo este estudio pudo hacernos ver que en algunos casos el tratamiento se alargaba superando los 5 días solo por motivos de juicio médico. Esto puede suponer un problema a largo plazo por el surgimiento de resistencias por parte de los virus a los antirretrovirales, de lo que hablaremos detenidamente más adelante.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

El estudio sobre el que trata el trabajo puede definirse como un estudio de tipo observacional, descriptivo y retrospectivo de los pacientes tratados con oseltamivir desde el 1 de enero de 2018 hasta el 28 de febrero de 2019.

Para realizar el estudio se seleccionaron los pacientes que fueron tratados con oseltamivir a partir del programa de prescripción y dispensación en pacientes ingresados. Una vez localizados los pacientes se elaboró un documento Excel en el que figuraban todos los pacientes recogidos. En ese mismo Excel se recogió el nombre y apellidos del paciente así como su número de historia clínica para poder buscarlo en las bases de datos de los distintos programas de Farmatools.



- Pruebas de diagnóstico realizadas (PCR y sí continuó con el tratamiento tras una PCR negativa y aspergilosis).
- Antecedentes de enfermedades del paciente (inmunodepresión, enfermedad pulmonar y cardiovascular, dislipemia, diabetes, hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica).
- Factores de riesgo que pudiera presentar entre los que hemos considerado obesidad, tabaquismo y embarazo.
- Complicaciones sufridas durante el ingreso (neumonía, ingreso en UCI o muerte del paciente).

El trabajo original contiene otros factores estudiados como tratamientos antibióticos añadidos concomitantes al tratamiento con oseltamivir; se recogieron una serie de datos añadidos como el aclaramiento de creatinina para valorar la función renal, el importe del tratamiento de cada paciente o si el paciente reingresó en el hospital tras el alta, pero en este trabajo nos centraremos principalmente en los criterios de uso del oseltamivir y los pacientes tipo a los que se les suministró el tratamiento. También hablamos de la posología utilizada.

También cabe destacar que los datos centrales que hemos utilizado para hacer este trabajo son los relacionados con la dosificación y las pruebas de diagnóstico realizadas. De esta manera podremos dilucidar si el uso del oseltamivir en la práctica clínica es el adecuado o no, en función de lo que estipula la Agencia Europea de Medicamentos, ya que analizaremos los casos en los que se realizaron pruebas de PCR y qué sucedió con el tratamiento después de la prueba confirmatoria del virus o negativa.

#### FUENTES DE RECOGIDA DE DATOS: FARMATOOLS Y SELENE.

En relación a los programas utilizados, nos servimos de los siguientes:

- Gestión de Pacientes Unidosis de Farmatools: como ya hemos mencionado anteriormente, es la herramienta principal de la que nos hemos servido. Es un programa informático compuesto por diversos programas que son los que nos han servido para elaborar el Excel y obtener todos los datos que ahí figuran. Este es el programa que hemos utilizado para obtener los datos sobre la posología y dosificación del oseltamivir en los pacientes seleccionados.
- Selene es el programa de Historia Clínica Electrónica. Con este programa hemos obtenido multitud de información. Buscábamos la Historia Clínica Electrónica y encontrábamos el Proceso de Urgencias o de Ingreso en el que el paciente hubiese sido tratado con oseltamivir y a partir de ahí nos fijábamos primero en la nota de ingreso para ver los antecedentes del paciente y el motivo de ingreso. Posteriormente, avanzando en el proceso podíamos ver cómo se desarrollaba el proceso del paciente y comparábamos con Unidosis cuándo comenzaba el tratamiento y cuándo lo terminaba. También podíamos observar posibles pruebas de diagnóstico pedidas como la técnica rápida de detección de anticuerpos.

Dentro de Selene podíamos acceder a Intranet, que nos permitía obtener información sobre la prueba de la PCR y de otras pruebas de diagnóstico microbiológico a partir de muestras de esputo por ejemplo o exudado nasofaríngeo. A partir de intranet podíamos también acceder a WEBLAB para ver el historial de las analíticas del paciente.

También he recurrido a diversos artículos científicos, parte de ellos proporcionado por mi tutora, y otros buscados en internet. Todos los artículos científicos utilizados como fuente de información por supuesto aparecen numerados en la bibliografía.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### PRINCIPALES RESULTADOS OBTENIDOS

Desde el Servicio de Farmacia se dispense oseltamivir a 160 pacientes hospitalizados, mayoritariamente del Servicio de Medicina Interna (58,1%) y de Neumología (22,5%), con una duración media de ingreso de 8 días. La PCR se realizó en 111 pacientes (69,4%) confirmándose 103 (64,37%) como casos de gripe A. En los 8 pacientes con PCR negativa, el oseltamivir fue suspendido.

Los casos confirmados por rango de edad fueron: 3 (<18 años), 31 (18-65 años) 69 (>65 años). Los antecedentes patológicos más frecuentes fueron: hipertensión arterial (HTA) (27,7%), dislipemia (19,3%), enfermedades cardiovasculares (18,5%), enfermedades pulmonares (14,7%), diabetes (10,1%), inmunodepresión (6,3%) e insuficiencia renal crónica (IRC) (7,8%). Como factores de riesgo, un 21,4% era fumador activo, un 14,6% presentaba obesidad y una embarazada. 12 pacientes (11,7%) no presentaban ningún antecedente ni factor asociado. Como complicaciones, un 8,7% requirió ingreso en UCI, un 3,9% falleció y un 11,7% reingresaron durante el periodo de estudio.

Respecto al tratamiento con oseltamivir, la pauta posológica más frecuente fue de 75mg/12horas, sin embargo un 6,25% recibieron dosis de 150mg/12 horas. También se estudió la posología en pacientes que presentaban IRC. En los 13 pacientes con IRC (8 confirmados con PCR), las dosis se ajustaron a 30mg/24 horas en el 75% de los pacientes con un aclaramiento de creatinina (ClCr) de 10-30ml/min y sólo se ajustó a 30mg/24 horas en el 11,11% de los pacientes con ClCr30-60 ml/min (el 45% presentaba un ClCr>58ml/min).

La duración del tratamiento en el 52% de los casos fue de 5 días, en el 29% fue < de 5 días (en el 39,13% consta que se dispensó tratamiento ambulatorio) y en el 19% de los casos la duración fue > de 5 días.

Al analizar los tratamientos antibióticos concomitantes, la mayoría recibieron de manera empírica levofloxacino (73 pacientes), ceftriaxona (67 pacientes) y amoxicilina/clavulánico (35 pacientes). El 11,8% de los pacientes no recibieron ningún antibiótico.

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN DESDE UN PUNTO DE VISTA DESCRIPTIVO A NIVEL GRÁFICO

A partir de los datos obtenidos he llevado a cabo la elaboración de una serie de gráficas que nos permitan observar de manera más descriptiva los resultados obtenidos para poder obtener posteriormente conclusiones que sean fáciles de interpretar. Los gráficos que se elaboraron fueron los siguientes:

1. Duración del tratamiento de los pacientes tratados con oseltamivir.
2. Complicaciones que sufrieron los pacientes en función de la duración del tratamiento.
3. Motivo de ingreso de los pacientes tratados con oseltamivir.
4. Distribución de los pacientes tratados con oseltamivir por su edad.
5. Factores de riesgo evaluados en pacientes tratados con oseltamivir: Tabaquismo.
6. Porcentaje de uso de antibióticos en los pacientes tratados con oseltamivir.

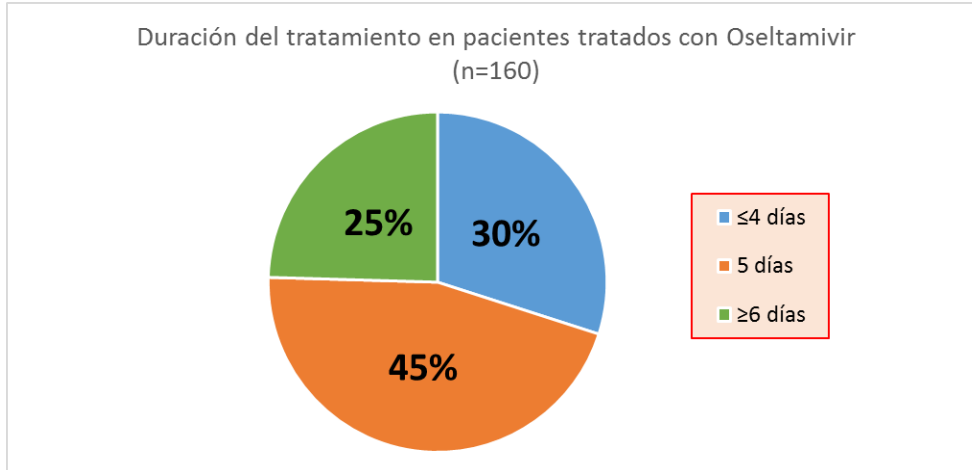
#### 1. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES TRATADOS CON OSELTAMIVIR.

Aquí tenemos la primera gráfica obtenida, en la que valoramos la duración del tratamiento con oseltamivir en los pacientes que fueron objeto de estudio.



Dividimos la duración del tratamiento en 3: Pacientes que recibieron el tratamiento aconsejado<sup>5,13</sup>, pacientes que recibieron un tratamiento de duración menor y pacientes que recibieron un tratamiento de duración mayor.

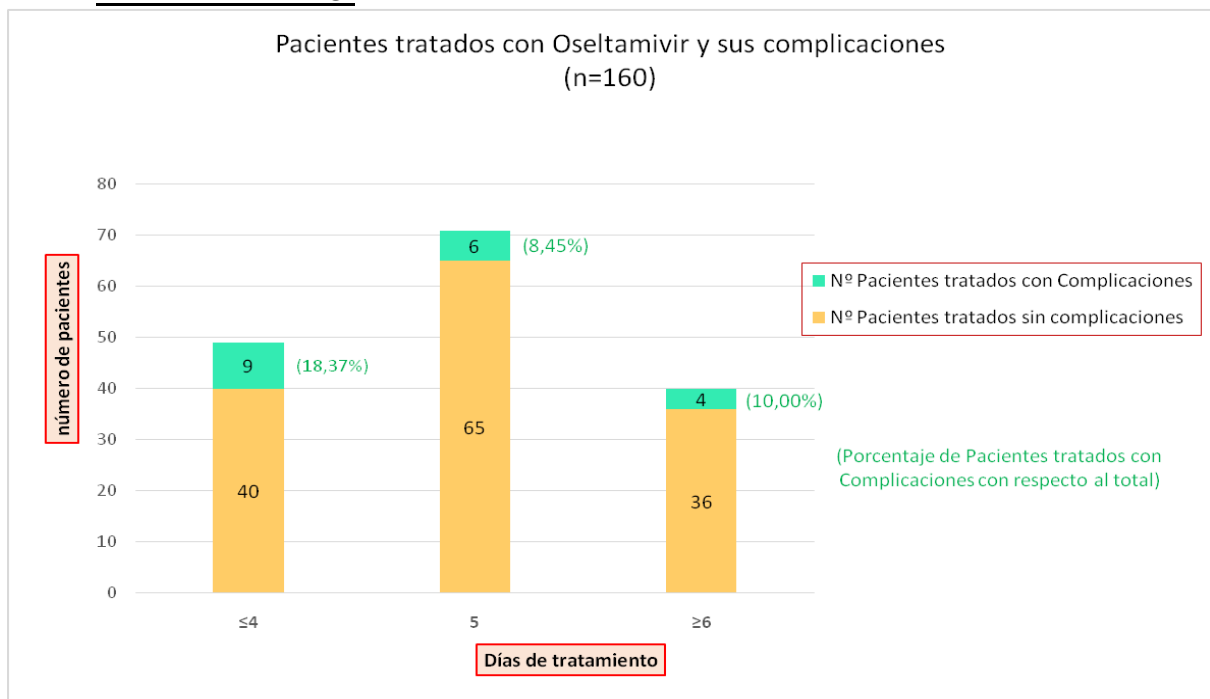
Lo interesante de esta gráfica es que revela que apenas el 45% de los pacientes recibieron un tratamiento de duración de 5 días que es el tratamiento indicado para este fármaco. Es



cierto que hay que tener en cuenta que en algunos pacientes, como ya hemos mencionado anteriormente, el tratamiento fue de tipo empírico por la gravedad del

paciente. Es de hecho recomendable que todos los pacientes con sospecha clínica y presentación grave que ingresan en UCI reciban tratamiento, aun antes de tener el resultado de las muestras para virus<sup>2</sup>. Dicho tratamiento se suspendió cuando la prueba de la PCR dio negativa y esto explica que haya habido un tratamiento inferior al indicado en el 30% de los pacientes. A su vez, podemos ver que hasta un 25% de los pacientes recibieron un tratamiento de una duración mayor al indicado. Este grupo de pacientes se puede explicar mejor en la siguiente gráfica por lo que lo trataremos a continuación.

## 2. COMPLICACIONES QUE SUFRIERON LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO.



Esta gráfica refleja las complicaciones que sufrieron cada bloque de pacientes y explica la posibilidad de que los pacientes que recibieron un tratamiento de menos de 5 días de duración se deba a la mayor gravedad del cuadro clínico de los mismos, así como el de los pacientes que recibieron un tratamiento de más de 5 días de duración.

Como aquí podemos ver, el mayor porcentaje de pacientes que sufrieron complicaciones durante el ingreso (ya sean neumonía, ingreso en UCI y/o muerte del paciente) coincide con el bloque de pacientes que recibieron un tratamiento de menos de 5 días de duración. Concretamente, en este bloque sufrieron complicaciones un 18,37% de los pacientes (49 pacientes recibieron un tratamiento de 4 días o menos de duración de los cuales 9 sufrieron complicaciones durante el tratamiento). Aquí se refleja mejor el hecho de que este grupo de pacientes recibió un tratamiento empírico por la gravedad de los síntomas que presentaban. Con respecto al grupo de pacientes que recibieron el tratamiento indicado de 5 días, encontramos el porcentaje más bajo de complicaciones con un 8,45% (71 pacientes recibieron un tratamiento de 5 días de duración de los cuales 6 sufrieron complicaciones). Esto se explica teniendo en cuenta que como no tuvieron complicaciones, los médicos no tuvieron la necesidad de comenzar un tratamiento de tipo empírico ni tuvieron la necesidad de alargar el tratamiento.

Podemos observar que el grupo de los pacientes que recibió un tratamiento superior a los 5 días de duración también presenta un mayor porcentaje de complicaciones en comparación con el grupo que recibió el tratamiento aconsejado por la EMA. Esto es debido principalmente al hecho de que la mayor gravedad del cuadro clínico de este grupo de pacientes hizo que los médicos optaran por alargar el tratamiento. Además, aunque no hay estudios bien diseñados que lo apoyen, algunos expertos recomiendan doblar la dosis (150mg/12 horas) en pacientes con neumonía grave u obesidad mórbida, debido al mayor volumen de distribución que está presente en los pacientes con ventilación mecánica<sup>2</sup>. La utilización de esta dosis ha sido una recomendación efectuada por la OMS en el año 2006. A su vez, una dosis de 300mg/día durante 10 días fue considerada una opción adecuada de tratamiento cuando la gripe estacional A cursara con neumonía grave, pero esto hacía referencia al tratamiento de la neumonía por virus de influenza A/H5N1<sup>2</sup>.

Conviene que aquí nos detengamos para analizar detenidamente estos datos. Ya hemos visto que la distinta duración del tratamiento con oseltamivir en los 3 grupos de pacientes está directamente relacionado con la gravedad del cuadro clínico del paciente y por lo tanto con las complicaciones que sufrieron durante la hospitalización. Recordemos que estas complicaciones que tuvimos en cuenta fueron el ingreso en UCI, fallecimiento y reingreso. Sin embargo, hoy por hoy no hay ningún estudio reciente ni concluyente que afirme que el tratamiento con oseltamivir reduzca la duración del ingreso de los pacientes hospitalizados que han dado una PCR positiva para gripe en comparación con los pacientes que no reciben tratamiento durante más de 5 días<sup>6</sup>, por lo que cabe preguntarse si el oseltamivir es un fármaco que se está utilizando correctamente y si verdaderamente es eficaz.

Atendiendo a un artículo científico llamado “Uso racional de oseltamivir. Eficacia e impacto junto a la evidencia actual” elaborado por los científicos Lorena Pardo Luciana, Robino Martín Notejane, Silvia Koziol, Guillermina Methol y Gustavo Giachetto”, el beneficio del uso del oseltamivir está solo demostrado a nivel de ensayos clínicos, revisiones sistemáticas o metanálisis de ensayos clínicos, por lo que es muy difícil evaluar correctamente el beneficio del uso de este fármaco. A nivel de estos estudios, el principal beneficio demostrado es la disminución de la duración de la enfermedad en aproximadamente un día, pero sólo si el

tratamiento se inicia pronto (en las primeras 48h tras el contacto con el virus), cosa que es muy difícil de hacer ya que en muchos casos los pacientes que ingresan ya tienen un cuadro gripal avanzado. De hecho, atendiendo a la historia clínica de los pacientes que fueron objeto de estudio pudimos ver que en muchos casos médicos y enfermeras reportaban en las anotaciones en el programa Selene que el paciente que ingresaba y del que se sospechaba que podía padecer la gripe ya había tenido contacto con un familiar o amigo que la había tenido. Así pues, el problema de un uso correcto del oseltamivir para que sea eficaz continua sin resolver, ya que como podemos ver, su rango de eficacia, que está dentro de las 48h tras el contacto, es difícilmente aplicable.

Seguidamente, vemos que en el grupo de pacientes que recibieron un tratamiento de más de 5 días también hay un porcentaje de pacientes que sufrieron complicaciones mayor que los que recibieron el tratamiento indicado por la EMA<sup>5</sup>, en este caso fueron un 10% de los pacientes (40 pacientes tuvieron un tratamiento de 6 o más días de duración de los cuales 4 sufrieron complicaciones). Hay que mencionar un hecho importante que es que la posología indicada para el tratamiento de la gripe con oseltamivir es de 75mg cada 12h durante 5 días (es decir 150mg al día) o de 75mg cada 24h durante 10 días<sup>5</sup>. El segundo tratamiento puede llegar a ser el de primera elección en pacientes que sufran de insuficiencia renal crónica o tengan un aclaramiento de creatinina bajo, lo que podría dar resultados engañosos ya que podría haber pacientes que recibieran este tratamiento, de manera también correcta, pero que al encontrarse en el grupo de pacientes que recibieron un tratamiento de más de 5 días aumentara este equivocadamente como pacientes que recibieron un tratamiento de duración incorrecta. Sin embargo hay que destacar que de estos 160 pacientes solo 1 de ellos recibió un tratamiento de 10 días de duración con una pauta de 75mg cada 24h, por lo que este grupo de pacientes no es engañosamente grande.

### 3. MOTIVO DE INGRESO DE LOS PACIENTES TRATADOS CON OSELTAMIVIR.

En esta gráfica se nos muestran los distintos motivos de ingreso de los pacientes que fueron



tratados con oseltamivir en nuestro estudio. Podemos ver que la gripe y las patologías relacionadas con las vías respiratorias (infección respiratoria-neumonía, EPOC-asma y disnea) fueron los principales motivos. Cabe mencionar aquí que estos motivos están estrechamente relacionados entre sí, ya que se vio que en varios casos los pacientes

presentaban tanto gripe como una infección respiratoria o neumonía, siendo dicha infección consecuenta a la gripe.

La razón por la que hemos englobado en el mismo bloque la EPOC y el asma, es porque en la mayoría de los casos, al ser pacientes ancianos, estos presentaban ambas patologías, por lo que en cuanto al motivo de ingreso nos encontramos con los siguientes escenarios: Que el paciente presentara EPOC como antecedente pero el motivo de ingreso fuera el asma y viceversa, y que a nivel del juicio clínico del médico encargado del paciente, el motivo de ingreso fueran tanto el asma como la EPOC.

Hay que tener en cuenta que, aunque el motivo de ingreso pudiera ser en muchos casos una patología relacionada con las vías respiratorias, esto hace alusión al motivo de ingreso en cuanto al juicio clínico del/los médicos responsables del paciente en el momento de su ingreso. Esto quiere decir que, aunque la razón por la que ingresaron podría ser por ejemplo una hiperreactividad bronquial, en muchos casos posteriormente la prueba de la PCR o la de detección de antígenos dio positiva, por lo que muchos pacientes presentaban una infección por gripe que derivó en dicha patología respiratoria, pudiendo ser que no se encontrara antes de infectarse con el virus influenza o que el virus acrecentara un antecedente que ya presentaba el paciente como puede ser en el caso de la EPOC.

Lo mismo se aplica a la infección respiratoria-neumonía. A nivel del juicio clínico de los médicos, el ingreso en algunos pacientes fue por una infección respiratoria que no se sabía a la hora de redactar la ficha de ingreso del paciente si dicha infección era de carácter vírico y bacteriano. En la mayoría de los casos, los pacientes que ingresaron por una infección respiratoria posteriormente se vio que se trataba de una neumonía. En cuanto a esto, cabe destacar el hecho de que el virus de la influenza puede causar una grave enfermedad como es el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la muerte en personas previamente sanas, así como neumonía, tal y como se redacta en "Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico" donde pudieron comprobar durante la realización del estudio que de 96 pacientes hospitalizados por una enfermedad respiratoria aguda, 18 fueron por neumonía y en todos ellos la PCR para el virus H1N1 fue positiva. Todos ellos presentaban cuadro gripal y en las radiografías de tórax que se realizaron podían observarse opacidades alveolares irregulares (predominantemente basales) afectando 3 o 4 cuadrantes de los pulmones en 11 pacientes<sup>7</sup>.

Un 11% de los pacientes ingresó como consecuencia de una reagudización de la EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) o por un episodio de reagudización de asma o de hiperreactividad bronquial. Hay que tener en cuenta que durante las estaciones frías es cuando se produce un mayor número de reagudizaciones de la EPOC, que es cuando hay más infecciones virales en la comunidad, siendo la infección bronquial viral o bacteriana la principal causante de la exacerbación de la EPOC, de acuerdo con un informe realizado por J.L. Viejo Bañuelos en el Hospital General Yagüe de Burgos. De hecho, en dicho artículo una prueba de PCR es positiva para pacientes con EPOC en búsqueda del virus H1N1 en el 23% de los casos. Estudios recientes afirman que la gripe puede ser la causante de las agudizaciones de la EPOC en el 30% de los casos. Una infección viral causa estrechamiento de la vía aérea y que esto puede favorecer una infección bacteriana secundaria<sup>9</sup>. Esto hemos podido comprobarlo en la elaboración del trabajo realizado por la Farmacéutica Adjunta Mireya Mañes, pues como ya hemos mencionado antes sólo un 11,8% de los pacientes que fueron tratados con oseltamivir en dicho informe no recibieron ningún tratamiento antibiótico, por lo que un 88,8% de los pacientes que recibieron tratamiento con oseltamivir

sí recibieron un tratamiento antibiótico concomitante. Además el aumento de la endotelina 1 causada por la EPOC puede desencadenar episodios agudos de asma, que también están aumentadas en las exacerbaciones por EPOC<sup>9</sup>.

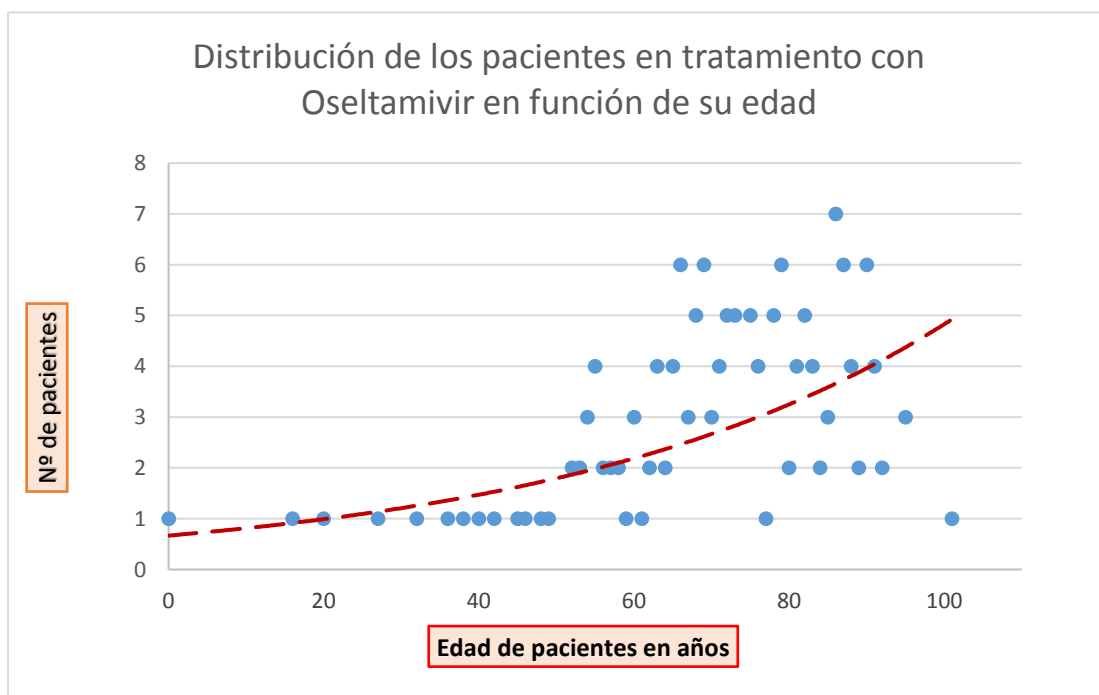
Aunque la mayor susceptibilidad de los pacientes con exacerbaciones de la EPOC a contraer la gripe es una idea interesante, en el estudio de Greenberg et al. no se evidenció que los pacientes con EPOC tuvieran una susceptibilidad mayor que los pacientes control, aunque en ese estudio no se utilizara la PCR para detectar el virus H1N1 y por lo tanto dicho estudio no detectara casos de gripe consecuentes a la EPOC. Sí es cierto que en otro estudio se detectó al menos un virus en el 64% de los pacientes usando PCR y además estos pacientes sufrieron más exacerbaciones que en aquellos en los que no se aisló el virus<sup>9</sup>. Podríamos encontrarnos aquí ante un efecto de retroalimentación positiva: Un paciente con EPOC puede ser más susceptible de contraer el virus de la gripe y dicho virus puede producir más exacerbaciones de la enfermedad de la EPOC, agravando a su vez el cuadro gripal del paciente. por lo que podría ser que algunos pacientes contrajeran la gripe de manera consecuentee a una infección respiratoria, esto es, durante la hospitalización.

Señalar que hay estudios científicos y artículos que aconsejan que el oseltamivir se utilice como profiláctico para prevenir que un paciente contraiga la enfermedad del virus del influenza. La Agencia Europea del medicamento refleja este uso del Tamiflú para la prevención post-exposición, tratamiento a iniciar tras un contacto directo con un individuo infectado (posología: 75mg una vez al día durante 10 días para adolescentes y adultos). También hace referencia al tratamiento preventivo del virus H1N1 en el caso de una epidemia de gripe en la población (posología: 75mg una vez al día hasta 6 semanas)<sup>5</sup>. Esto lo desarrollaremos más en el apartado de Conclusiones.

En cuanto al porcentaje de “otros”, se incluyen aquí a los pacientes que eminentemente contrayeron la gripe durante el ingreso, como por ejemplo el caso de un paciente que se sometió a una resección hepática, o un bebé prematuro que contrajo una infección respiratoria.

#### DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES TRATADOS CON OSELTAMIVIR POR SU EDAD.

Aquí vemos una gráfica muy significativa que nos hace ver que la mayoría de los pacientes



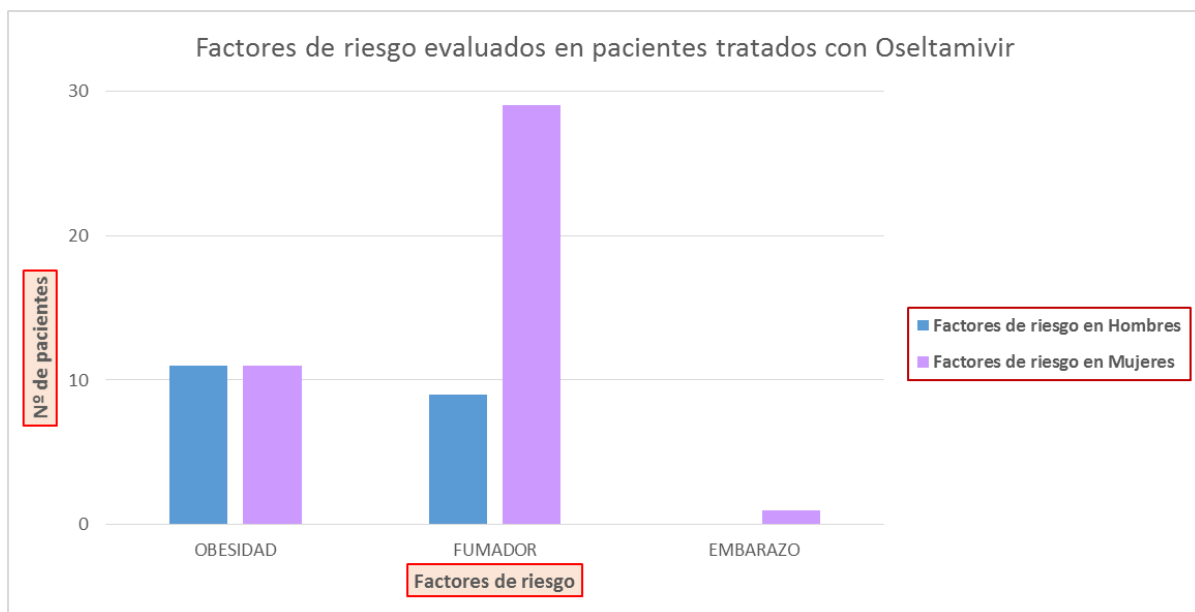
que fueron tratados con oseltamivir fueron pacientes ancianos. Se observa una elevación muy significativa a partir de los 57 años aproximadamente. Por supuesto la razón principal de este aumento de la edad de los pacientes tratados con el fármaco a partir de los 57-60 años es indudablemente debido al hecho de que este grupo (principalmente ancianos) es mucho más vulnerable a la hora de sufrir complicaciones derivadas de la enfermedad del virus H1N1, siendo la más habitual la neumonía y la principal causante de muerte tras contraer la gripe a nivel general ( no se refiere a estos pacientes en concreto sino a nivel general). Se estima en un 90% las muertes debidas a la neumonía contraída consecuentemente a una infección por el virus de la gripe<sup>8</sup>. El riesgo de sufrir complicaciones también está aumentado en los pacientes con enfermedad cardiovascular previa<sup>8</sup>.

También se han relacionado las infecciones respiratorias altas con un riesgo incrementado de enfermedad cardíaca isquémica y accidentes cardiovasculares, que se incrementan durante las epidemias a razón de 2,5 veces más para las muertes de causa cardiovascular<sup>8</sup>. Su sistema inmune se encuentra más comprometido, así como el hecho de que conforme se avanza en edad se contrae un mayor número de enfermedades crónicas como son la EPOC o el asma que como ya hemos comentado son factores que predisponen al paciente a tener una mayor probabilidad de contraer el virus.

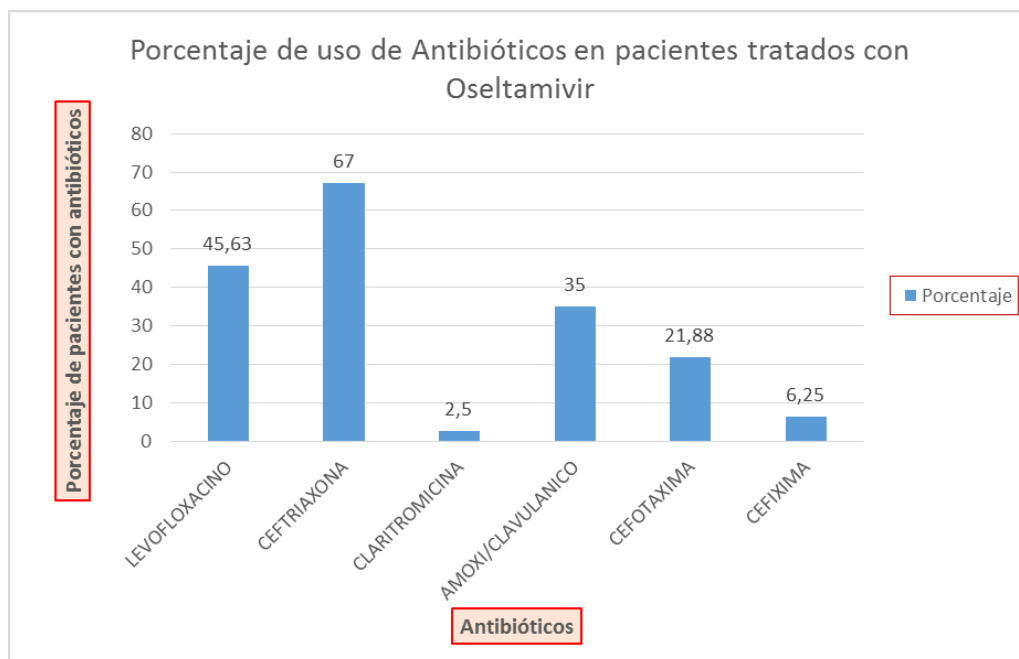
Todo esto explica este gráfico. El mayor riesgo de este grupo de pacientes hace que sean más susceptibles de ser ingresados en el hospital para ser tratados y recibir el tratamiento con oseltamivir.

#### 4. FACTORES DE RIESGO EVALUADOS EN PACIENTES TRATADOS CON OSELTAMIVIR: TABAQUISMO.

En cuanto a los factores de riesgo, esta gráfica nos proporciona la valiosa información de que los pacientes mujeres presentaban un riesgo mucho mayor de contraer gripe que los pacientes fumadores hombres. Aquí vemos que de los casi 40 pacientes fumadores que fueron tratados con oseltamivir, casi 30 fueron mujeres. Sin embargo, vemos también que en el caso de la obesidad el género no influyó.



## 5. PORCENTAJE DE USO DE ANTIBIÓTICOS EN LOS PACIENTES TRATADOS CON OSELTAMIVIR.



Algo muy significativo y que se comentará también en el apartado de conclusiones, es el uso de los antibióticos en tratamiento concomitante al osetamivir. Un gran porcentaje de los pacientes experimentó este tratamiento, tanto con osetamivir como con antibióticos. El más utilizado fue la ceftriaxona seguido del levofloxacino y la amoxicilina/clavulánico.

Tras haber desarrollado esta gráfica, conviene que nos detengamos a examinar de nuevo si el osetamivir es un fármaco verdaderamente eficaz. Vemos que la mayoría de los pacientes que fueron tratados con osetamivir también fueron tratados con antibióticos. Teniendo esto en cuenta, ¿no es lógico preguntarse si al menos uno de los dos tratamientos, el antiviral o el antimicrobiano, fue en estos casos innecesario? El problema que ha surgido con el aumento exponencial de la resistencia a los antibióticos por parte de las bacterias es ya conocido y su nivel de alarma no para de aumentar, pero hay que señalar que las resistencias a antivirales también existen y también están aumentando como consecuencia de un uso indebido de estos fármacos como también sucede con el de los antibióticos.

El artículo ya mencionado anteriormente de los archivos de pediatría de Uruguay, afirmaba que se han descrito resistencias en el virus A H1N1. La mutación más frecuente genera una mutación que da como resultado la sustitución de histidina por treonina en la posición 275 de la molécula de neuraminidasa. En el año 2008 se detectaron en Noruega hasta un 75% de cepas resistentes, pero es cierto que en ningún caso pudo demostrarse que el uso previo del fármaco pudiera generar mayor resistencia<sup>10</sup>.

Para poder hacer una comparativa con otro estudio similar y dar más rigor y solidez a los datos que hemos obtenido, nos fijamos en un informe realizado por el Departamento de Microbiología y Farmacia Hospitalaria realizado en el Complejo Universitario Hospitalario de Albacete. Se dispensó osetamivir a 201 pacientes hospitalizados de los se seleccionaron 185 a los que se les había realizado la prueba diagnóstica de los cuales el 42,7% fueron

confirmados como casos de gripe A (H1N1). También se subdividió la población en 3 grupos: menores de 18 años, de 18 a 65 y mayores de 65 años. Resulta llamativo que aunque el tratamiento con oseltamivir suele estar enfocado a pacientes de la tercera edad, en este caso el 70,9% de los casos positivos pertenecía al segundo grupo y solo 4 pacientes (9,8%) de los 41 tratados resultaron positivos para la gripe A. Hay que tener en cuenta que el estudio se llevó a cabo fuera del período de gripe estacional.

El antecedente patológico más frecuente entre los casos confirmados fueron las enfermedades respiratorias (21,5%). Un 17,7% no presentaba ningún factor de riesgo. Un 21,5% de los casos confirmados requirió ingreso en UCI sin presentar diferencias significativas con respecto a los casos negativos, y se registraron 5 muertes con gripe A H1N1 confirmada. Cabe destacar que los 5 pacientes presentaban al menos una enfermedad asociada al riesgo de complicación<sup>11</sup>.

Pero lo más destacable de este estudio, es lo mismo a lo que me remito y trato de recalcar a lo largo y desarrollo de este trabajo, que es el uso y la pauta del oseltamivir que se utiliza en los Hospitales. Hasta ahora sólo podíamos trabajar con los datos obtenidos en el hospital donde realicé las Prácticas Tuteladas, sin embargo gracias a este trabajo podemos establecer que una pauta diferente a la de 75mg/12 horas, que recuerdo que es la pauta aconsejada, tampoco era la más empleada en el Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Aunque el tratamiento más frecuente fue de 5 días, los autores del trabajo también hacen hincapié en el hecho de que un 46,8% de los pacientes tratados con oseltamivir recibió un tratamiento superior a 7 días (con un máximo incluso de 24 días, señalan). La dosis más utilizada fue la de 75mg/12 horas pero en el 29,9% de los pacientes se le prescribió el doble de dosis (150mg/12 horas).

En cuanto a los fármacos concomitantes, el antibiótico más utilizado en este caso fue el levofloxacino (75,6%) seguido de ceftriaxona (14,3%).

Este trabajo también concluyó en la necesidad de elaboración de trabajos posteriores que deberán confirmar la eficacia del tratamiento de oseltamivir para la gripe A (H1N1), la duración y la dosis más adecuada<sup>11</sup>.

## **CONCLUSIONES**

Ahora que ya hemos analizado los datos obtenidos, podemos sacar las conclusiones pertinentes acerca del uso del oseltamivir en la práctica clínica concretamente en el Hospital Universitario de Móstoles.

### **PACIENTE TIPO**

En primer lugar, en lo referente al paciente tipo al que se prescribió el oseltamivir: Es un paciente anciano, debido a lo ya explicado anteriormente. Es un paciente que tiene una mayor probabilidad de ingresar y de recibir el tratamiento con este fármaco debido a que tiene una mayor probabilidad de sufrir complicaciones derivadas de la infección por gripe del virus H1N1. A su vez, estos pacientes presentaban en un considerable porcentaje antecedentes como EPOC y/o asma, que aumentaban la posibilidad de que dicho paciente terminara desarrollando complicaciones como consecuencia de la infección por gripe, ya que el motivo de ingreso o bien fue un cuadro gripal o una reagudización de la EPOC o un ataque agudo de asma o hiperreactividad bronquial.



## PAUTA UTILIZADA

En cuanto a la pauta utilizada en el tratamiento con oseltamivir, la más utilizada fue como ya se ha dicho una posología de 75mg cada 12 horas, es decir, 150mg al día. Sin embargo hay un porcentaje demasiado elevado de pacientes que recibieron un tratamiento que no es el pautado por la EMA para un caso de infección por gripe A, ya que en muchos casos el tratamiento se alargó sin una causa o justificación aparente, por lo que este aspecto debería tenerse en cuenta a la hora de mejorar la pauta del fármaco. De esta manera podría surgir el problema de que aparecieran resistencias al tratamiento, perdiendo este su supuesta eficacia. Digo supuesta porque como hemos mencionado, no hay estudios que verdaderamente sustenten una reducción del tiempo de hospitalización de los pacientes tratados con oseltamivir, por lo que también cabe preguntarse si verdaderamente el uso de este fármaco está siendo eficiente en este hospital en concreto y ya no solo en este hospital sino a nivel general.

La técnica de la PCR no se realizó en todos los pacientes de los que se sospechaba que podían presentar una infección por gripe. En varios casos sólo se realizó la prueba de detección de anticuerpos lo que podría haber pasado por alto pacientes que sí estaban infectados. Por el otro lado, como ya se ha mencionado anteriormente, en todos los casos en los que la PCR dio un resultado negativo el tratamiento con oseltamivir se suspendió, por lo que el Hospital siguió una buena práctica de uso en este caso.

El uso de oseltamivir en los pacientes ingresados que estaban infectados por gripe no demostró que redujeran el número de complicaciones derivadas de la infección por gripe del virus H1N1, en comparativa con datos obtenidos y manejados por otros hospitales y de diversos artículos científicos que ya hemos mencionado.

Desde la pandemia de gripe A en abril de 2009 el oseltamivir se convirtió en el tratamiento de primera línea para la influenza, pero aún a día de hoy no hay aún ensayos clínicos que validen su empleo para reducir la mortalidad asociada a la enfermedad. El British Medical Journal y la «Colaboración Cochrane» (específicamente el Acute Respiratory Infections Group of Cochrane) llevó a cabo una revisión bibliográfica para buscar ventajas e inconvenientes del uso de este fármaco y hasta la fecha (año 2014 fue cuando terminó dicha revisión bibliográfica) no pudieron más que confirmar la casi nula evidencia de que el oseltamivir alivie los síntomas, ni reduzca el tiempo de estancia ni la mortalidad de los pacientes infectados con el virus de la influenza<sup>12</sup>.

En cuanto a estudios clínicos realizados, es cierto que los ensayos *in vitro* demostraron que el oseltamivir inhibe las neuraminidasas A y B<sup>5,13</sup>. La eficacia primaria se redujo de forma proporcional al número de individuos negativos para influenza y sólo se confirmó la infección gripal en el 67% de los pacientes reclutados para los estudios clínicos. Sólo se redujo en un día la mediana de la duración de la enfermedad ( $p=0,0012$ ) ( los requisitos de los pacientes fueron la presentación de síntomas gripales, no de una PCR positiva)<sup>5</sup>.

En la población de alto riesgo, la mediana de la duración de la enfermedad de la gripe en sujetos de edad avanzada (>65 años), no se redujo significativamente<sup>5</sup>.

Por lo tanto, teniendo en cuenta la carente existencia de estudios clínicos y datos que respalden o prueben que esté fármaco sea verdaderamente esencial a nivel pragmático para el tratamiento de la gripe A, y también teniendo en cuenta el importantísimo hecho de que

éste fármaco sólo puede ser eficaz si se administra en las 48 horas siguientes al comienzo de los síntomas de la gripe, cosa que a la praxis es bastante complicada, como ya se ha comentado anteriormente. Podemos concluir pues que es de completo entendimiento que la Organización Mundial de La Salud haya retirado el oseltamivir de la lista de fármacos esenciales y que el uso de éste fármaco genere tanta controversia.

### USO DE ANTIBIÓTICOS

En cuanto al uso de antibióticos como tratamiento concomitante al oseltamivir, hay que tener en cuenta que mientras el 88,2% de los pacientes recibieron tratamiento con antibióticos a la vez que con oseltamivir, no todos esos pacientes fueron diagnosticados una infección de origen bacteriano, por lo que hubo varios pacientes que recibieron un tratamiento con antibióticos de manera empírica e innecesario, ya que la infección respiratoria que padecían en varios casos era de carácter vírico, no bacteriano. Esto supone un serio problema a nivel de Salud Pública en cuanto al surgimiento de resistencias por parte de las bacterias a los antibióticos.

### LIMITACIONES

En este apartado mencionaremos algunas limitaciones a las que nos tuvimos que enfrentar a la hora de recavar nuestra información y de buscar en las bases de datos de Farmatools. En primer lugar, hay que decir que 18 de los pacientes de los que nos servimos para elaborar nuestros datos y gráficas fueron o trasladados a otro hospital o seguían ingresados cuando la Farmacéutica Mireya Mañes elaboró el trabajo y cuando yo colaboré en la recogida de datos, por lo que podría ser que estos pacientes experimentaran complicaciones o se alargara su tratamiento con oseltamivir sin que hayamos podido recoger esa información. A su vez, en el caso de los pacientes trasladados, no pude obtener información de cómo evolucionaron dichos pacientes en el hospital al que fueron trasladados, Igualmente, podrían haber sufrido complicaciones que no fueron recogidas en la elaboración ni de el informe ni de este trabajo.

También mencionar que en cuanto al antecedente de “fumador”, la única información que teníamos en cuanto a si fumaba o no y, en el caso de que fuese un exfumador, cuánto tiempo hacía que lo había dejado, procedía del paciente que podría haber mentido quizás por pudor, afectando a la calidad de nuestros datos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. *“Uso racional de oseltamivir. Eficacia e impacto junto a la evidencia actual Rational use of oseltamivir. Efficacy and impact together with the current evidence”.*
2. *“Diagnóstico y tratamiento de los pacientes adultos con insuficiencia respiratoria aguda grave por el nuevo virus de la gripe A(H1N1)v Dr. Alejandro Rodríguez – Dr. Federico Gordo”*
3. *“Pandemia de Gripe A (H1N1): retos y repercusiones para el sistema sanitario. Subdirección General de Salud Pública y Prevención, Consejería de Sanidad, Comunidad de Madrid, Madrid, España.”*
4. *“The Journal of Emergency Medicine, Vol. 50 Nº 3. AAEM Clinical Practice. Influenza in the Emergency Department.”*
5. [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tamiflu-epar-product-information\\_es.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tamiflu-epar-product-information_es.pdf)

6. "Uso racional de oseltamivir. Eficacia e impacto junto a la evidencia actual" elaborado por los científicos Lorena Pardo Luciana, Robino Martín Notejane, Silvia Koziol, Guillermina Methol y Gustavo Giachetto."
7. "Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico: Rogelio Perez-Padilla, M.D., Daniela de la Rosa-Zamboni, M.D., Samuel Ponce de Leon, M.D., Mauricio Hernandez, M.D., Francisco Quiñones-Falconi, M.D., Edgar Bautista, M.D., Alejandra Ramirez-Venegas, et al., for for the INER Working Group on Influenza".
8. "Infección por influenza. Riesgos, complicaciones y prevención Roberto Debbag Departamento de Infectología. Hospital Profesor Juan P. Garrahan. Buenos Aires. Argentina."
9. "Virus respiratorios como causa de agudización de la EPOC. J.L. Viejo Bañuelos. Servicio de Neumología. Hospital General Yagüe. Burgos. España. Correspondencia: Dr. J.L. Viejo Bañuelos."
10. "Meijer A, Lackenby A, Hungnes O, Lina B, van-der-Werf S, Schweiger B, et al; European Influenza Surveillance Scheme. Oseltamivir-resistant influenza virus A (H1N1), Europe, 2007-08 season. *Emerg Infect Dis* 2009; 15(4):552-60."
11. "Estudio descriptivo de los pacientes hospitalizados tratados con oseltamivir. Servicio de "Microbiología y Farmacia Hospitalaria, Complejo Universitario de Albacete, España".
12. Oseltamivir: ¿riesgo o beneficio en su administración? *Apuntes de Cochrane (Oseltamivir: risk or benefit of its administration? Notes of Cochrane)* José de Jesús Coria Lorenzo\*"
13. [https://www.vademecum.es/medicamento-tamiflu+caps.+dura+75+mg\\_prospecto\\_](https://www.vademecum.es/medicamento-tamiflu+caps.+dura+75+mg_prospecto_)