

INDICACIONES DEL OSELTAMIVIR EN CASOS ALTAMENTE SOSPECHOSOS
Y/O CONFIRMADOS DE INFLUENZA

ANYELA YISEL VILLOTA GRIJALBA

ANDRES FELIPE HURTADO FERNANDEZ

UNIVERSIDAD SANTIAGO DE CALI

FACULTAD DE SALUD

PROGRAMA DE TERAPIA RESPIRATORIA

SANTIAGO DE CALI

2019

INDICACIONES DEL OSELTAMIVIR EN CASOS ALTAMENTE SOSPECHOSOS
Y/O CONFIRMADOS DE INFLUENZA

Monografía presentada al comité de investigaciones del programa de Terapia
Respiratoria como requisito parcial para optar por el título de Terapeuta
Respiratorio

ANYELA YISEL VILLOTA GRIJALBA

ANDRES FELIPE HURTADO FERNANDEZ

TUTOR: MONICA LUNA BOLAÑOS. TR. MAG EN EPIDEMIOLOGÍA.

UNIVERSIDAD SANTIAGO DE CALI

FACULTAD DE SALUD

PROGRAMA DE TERAPIA RESPIRATORIA

SANTIAGO DE CALI

2019

Contenido

INTRODUCCION	5
RESUMEN	8
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
2. PREGUNTAS ORIENTADORAS	12
3. OBJETIVOS	13
3.1 Objetivo general	13
3.2. Objetivo Especifico	13
4. ESTADO DEL ARTE	13
4.1 Antecedentes	13
4.2. Contexto Mundial	15
5. MARCO TEÓRICO	16
5.1. Agente a tratar, principio activo y mecanismo de accion	17
5.2. Distribución	19
5.3. Prescripción	24
5.4. Administración del medicamento	30
5.5. Eficacia del medicamento	30
5.6. Farmacologia segura	32
6. METODOLOGÍA	33
6.1. Tipo de monografia	33
6.2. Criterios de busqued de la información	33
6.3. Variables o atributos de interes para la revisión de articulos	33
7. DISCUSIÓN	35
8. CONCLUSIONES	42
9. RECOMENDACIONES	44
10. BIBLIOGRAFÍA	47

Lista de figuras y tablas

	Pág.
Figura 1. Manejo y usos de los medicamentos.....	17
Tabla 1. Adultos de alto riesgo que reciben Oseltamivir en Chile.....	22
Tabla 2. Niños y adolescentes de alto riesgo que reciben Oseltamivir en chile.....	22
Tabla 3. Dosis recomendada de Oseltamivir para Colombia.....	25
Tabla 4: Dosificación Oseltamivir para niños que pesan menos de 40 kg en Colombia.....	26
Tabla 5. Tratamiento con retrovirales para la influenza en Estados Unidos de Norteamérica.....	26
Tabla 6. Tratamiento para niños y adolescentes que reciben Oseltamivir en chile.....	28
Tabla 7. Quimioprofilaxis para niños y adolescentes que reciben Oseltamivir en chile.....	29
Tabla 8. Tratamiento para adultos en España.....	29
Tabla 9. Niños (12 meses o mayores), ajuste según peso en España.....	29

INTRODUCCIÓN

Las Infecciones Respiratorias Agudas (IRA) se catalogan entre las diez principales causas de defunción en la población general y dentro de las tres primeras en los niños menores de cinco años. Se estima que al año se presentan un promedio de 4.000.000 de muertes por esta enfermedad, siendo los niños menores de 5 años el grupo poblacional con mayor riesgo de morir por IRA, las personas que cursan con alguna enfermedad crónica de base y los mayores de 60 años. Estas infecciones, según el Ministerio de Salud de Colombia, pertenecen a los eventos de vigilancia obligatoria en salud pública por su potencial de diseminación y por ser una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. (1)

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) constituyen un grupo de enfermedades que se producen en el sistema respiratorio. Estas son causadas por diferentes agentes patógenos como virus y bacterias, entre los que se encuentran: adenovirus, virus sincitial respiratorio, coronavirus, bocavirus, rinovirus y los diferentes tipos y subtipos de influenza. Ahora bien, en cuanto a la influenza, las más comunes se producen en las epidemias estacionales, estas son, las de tipo A, en donde los subtipos actualmente circulantes en los seres humanos son A (H1N1) y A (H3N2). También existen las de tipo B, donde los subtipos se dividen en dos linajes: B/Yamagata y B/Victoria. (2, 3). Dicho de otra forma, existen dos tipos de influenza; el primero (tipo A), agrupa los virus causantes de las pandemias; el segundo (tipo B), hace referencia a aquella influenza que depende de las estaciones y de la ocurrencia de picos epidemiológicos.

El virus estacional de la influenza, a nivel mundial, circula por el hemisferio norte, de noviembre a abril, coincidiendo con el invierno y la temporada fría. Obedeciendo a esa lógica, en el hemisferio sur, circula de abril a septiembre, cuando también es estación de invierno y tiempo frío. En las zonas tropicales no existe un claro patrón estacional, lo cual repercute en que el virus se encuentre circulando todo el año con picos acentuados durante las temporadas de lluvias. Razón por la cual, en temporadas de lluvias, los índices de influenza aumentan. La relación existente

entre el clima y el aumento de la influenza ha sido corroborada por un estudio a cargo de Jing Zhang. Este fue llevado a cabo en el sur de China, en el año 2019. Dentro de sus conclusiones se destaca que una disminución de 5°C en la temperatura aumenta los casos de influenza en un 8% (IC 95%). (1, 4)

En la fase pandémica del virus de la influenza A (H1N1), presentada en el 2009, se registraron 126,168 casos a nivel mundial de los cuales se registran 684 muertes que se atribuyen a personas con una edad avanzada o que portaban una enfermedad adyacente. Por esta razón, a partir de agosto de 2010, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió el inicio de la fase pos-pandémica del Virus, lo cual permitió establecer las acciones de prevención, vigilancia y control de la Influenza AH1N1/09 para Colombia. El inicio de dicha fase también permitió que el virus fuese reconocido como un agente etiológico más a detectar dentro de la vigilancia de las Infecciones Respiratorias Agudas (IRA), lo que implica abarcar componentes como: gestión y planeación, atención para la salud, gestión de conocimiento y sistemas de información y monitoreo. (1, 5, 6, 7)

Ahora bien, cuando existe sospecha clínica de infección por influenza, y se observan los criterios recomendados por la guía del Ministerio de Salud y protección Social, es necesario hacer uso de retrovirales. En Colombia, particularmente, se utiliza el Oseltamivir como medida terapéutica. Cabe anotar que, si bien existe debate sobre la evidencia de la efectividad de este medicamento, la Organización Mundial de la Salud y el centro para el Control y Prevención de Enfermedades recomiendan su administración. Estudios han demostrado que este medicamento acelera el tiempo para el alivio de los síntomas clínicos, reduce el riesgo de complicaciones del tracto respiratorio inferior y disminuye la entrada al hospital. (1, 8, 9) Sin embargo, estudios afirman que no se han obtenido pruebas estadísticamente significativas que demuestren que el Oseltamivir haya reducido la mortalidad de los enfermos; tal es el caso de la investigación adelantada en México por Coria, en el año 2014. (10)

Más allá de esto, no es de extrañar que la utilización de medicamentos siempre este acompañada de efectos adversos. En el caso del Zanamivir, suministrado por vía inhalada, se ha asociado su utilización a broncoespasmo grave con posterior deterioro de la función respiratoria en pacientes con enfermedades pulmonares

crónicas; mientras que el Oseltamivir, por vía oral, produce trastornos digestivos, reacciones cutáneas, aumento de transaminasas, hepatitis, confusión y convulsiones, arritmia, muerte súbita durante el sueño y casos de trastornos graves del comportamiento. Dichas reacciones han sido atribuidas a un efecto depresor central del fármaco. (11)

Otros estudios demuestran que el uso correcto y oportuno del medicamento genera una disminución de las complicaciones en la población afectada, por lo que compete una correcta distribución de este. En ese sentido, en el año 2017, en Estados Unidos James llevó a cabo un análisis del Oseltamivir para la influenza en el cual indicó que es importante maximizar el uso de una reserva existente por la amenaza de morbilidad y mortalidad significativa después de una pandemia de gripe. (12) De igual forma, el Gobierno de los Estados Unidos considera que, a nivel nacional e internacional, el mantenimiento de una reserva es una estrategia apropiada para la propagación de la pandemia, ya que el uso como quimioprofilaxis generará desabastecimiento del Oseltamivir. (13) Según datos de la guía de practica chilena de influenza del año 2015 el uso de Oseltamivir como profilaxis genera para el gobierno más costo que efectividad en el tratamiento, ya que se ha demostrado que el uso en la población que tiene un riesgo bajo a la enfermedad no es justificado. (14)

Teniendo en cuenta que para Colombia estos retrovirales se entregan bajo los lineamientos establecidos por la Guía de Influenza del Ministerio de salud es exigible un correcto manejo y una administración eficaz de este medicamento. Lo anterior con el propósito de facilitar una disminución en los riesgos de desabastecer el retroviral, sobre todo, en temporadas donde aparecen los picos de influenza. (1) Por lo dicho anteriormente, se realiza una revisión bibliográfica que evidencie los criterios de uso del medicamento, los efectos terapéuticos y las reacciones adversas del mismo. Razón por la cual, a partir de la revisión del estado del arte, se encontrarán los paradigmas que permiten realizar una crítica al manejo del retroviral para la influenza, siempre considerando los beneficios y desventajas de la aplicación.

El objetivo general de esta investigación es describir las indicaciones y uso del Oseltamivir en casos altamente sospechosos y/o confirmados de influenza. Para

lograr dicho propósito se estableció, en un primer momento, el planteamiento del problema, seguido de las preguntas orientadoras y los objetivos específicos. En un segundo momento, se expuso el Estado de Arte, compuesto por los antecedentes del problema de investigación y la contextualización global de este. En una tercera instancia, se establece el marco teórico. En este segmento se indican los tópicos problemáticos y se muestra el sustento teórico de lo que se entiende por: agente a tratar, principio activo, mecanismo de acción, distribución, prescripción, administración, eficacia y farmacología segura. Acto seguido, se hace una descripción detallada de la metodología utilizada para llevar a término la investigación.

Finalmente, el lector de esta monografía encontrará tres apartes donde se manifiestan posturas personales de los autores. Se trata de los segmentos denominados: discusión, conclusiones y recomendaciones. En el primero se exponen los diferentes debates que suscita el tema de investigación; en el segundo, las conclusiones generales de esta (teniendo en cuenta los objetivos planteados) y, en el tercero, las recomendaciones que se extienden a futuros investigadores e interesados en algunos de los tópicos más problemáticos (particularmente, en la prescripción y la administración del medicamento).

RESUMEN

Las Infecciones Respiratorias Agudas (IRA) se catalogan entre las diez principales causas de defunción en la población general y dentro de las tres primeras en los niños menores de cinco años y mayores de 60 años, estas son causadas por diferentes agentes patógenos como virus y bacterias dentro de las cuales se encuentra la influenza tipo A y B que dependen a su vez de las estaciones y de la ocurrencia de picos epidemiológicos por ello la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2009 genera unas recomendaciones para el control y tratamiento de la enfermedad, dentro de ellas se destacan los retrovirales como el Oseltamivir que son un grupo de medicamentos que actúan inhibiendo la replicación del virus. Diferentes estudios demuestran que el Oseltamivir acorta la duración de los síntomas en pacientes que tengan o no un factor de riesgo, esto a su vez reduce la estancia hospitalaria y disminuye la incidencia de la enfermedad, por otro lado

estudios destacan que existen factores adversos relacionados con el consumo del medicamento como es el caso de la exacerbación de los síntomas psiquiátricos en pacientes con esquizofrenia, otros como hematoquecia y Diarrea.

El Oseltamivir es distribuido bajo unas indicaciones establecidas por cada país donde se toman recomendaciones que establece la OMS, aunque estudios de farmacovigilancia han evidenciado en diferentes regiones unas inconsistencias en la entrega por entidades gubernamentales de salud lo que ha generado desabastecimiento del medicamento, además de ello se ha observado que las opciones de tratamiento con Oseltamivir en relación a la presentación existe una diferencia significativa, ya que en países desarrollados se pueden encontrar mayor número de presentaciones lo que produce más opciones para el tratamiento, por lo que conocer acerca del medicamento y de sus diferentes consideraciones que se tienen en cuenta para ser entregados se convierte en una excelente herramienta de apoyo para mejorar el servicio en salud y brindar seguridad y confort al paciente.

SUMMARY

Acute Respiratory Infections (ARIs) are among the top ten causes of death in the general population and within the top three in children under five and older than 60, pathogens such as viruses and bacteria found in type A and B influenzae that depend on the seasons and the occurrence of epidemiological peaks, which is why the World Health Organization (WHO) in 2009 generates recommendations for the control and treatment of the disease, among them are antivirals such as Oseltamivir that are a group of drugs that act by inhibiting the replication of the virus. Different studies show that Oseltamivir shortens the duration of symptoms in patients who have or do not have a risk factor, this in turn reduces hospital stay and decreases the incidence of the disease, on the other hand studies highlight that there are adverse factors related to the consumption of the drug such as the exacerbation of symptoms patients with schizophrenia, others such as hematochezia and diarrhea.

Oseltamivir is distributed under country-based guidance by WHO, although pharmacovigilance studies have shown in different regions of inconsistencies in delivery by government health entities which has generated drug shortages, and it

has been observed that Oseltamivir treatment options in relation to presentation have significant difference, as in developed countries they can be found greater number of presentations which produces more options for treatment, so knowing about the drug and its different considerations that are taken into account to be delivered becomes an excellent support tool to improve health service and provide safety and comfort to the patient.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La circulación del virus de influenza estacional, a nivel mundial, se da, normalmente, en diferentes épocas del año. En los países de clima templado la estación de influenza se produce, generalmente, en invierno; mientras que, en las regiones tropicales, la estacionalidad es menos evidente y estos virus pueden circular en cualquier momento del año. (15) Según los datos de la semana epidemiológica 14 de la OPS, del 2018, en Europa la cantidad de casos nuevos de influenza iba en aumento, mientras que las zonas templadas del hemisferio sur, la actividad de influenza permaneció a niveles interestacionales. En todo el mundo, influenza A e influenza B, representaron una proporción similar de detecciones de influenza. (16) En comparación con datos de la semana epidemiológica 14 de la OPS, del 2019, en donde en Europa y Asia la actividad de influenza iba en descenso en comparación de las semanas anteriores, en las zonas templadas del hemisferio sur la actividad de influenza también permaneció en niveles interestacionales, con la excepción de algunas partes de Australia, donde la actividad de influenza estuvo por encima de esos niveles. (17)

En el caso de Colombia, durante la semana 14 del 2019, los casos de IRA aumentaron en comparación con la semana anterior y los casos de Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG) disminuyeron en comparación con las temporadas anteriores para el mismo período. (17)

Debido a su elevado potencial de diseminación, las enfermedades de transmisión respiratoria emergentes representan un riesgo sustancial para la población. Por esta razón, a partir de 2012, de acuerdo con las recomendaciones de la OMS y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), y cumpliendo con lo establecido en

el Reglamento Sanitario Internacional (2005) y el decreto 3518 de 2006 del Ministerio de Salud en Colombia, la Infección Respiratoria Aguda (IRA) se vigila haciendo uso de cuatro estrategias: 1) Vigilancia de Morbilidad por IRA, 2) Vigilancia centinela de Enfermedad Similar a Influenza e Infección Respiratoria Aguda Grave (ESI- IRAG), 3) Vigilancia de IRAG inusitado y 4) Vigilancia de la mortalidad por IRA en menores de cinco años con el fin de identificar el comportamiento de la morbilidad y mortalidad por IRA e identificar la circulación o entrada de virus nuevos con potencial pandémico. (1)

Para tratar la influenza se desarrolló en el año 2005 por una empresa farmacéutica estadounidense (Roshe) el Oseltamivir, el cual inhibe selectivamente las neuroaminidasas del virus de la influenza que ayudó a contrarrestar la pandemia del año 2009. (18,19) Actualmente, el antiviral ha demostrado eficacia en los pacientes como lo demuestran estudios realizados por George Theocharis en Grecia, en el año 2016. Dichos estudios demuestran la eficacia del Oseltamivir en la reducción de las complicaciones relacionada con influenza. En estos se ha llegado a la conclusión que el uso temprano de Oseltamivir acorta la duración de los síntomas gripales a la mitad de un día, disminuyendo así, la estancia hospitalaria. (20) Un estudio realizado por Richard H, en diciembre de 2014 en Pittsburgh, confirma que el embarazo predispone a las mujeres a una morbilidad y mortalidad desproporcionadas por infecciones de influenza. Por ello, se recomiendan, en cualquier trimestre del embarazo y posparto, llevar como tratamiento el Oseltamivir, ya que ha sido de primera línea para tratar la influenza y así mismo disminuir la morbilidad y mortalidad en esta población. (21) Ahora bien, además de la eficacia del Oseltamivir, frente a la reducción de síntomas de la influenza, también se encontró que el tratamiento ha disminuido considerablemente la incidencia de la enfermedad en personas con un factor de riesgo. Esto ha sido demostrado en estudios realizados por Jonathan Yap en la ciudad de Singapur, en el año 2009. (22)

Sin embargo, estudios como el desarrollado por Lan en Taiwán, en el año 2015, demuestran que existe una asociación entre la exacerbación aguda de los síntomas psiquiátricos con el tratamiento con Oseltamivir en pacientes con esquizofrenia crónica. (23) En esa misma línea, el estudio realizado por Vera Batista en Brasil, en

el año 2016, concluyó que el tratamiento con Oseltamivir pueden generar diversas complicaciones como la hematoquecia. Igualmente, en el 2017, Massahiro Matsushita en Japón, describió la misma sintomatología, pero sumó a esta la diarrea y el dolor abdominal. Por su parte, Pardo en el año 2016 en Uruguay mediante una investigación sistemática afirmó que el Oseltamivir sigue siendo de escasos beneficios dados los efectos adversos que produce junto con otros autores que defienden el mismo concepto. (24, 25, 26)

En la práctica clínica se ha evidenciado un uso inadecuado de este medicamento como lo demuestra un estudio retrospectivo observacional realizado por Romero en el año 2015 en un hospital de Madrid. En este estudio se demostró que hubo una gran variación en la prescripción de Oseltamivir, debido a un alto porcentaje del uso inadecuado de este medicamento, utilizándose grandes dosis sin un criterio establecido en aquellos pacientes. (27) Otro estudio, realizado por Peethaambaran Kunnathoor, en la India, en el año 2015, comprobó un total de 125 casos de ventas al por mayor de Oseltamivir, esto se hace sin indicaciones establecidas, en los últimos 3 meses al año. (28) Más allá de esto, un estudio observacional, realizado por Michael G Ison en Bangladesh , en el año 2014, verificó el tiempo óptimo del Oseltamivir y la prescripción del medicamento. Según este estudio, la terapia antiviral se asocia con un beneficio clínico menor a las 48 horas y solo se puede medicar según las indicaciones realizadas por comités científicos, los cuales desarrollan guías nacionales e internacionales en las que exponen, según las características de la población, las dosis correctas para así no generar un desabastecimiento del mismo. (29)

2. PREGUNTAS ORIENTADORAS

La presente revisión bibliográfica pretende dar respuesta a algunas preguntas que abordan el problema planteado:

1. ¿Qué beneficios reporta el tratamiento con Oseltamivir frente al manejo de la influenza?
2. ¿Cuál es el mecanismo de acción del Oseltamivir?
3. ¿Cuáles son los efectos adversos derivados del consumo de Oseltamivir?

4. ¿Cuáles son los criterios de prescripción del Oseltamivir?

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Describir las indicaciones y uso del Oseltamivir en casos altamente sospechosos y/o confirmados de influenza.

3.2. Objetivos Específicos

- Describir la farmacodinamia del medicamento con la que logra su efecto terapéutico.
- Identificar los criterios por los cuales se prescribe el medicamento.
- Describir los beneficios que tiene el tratamiento con Oseltamivir frente al manejo de la influenza.
- Identificar las complicaciones y efectos adversos del consumo de Oseltamivir.

4. ESTADO DEL ARTE

4.1 Antecedentes

La pandemia de influenza, de 1918, fue la pandemia más grave de la historia reciente. Fue causada por el virus H1N1 con genes de origen aviar. Si bien no hay un consenso universal respecto de dónde se originó el virus, se propagó a nivel mundial durante 1918-1919. En Estados Unidos se detectó, por primera, vez durante la primavera de 1918, entre el personal militar. (30)

Se calcula que alrededor de 500 millones de personas, o un tercio de la población mundial, se infectó con este virus. La cantidad de muertes estimada fue de, al menos, 50 millones a nivel mundial y 675 000 en Estados Unidos. La tasa de mortalidad fue más alta entre personas menores de 5 años, entre 20 y 40 años y

mayores de 65 años. La alta tasa de mortalidad en personas sanas, incluido el grupo etario de 20-40 años, fue una característica exclusiva de esta pandemia. (30) Aunque el virus H1N1, de 1918, ha sido sintetizado y evaluado, las propiedades que hicieron que fuera tan devastador no están claramente definidas. Sin vacunas para protegerse contra la infección por la influenza y sin antibióticos para tratar infecciones bacterianas secundarias que pudieran estar asociadas a las infecciones por influenza, los esfuerzos de control a nivel mundial se limitaron a intervenciones no farmacéuticas como aislamiento, cuarentena, buenos hábitos de higiene personal, uso de desinfectantes y limitaciones de reuniones públicas, que se implementaron de manera desigual, y así continuo circulando el virus (H1N1) por una temporada de 38 años. (30)

En 1957, aparece el virus de la influenza H2N2, el cual desencadena una pandemia, que reemplaza al virus pandémico H1N1. Trece años después, en 1968, aparece el virus H3N2, generando una nueva pandemia y reemplazando los virus ya mencionados. El subtipo H5N1 o gripe aviar emergió en 1997, en Hong Kong, en este caso, 18 personas fueron hospitalizadas, 6 de las cuales fallecieron. Se detectó que la infección fue transmitida de aves a humanos. Más adelante, en el 2004 y 2005, el H5N1 se propaga a Tailandia, Vietnam e Indonesia. En el 2006, partiendo en Turquía, el virus migra hacia Rusia y se expande a Europa y a varias naciones africanas. (19)

A partir en el año 2009, aparece, nuevamente, el virus H1N1 provocando otra pandemia. Las muertes se siguen propagando y no hay tratamiento que pueda controlarlo. En 1930, se logra aislar, por primera vez, el virus de la influenza y se demuestra que la enfermedad es causada por virus, no por bacterias. Por ello, en 1960, el servicio de salud pública de Estados Unidos (EE.UU) recomendó la vacunación anual contra la influenza en personas con riesgo alto de presentar complicaciones graves. En el 2005, se logra secuenciar, por completo, el genoma del virus y con ello reforzando los tratamientos ya existentes (antivirales) para combatir la influenza como el Oseltamivir. Si bien los Antivirales, como amantadina y rivamidina, se han utilizado desde mediados de los 70 y su eficacia es relativa contra los virus tipo A y son totalmente ineficaces contra los B. Además, tienen efectos adversos neurotóxicos. Su mecanismo de acción se ejerce a través de la

inhibición de la proteína M2 que, normalmente, facilita el paso de iones al interior del virus. Para 1989, se sintetizó el primer antivírico como inhibidor de la neuraminidasa: el Zanamivir. Este medicamento estaba previsto para ser administrado por inhalación. Más adelante, entre 1990 y 1995, se posicionó en el mercado el Tamiflú, con vía de administración oral. (19)

La importancia estratégica de los antivirales inhibidores de la neuraminidasa creció con los planes de contingencia frente a la gripe pandémica, especialmente en 2005-2006. En el 2005, el gobierno de Estados Unidos empleó 1.000 millones de dólares en la compra y distribución de Tamiflú como parte de su estrategia frente a la gripe aviar. La empresa Roche, la cual fabrica el medicamento, aumentó inmensamente sus utilidades por la demanda de Tamiflú. Sus ventas se multiplicaron por 35, entre 2002 y 2006, gracias a las compras de los gobiernos de los países desarrollados. Razón por la cual, en el 2009, la OMS incluyó al Tamiflú entre los medicamentos esenciales. (19)

4.2. Contexto Mundial

Según la Organización Panamericana de Salud (OPS) para la semana epidemiológica 34 del 2019 en los Centros Nacionales de Influenza (NIC) y otros laboratorios nacionales de influenza de 96 países, áreas o territorios, reportaron sus datos a FluNet para el período comprendido entre el 5 de agosto y el 18 de agosto de 2019. Los laboratorios GISRS de la OMS analizaron más de 37.252 muestras durante ese período. Un total de 2.823 fueron positivas para los virus de la influenza, de las cuales 1.698 (60,1%) se tipificaron como influenza A y 1.125 (39,9%) como influenza B. De los virus de influenza A, a los cuales se les identificó el subtipo, 461 (31,3%) fueron influenza A(H1N1) y 1.014 (68,7%) fueron influenza A(H3N2). De los virus B caracterizados, 51 (8,4%) pertenecían al linaje B-Yamagata y 555 (91,6%) al linaje B-Victoria. En el caso de Colombia, la actividad de influenza disminuyó en comparación con la semana anterior y con el mismo periodo del año inmediatamente anterior con el predominio del virus influenza A(H1N1) y la circulación concurrente del virus influenza A(H3N2). (31)

Debido a los datos anteriormente nombrados, aun la circulación de virus a nivel mundial se mantiene en todas las épocas del año, por eso es de vital importancia conocer sobre el retroviral Oseltamivir. En este caso, para Europa y Estados Unidos, se tiene el Oseltamivir en diferentes presentaciones; por ejemplo: vía oral (fosfato de Oseltamivir y Tamiflú) su concentración es de tabletas de 75 mg y en jarabe de 6 mg/ml y 12 mg/ml. Por otra parte, se encuentra la vía inhalada, como el Zanamivir (Relenza), que viene en una concentración de 5mg, donde se utiliza el dispositivo DISKHALER para su administración. Y, por último, la administración por vía intravenosa, por la cual se suministra el Peramivir (Rapivab) en una concentración 200 mg/20 ml. (32)

Para el caso de Colombia, el Oseltamivir solo se distribuye vía oral en capsulas de 75 mg. Es un medicamento sin ningún costo entregado por el ministerio de salud bajos los lineamientos de la guía para la prevención, diagnóstico, manejo y control de casos de Influenza del año 2018. (1)

5. MARCO TEÓRICO

El sistema de medicación abarca los procesos que emplean instituciones, clínicos y administrativos, para administrar farmacoterapia a sus pacientes, así como los, proceso para seleccionar, adquirir, prescribir, distribuir, administrar y controlar los efectos de los medicamentos. El modelo teórico que sustenta la presente monografía está basado en el “Modelo de procesos del sistema de manejo y uso de medicamentos” del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratoria *Ismael Cosío Villegas* de México que tiene como objetivo: garantizar un sistema de medicación segura y efectiva para los pacientes. (33)

Figura 1. MANEJO Y USO DE LOS MEDICAMENTOS



Adaptado del modelo de procesos del sistema de manejo y uso de los medicamentos, de la guía del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratoria Ismael Cosío Villegas de México (33)

5.1. Agente a tratar, principio activo y mecanismo de acción.

Los virus asociados a la influenza humana son miembros de la familia Orthomyxoviridae, tienen una morfología helicoidal y su genoma está constituido por una cadena segmentada de ARN. Los virus influenza A y B causan infecciones respiratorias en humanos y animales. El virus A es causa de pandemias. Estos virus se distinguen por variaciones antigénicas en dos proteínas estructurales (la nucleoproteína y la proteína de la matriz). El ARN está asociado a la nucleoproteína y tres proteínas de la polimerasa viral (PBI, PB2 y PA). Los virus de la influenza A se clasifican en subtipos de acuerdo a dos antígenos de superficie: hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). La hemaglutinina es considerada el antígeno mayor para la cual está dirigida la producción de anticuerpos neutralizantes y cuya función es la adhesión del virus mediante residuos de ácido siálico en la superficie del epitelio respiratorio humano. La expresión de la neuraminidasa es menos abundante en la

superficie viral y su papel es facilitar la liberación de viriones de células infectadas del hospedero. La cubierta del virus de la influenza A contiene proteínas de la matriz (M1) y transmembranales (M2). La proteína M1 confiere rigidez a la capa bilipídica del virus, mientras que la proteína M2 es un canal iónico dependiente de pH. Para la clasificación de este virus se utiliza el siguiente orden en la nomenclatura: el tipo, el lugar en donde fue aislado, el año de aislamiento, el número de identificación del laboratorio y, en los aislamientos del virus de la influenza A, el subtipo H-N (por ejemplo: A/Moscow/10/99 [H3N2]). (34, 35)

Cabe resaltar que, para el tratamiento de la influenza, se usa un retroviral en donde su principio activo es el Oseltamivir que está indicado para el tratamiento en adultos y niños de uno o más años de edad. El Oseltamivir es eficaz contra la gripe de tipos A y B, pero los datos clínicos que corresponden al tratamiento del tipo B son escasos. (36)

El Fosfato de Oseltamivir es un profármaco. El metabolito activo (Carboxilato de Oseltamivir) es un potente y selectivo inhibidor de las neuraminidasas del virus de la gripe; estas enzimas son glucoproteínas situadas en la superficie del virión. La actividad enzimática de la neuraminidasas viral es esencial para la liberación a partir de la célula infectada de partículas virales nuevamente formadas, así como para la propagación del virus infeccioso en el organismo. El metabolito activo inhibe las neuraminidasas de los virus gripales de tipos A y B. In vitro, las concentraciones de metabolito activo requeridas para inhibir el 50% de la actividad enzimática son del orden de algunos nanomoles. El metabolito activo inhibe igualmente el crecimiento de los virus de influenza in vitro, así como su replicación y su patogenicidad in vivo. (37)

El Oseltamivir se absorbe fácilmente en el tubo digestivo después de la administración oral de Oseltamivir profármaco y se transforma ampliamente en su metabolito activo, sobre todo por las esterasas hepáticas. Como mínimo, el 75 % de la dosis oral llega hasta la circulación general en forma del metabolito activo. Las concentraciones plasmáticas del profármaco y del metabolito activo son proporcionales a la dosis y no se alteran con la administración concomitante de los alimentos. (38) El Oseltamivir absorbido se elimina principalmente (>90 %) mediante su conversión en Oseltamivir carboxilato que ya no se metaboliza, sino

que se elimina en la orina. Las concentraciones plasmáticas máximas de metabolito activo disminuyen con una semi-vida de 6 a 10 horas en la mayoría de las personas. El metabolito activo se elimina exclusivamente por excreción renal. El aclaramiento renal (18,8 l/h) excede la tasa de filtración glomerular (7,5 l/h), de modo que además de la filtración glomerular tiene lugar una secreción tubular. Menos del 20 % de la dosis oral radiactiva se elimina en las heces. (38)

5.2. Distribución

A nivel mundial, la mayoría de los enfermos infectados por el virus presentan los síntomas gripales característicos y se recuperan plenamente al cabo de una semana, incluso si no reciben ningún tratamiento médico. Las personas por lo demás sanas que padecen una gripe sin complicaciones no necesitan tratamiento con antivíricos. Desde un punto de vista individual, las decisiones sobre el tratamiento de un paciente determinado deberían basarse en su estado clínico y en lo que se sabe acerca de la presencia del virus en la comunidad. Las decisiones sobre el tratamiento no deben posponerse hasta obtener la confirmación de la infección por el virus H1N1 mediante pruebas de laboratorio. Esta recomendación se fundamenta en los informes, procedentes de todos los lugares donde se han producido brotes epidémicos, que señalan que el virus H1N1 se convierte rápidamente en la cepa dominante. (36)

En el caso de los pacientes que padecen una gripe grave o cuyo estado clínico empieza a deteriorarse, la OMS recomienda administrar de inmediato el tratamiento con Oseltamivir. Dentro de las indicaciones descritas por la OMS para el tratamiento de la influenza con Oseltamivir se citaron las siguientes:

- Cuando una persona con infección por el virus de la influenza está presente en el entorno inmediato a los pacientes con inmunodepresión grave se les puede ofrecer quimioprofilaxis con Oseltamivir o Zanamivir.
- Pacientes que tienen una enfermedad no complicada debido a una confirmación o una fuerte sospecha, infección por virus y están en un grupo que se sabe que tienen un mayor riesgo de desarrollar graves o enfermedad

complicada, debe tratarse con Oseltamivir o Zanamivir tan pronto como posible.

- Si las personas de mayor riesgo han estado expuestas a un paciente con influenza, considere tratamiento presuntivo con Oseltamivir o Zanamivir.
- En niños y adolescentes (<18 años) pacientes confirmados o fuertemente sospecha de infección por el virus de la gripe, tratamiento no crónico con medicamentos que contienen salicilatos (por ejemplo, aspirina) no debe iniciarse. (39)

Por lo mencionado en la recomendación 5, donde se sugiere el tratamiento con Oseltamivir si los pacientes además de desarrollar la influenza cuentan con un factor de riesgo a complicaciones, la OMS establece los siguientes factores a tener en cuenta para la administración del medicamento:

- Bebés y niños pequeños, en particular <2 años.
- Mujeres embarazadas
- Personas de cualquier edad con enfermedad pulmonar crónica (por ejemplo, asma, EPOC)
- Personas de cualquier edad con enfermedad cardíaca crónica (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva)
- Personas con trastornos metabólicos (por ejemplo, diabetes).
- Personas con enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, ciertas enfermedades neurológicas y afecciones (incluidos trastornos neuromusculares, neurocognitivos y convulsivos, pero no incluidos los trastornos del espectro autista),
- Hemoglobinopatías, o inmunosupresión, ya sea debido a primarias afecciones inmunosupresoras, como infección por VIH, o afecciones secundarias, como como medicación inmunosupresora o malignidad.
- Niños que reciben terapia crónica de aspirina.
- Personas mayores de 65 años. (39)

Por otra parte, a nivel mundial, se establecen guías respaldan las indicaciones y el uso del Oseltamivir para el manejo de la influenza, como se muestra a continuación:

En España se tienen las siguientes indicaciones para su manejo:

- **Enfermos incluidos en los grupos de mayor riesgo de presentar complicaciones de gripe.**

Grupos de mayor riesgo de presentar complicaciones de gripe: Niños/as (mayores de 12 meses) y adultos (con enfermedades crónicas cardiovasculares o pulmonares, incluyendo: displasia bronco-pulmonar, fibrosis quística y asma). Adultos con enfermedades metabólicas crónicas, incluyendo: diabetes mellitas; insuficiencia renal; hemoglobinopatías y anemias; asplenia; enfermedad hepática crónica; enfermedades neuromusculares graves o inmunosupresión, incluida la originada por la infección de VIH o por fármacos o en los receptores de trasplantes. En este grupo se hará un especial énfasis en aquellas personas que precisen seguimiento médico periódico o que hayan sido hospitalizadas en el año precedente. (40)

- **Enfermos que debutan con formas graves.**

Se considera forma grave cuando la persona es hospitalizada antes de las 48 horas del inicio de síntomas. (40)

- **Enfermos pertenecientes al colectivo de profesionales de la salud y de emergencia, así como de los servicios esenciales.**

Se incluyen:

- a. Policía, bomberos, protección civil
 - b. Fuerzas armadas
 - c. Personas claves en la toma de decisión de la respuesta a la emergencia.
 - d. Servicios públicos (agua, gas, electricidad)
 - e. Servicios funerarios
 - f. Telecomunicaciones
 - g. Transportes públicos y transportes de bienes básicos (alimentación)
- (40)

En el caso de países suramericanos como Chile las indicaciones son establecidas por su gobierno en la guía de práctica clínica en el año 2015, la cual establece que si los pacientes además de influenza cuentan con un factor de riesgo recibirán el tratamiento con Oseltamivir (tabla 1, 2). (41)

Tabla 1: Adultos de alto riesgo que reciben Oseltamivir en Chile

Embarazadas Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus
Puérperas (4 semanas post parto)	Inmunodeprimidos
Adultos Mayores (65 años y más)	Enfermos Neuromusculares
Obesidad (IMC > 30)	Enfermos con Síndromes Anémicos
Enfermos Pulmonares Crónicos	Enfermos Renales Crónicos
Enfermos Cardiovasculares Crónicos	Enfermos Hepáticos Crónicos

Tabla 2: Niños y adolescentes de alto riesgo que reciben Oseltamivir en Chile

Niños menores de 5 años	Inmunodeprimidos
Enfermos Pulmonares Crónicos	Enfermos con Síndromes Anémicos
Enfermos Cardiovasculares Crónicos	Enfermos Renales Crónicos
Enfermos Neuromusculares Enfermos	Enfermos Hepáticos Crónicos
Diabetes Mellitus	

Para Estados Unidos de Norteamérica, dentro de las indicaciones para el manejo de la influenza con el retroviral Oseltamivir, se encuentran incluidos los siguientes grupos etarios y población con patologías específicas.

- Niños menores de 2 años.
- Adultos de 65 años de edad en adelante.
- Personas con enfermedades crónicas pulmonares (incluido el asma), cardiovasculares (excepto hipertensión), renales, hepáticas, hematológicas (incluida la anemia falciforme) y trastornos metabólicos (incluida la diabetes mellitus) o afecciones neurológicas o del neurodesarrollo (incluidos los

trastornos del cerebro, la médula espinal, el nervio periférico y los músculos [por ejemplo, parálisis cerebral, epilepsia/trastornos convulsivos, accidentes cerebrovasculares, discapacidad intelectual, retraso en el desarrollo de moderado a grave, distrofia muscular o lesión de la médula espinal).

- Personas con inmunosupresión, incluida la inmunosupresión causada por medicamentos o por la infección del VIH.
- Mujeres embarazadas o en posparto (dentro de las 2 semanas después del parto).
- Personas menores de 19 años que estén bajo tratamiento a largo plazo con medicamentos que contengan aspirina o salicilatos.
- Indígenas estadounidenses/nativos de Alaska.
- Personas con obesidad extrema (p. ej., con índice de masa corporal igual o mayor a 40) y personas que viven en asilos de ancianos y otros centros de cuidados de enfermos crónicos. (42)

Para Colombia, según la guía “lineamientos para la prevención, diagnóstico, manejo y control de casos de influenza del Ministerio de Salud” de junio de 2018, las personas que tienen alto riesgo de presentar complicaciones por la influenza deben recibir tratamiento con Oseltamivir. Ahora bien, para delimitar la población que se considera de “alto riesgo” se establecieron una serie de criterios, a saber: (1)

- Niños menores de 2 años.
- Adultos mayores de 65 años.
- Personas con enfermedades crónicas pulmonares, cardiovasculares (excepto hipertensión), renales, hepáticas, hematológicas y trastornos metabólicos, afecciones neurológicas o del neurodesarrollo.
- Personas con inmunosupresión.
- Mujeres embarazadas o en posparto (dentro de las 2 semanas después del parto)

- Personas menores de 19 años que están recibiendo una terapia de aspirina a largo plazo
- Personas con obesidad extrema
- Personas residentes en entorno institucional
- Personas pertenecientes a comunidades indígenas
- Personas desplazadas.
- Personas en confinamiento o en condiciones higiénico sanitarias inadecuadas. (1)

Se recomienda, de igual manera, iniciar el tratamiento en las primeras 48 horas de aparición de los síntomas y su duración debe ser de 5 días. (1). Adicionalmente, no se requiere esperar la confirmación por laboratorio para iniciar tratamiento con antivirales, cuando haya alta sospecha clínica de Influenza. (1)

En las contraindicaciones del medicamento solo se encuentra hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes del producto. Precauciones y advertencias. (37)

5.3. Prescripción

Es esencial tener en cuenta la calidad, seguridad y efectividad de los medicamentos para ser distribuidos y, así mismo, garantizar un buen acceso de entrega mediante un personal idóneo, quien hace la prescripción que es el acto de indicar el medicamento que debe recibir un paciente, incluyendo la dosis y la duración de tratamiento. Según la OMS, la prescripción la hace personal autorizado (médico) mediante una fórmula o receta médica en el caso de los pacientes ambulatorios o mediante el registro hospitalario de órdenes médicas, el caso de los pacientes hospitalizados. (43) Ahora bien, dentro de las recomendaciones de la OMS relativas a la prescripción del Oseltamivir para el tratamiento de la influenza se encuentran las siguientes:

- Los pacientes que tienen una enfermedad clínica grave o progresiva deben ser tratados con Oseltamivir dentro de las primeras 48 horas desde el inicio de los síntomas sin necesidad de confirmación del laboratorio. El tratamiento se puede administrar hasta por 5 días o hasta que resuelva la infección viral o se presente una mejoría de la clínica. Cabe indicar que, en caso de presentar resistencia al Oseltamivir, la OMS recomienda usar Zanamivir. Esta recomendación aplica para todas las personas, embarazadas y mujeres posparto, hasta dos semanas después del parto; además, para las lactantes.
- En situaciones donde el Oseltamivir no está disponible o no es posible usarlo, los pacientes que tienen una enfermedad clínica grave o progresiva deben ser tratados con inhalación Zanamivir, donde sea factible.
- Los pacientes con enfermedad clínica grave o progresiva deben ser tratados con Oseltamivir lo antes posible. Se debe considerar el uso de dosis más altas, como 150 mg dos veces al día (para adultos), y una mayor duración de tratamiento dependiendo de la respuesta clínica.
- Las dosis de tratamiento con Oseltamivir para niños de 14 días a 1 año de edad deben ser 3 mg / kg /, dos veces al día. Para niños <14 días de edad, la recomendación es de 3 mg / kg / dosis, una vez al día. Se deben considerar dosis más bajas para bebés que no reciben alimentación oral regular y/o aquellos que tienen condición médica concomitante que se espera que reduzca significativamente renal función. (39)

Las siguientes tablas representan la dosificación correcta del Oseltamivir para el manejo de la influenza en Colombia. Esta fue establecida por el ministerio de salud y protección social, en el año 2018. (1)

Tabla N: 3 Dosis recomendadas del Oseltamivir para Colombia

Medicación (Oseltamivir)	Tratamiento (dosis) por 5 días
Adultos	75 mg 2 veces al día
Niños > de 12 meses	

≤ 15 k	30 mg 2 veces al día
> 15 – 23 k	45 mg 2 veces al día
> 23 – 40 k	60 mg 2 veces al día
> 40 k	75 mg 2 veces al día
Lactantes de 9 a 11 m	3.5 mg/k/dosis 2 veces al día
A término de 0 a 8 m	3 mg/k/dosis 2 veces al día
Pretérmino*	

Tabla 4: Dosificación Oseltamivir para niños que pesan menos de 40 kg en Colombia

Peso	Edad	Cantidad de mezcla de antiviral (1 ml=15 mg)
≤15 kg	1-2 años	2 ml (30 mg)
15 Kg a 23 Kg	3-5 años	3 ml (45 mg)
23 kg a 40 kg	6-9 años	4 ml (60 mg)

En los Estados Unidos de Norteamérica y Colombia se prescribe con las mismas dosis el medicamento en presentación de capsulas vía oral, aunque en Estados Unidos de Norteamérica se usa la quimioprofilaxis y cuentan con más vías de administración como lo indica la siguiente tabla: (1, 42)

Tabla 5. Tratamiento con retrovirales para la influenza en Estado Unidos de Norteamérica.

Agente antiviral	Uso	Niños	Adultos
<p>Oseltamivir</p> <p>Oral</p>	<p>Tratamiento</p> <p>(5 días)</p>	<p>Si es menor de 1 año:</p> <p>3 mg/kg/dos dosis por día^{3,4} Si tiene 1 año o más, la dosis varía según el peso del niño: 15 kg o menos, la dosis es 30 mg dos veces por día</p> <p>>15 a 23 kg, la dosis es de 45 mg dos veces al día</p> <p>>23 a 40 kg, la dosis es de 60 mg dos veces al día</p> <p>>40 kg, la dosis es de 75 mg dos veces al día</p>	<p>75 mg dos veces por día</p>

	<p>Quimioprofilaxis</p> <p>(7 días)</p>	<p>Si el niño tiene menos de 3 meses, no se recomienda el uso de Oseltamivir para la quimioprofilaxis a menos que se considere que la situación es crítica debido a los datos limitados que existen para este grupo etario. Si el niño tiene 3 meses o más y menos de 1 año 2 3 mg/kg/dosis una vez por día 3 Si tiene 1 año o más, la dosis varía según el peso del niño: 15 kg o menos, la dosis es 30 mg una vez por día</p> <p>>15 a 23 kg, la dosis es de 45 mg una vez al día</p> <p>>23 a 40 kg, la dosis es de 60 mg una vez al día</p> <p>>40 kg, la dosis es de 75 mg una vez al día</p>	<p>75 mg una vez por día</p>
--	---	---	------------------------------

Zanamivir para inhalar	Tratamiento (5 días)	10 mg (dos inhalaciones de 5 mg) dos veces al día (Aprobado y recomendado por la FDA para usar en niños mayores de 7 años)	10 mg (dos inhalaciones de 5 mg) dos veces al día
	Quimioprofilaxis (7 días)	10 mg (dos inhalaciones de 5 mg) una vez al día (Aprobado y recomendado por la FDA para usar en niños mayores de 5 años)	10 mg (dos inhalaciones de 5 mg) una vez al día
Peramivir Intravenoso	Tratamiento (1 día)	(2 a 12 años de edad) Una dosis de 12 mg/kg, hasta un máximo de 600 mg, por infusión intravenosa durante un mínimo de 15 minutos (Aprobado y recomendado por la FDA para usar en niños mayores de 2 años)	(13 años en adelante) Una dosis de 600 mg por infusión intravenosa durante un mínimo de 15 minutos
	Quimioprofilaxis	No se recomienda	N/D

Baloxavir oral	Tratamiento (1 día)	Aprobado y recomendado por la FDA para usar en niños de 12 años de edad en adelante que pesan al menos 40 kg. Ver la dosis para adultos	(12 años de edad en adelante) 40 a < de 80 kg: una dosis de 40 mg; >80 kg: una dosis de 80 mg ⁹
	Quimioprofilaxis	No se recomienda	N/D

En países suramericanos, como es el caso de Chile, las dosis son establecidas por su gobierno en la guía de práctica clínica del mes de julio, del año 2015, para el control y manejo d la influenza con Oseltamivir las cuales se exhiben a continuación: (41)

Tabla 6: Tratamiento para niños y adolescentes que reciben Oseltamivir en Chile

Peso paciente	Dosificación Oseltamivir vía oral	Duración de tratamiento
< 15 kilos	30 mg. cada 12 horas	5 días
5 - 23 kilos	45 mg. cada 12 horas	5 días
24 - 40 kilos	60 mg. cada 12 horas	5 días
> 40 kilos	75 mg. cada 12 horas	5 días

Tabla 7: Quimioprofilaxis para niños y adolescentes que reciben Oseltamivir en Chile

<i>Peso paciente</i>	<i>Dosificación Oseltamivir Vía Oral</i>	<i>Duración de Quimioprofilaxis</i>
<i>* < 15 kilos</i>	<i>30 mg. cada 24 horas</i>	<i>10 días</i>
<i>15 - 23 kilos</i>	<i>45 mg. cada 24 horas</i>	<i>10 días</i>
<i>24 - 40 kilos</i>	<i>60 mg. cada 24 horas</i>	<i>10 días</i>
<i>> 40 kilos</i>	<i>75 mg. cada 24 horas</i>	<i>10 días</i>

En países europeos, como España, las dosis son establecidas por su gobierno en la guía (definición de grupos prioritarios para el uso de antivirales del mes de junio del año 2006) para el control y manejo de la influenza las cuales se muestran a continuación: (44)

Tabla 8. Tratamiento para adultos en España

Agente antiviral	Dosis	Profilaxis
Oseltamivir	75 mg/2 veces al día durante 5 días	75 mg una vez al día
Zanamivir	2 inhalaciones de 5mg (10 mg total) dos veces al día	2 inhalaciones de 5mg (10 mg total) una vez al día

Tabla 9. Niños (12 meses o mayores), ajuste según peso en España.

Agente antiviral	Peso	Dosis	Profilaxis
-------------------------	-------------	--------------	-------------------

Oseltamivir	15 Kg o menos	60 mg/día dividido en dos dosis	30 mg/día dividido en dos dosis
	15-23 Kg	90 mg/día dividido en dos dosis	30 mg una vez al día
	24-40 Kg	140 mg/día dividido en dos dosis	60 mg una vez al día
	> 40 Kg	150 mg/día dividido en dos dosis	75 mg una vez al día

5.4. Administración del medicamento

El medicamento puede administrarse por vía oral (fosfato de Oseltamivir y Tamiflú) y su concentración es, por tableta, de 75 mg; y en jarabe, de 6 mg/ml y 12 mg/ml. También es posible encontrar el medicamento para ser suministrado vía inhalada, como el Zanamivir (Relenza). Este viene una concentración de 5mg donde se utiliza el dispositivo DISKHALER para su administración; y, por último, la administración puede ser por vía intravenosa, como ocurre con el Peramivir (Rapivab), que tiene una concentración de 200 mg/20 ml. (45, 32)

Para el caso de Colombia, solo está disponible la administración vía oral en capsulas de 75 mg, tanto cuando se trata de adultos como cuando se trata de niños. En el caso de niños que pesan menos de 40 kg es necesario hacer una dosificación de Oseltamivir. Se hace preciso abrir una cápsula y mezclar el polvo con un alimento. Para tal propósito puede usarse alguno de los siguientes alimentos que permiten, parcialmente, ocultar el sabor amargo del polvo del Oseltamivir: dulce de chocolate, caramelo o una salsa de dulce a base de azúcar. (1) Es importante indicar que, si el paciente está en ventilación mecánica, es preciso administrar el medicamento por sonda nasogástrica u orogástrica. (39)

5.5. Eficacia del medicamento

La eficacia del Oseltamivir se asocia en la administración temprana por vía oral, ya que hay resolución más temprana de los síntomas en pacientes con influenza. Varios grandes estudios prospectivos en pacientes pediátricos y adultos han

demostrado, claramente, que la terapia antiviral reduce la duración de la enfermedad sintomática en hasta 2 días si se inicia dentro de las 48 horas a partir de la aparición de los síntomas. Cabe señalar que, se realizó un estudio donde los niños de 1 a 12 años, con una enfermedad similar a la gripe, de <48 horas de duración recibieron Oseltamivir o placebo dos veces al día durante 5 días. En comparación con el placebo, el Oseltamivir redujo, significativamente, la duración de los síntomas en aquellos con influenza confirmada por laboratorio (n = 452) por 36 h ($p < 0.0001$); adicionalmente, disminuye la extensión y gravedad de la enfermedad en un 29% ($p = 0.002$). En dicho estudio, una nueva formulación de jarabe de la terapia con Oseltamivir resultó en una reducción significativa en el tiempo promedio para la resolución de la fiebre de 5.52 días a 3.76 días ($p = 0.000$), tos de 7.44 días a 6.28 días ($p = 0.002$), congestión nasal de 6.17 días a 5.16 días ($p = 0.001$), y rinorrea de 6.27 días a 5.01 días ($p = 0.001$). Más allá de esto, las pautas actuales recomiendan el tratamiento antiviral inmediato en pacientes con sospecha de infección por influenza, sin esperar la confirmación de diagnóstico del laboratorio, cuanto antes se inicien estos medicamentos, mejor será el resultado clínico. (46)

Otro estudio realizado en Dhakar el año 2015, donde 1190 pacientes fueron divididos en dos grupos, 592 pacientes fueron asignados a placebo y 598 a Oseltamivir en hogares de bajos recursos. Como resultado arrojó que, la enfermedad secundaria del hogar fue menor en el grupo de Oseltamivir (196 [8%] casos de influenza) que en el grupo de placebo (233 [10%]; odds ratio [OR] 0.77, IC 95% 0.60–0.98, $p = 0.031$). Esto indica que, en cuanto al tratamiento en hogares de bajos ingresos, el tratamiento con Oseltamivir de pacientes índice resultó en una reducción de la influenza secundaria en sus hogares. (47)

En esa misma línea, en un Meta-análisis realizado por Joanna Dobson en el año 2015, en Alabama se observó en 9 ensayos clínicos un tiempo 21% más corto para el alivio de todos los síntomas de los receptores de Oseltamivir versus placebo (relación de tiempo 0.79, IC 95% 0.74–0.85; $p < 0.0001$). Los tiempos medios para el alivio fueron 97.5 horas para el Oseltamivir y 122.7 horas para los grupos de placebo (diferencia -25.2 h, IC 95% -36.2 a -16.0). Con respecto a la seguridad,

el Oseltamivir aumentó el riesgo de náuseas (RR 1.60, IC 95% 1.29–1.99; $p < 0.0001$; 9.9% Oseltamivir vs 6.2% placebo, diferencia de riesgo 3.7%, IC 95% 1.8–6.1) y vómitos (RR 2.43, IC 95% 1.83–3.23; $p < 0.0001$; 8.0% de Oseltamivir frente a 3.3% de placebo, riesgo diferencia 4.7%, IC 95% 2.7–7.3). En conclusión, muestra que el Oseltamivir en adultos con influenza acelera el tiempo para el alivio de los síntomas clínicos, pero aumenta la aparición de náuseas y vómitos. (48)

5.6. Farmacología segura

En cuanto a la seguridad farmacológica, es preciso indicar que algunos estudios resaltan la aparición de efectos secundarios al Oseltamivir, como síntomas neuropsiquiátricos y el dolor corporal, los cuales son los más influyentes, seguidos por los problemas de la piel. Aunque los efectos gastrointestinales no son muy influyentes, en general, el vómito sigue siendo uno de los efectos secundarios individuales más influyentes, junto con ansiedad, miedo, nerviosismo, inquietud, llanto, alucinaciones y dolor corporal. Por ello, la mayor probabilidad condicional de insatisfacción completa (82,9%) se observó en pacientes que informaron más de dos reacciones neuro-psiquiátricas diferentes. La probabilidad más baja de una experiencia muy negativa (33.3%) se observó entre aquellos que no tuvieron reacciones neuropsiquiátricos, vómitos ni problemas de la piel. (49)

En otro estudio realizado en Japón en el año 2007, sobre la seguridad del medicamento en cuestión, donde se tomaron a 127 niños con Flu A (H3N2) y 362 niños con Flu B, hubo una diferencia significativa en la duración de la fiebre entre los pacientes con Flu A tratados con Oseltamivir y el grupo control (2,1 vs 4,4 días; $p < 0,001$) así como los pacientes con Flu B tratados y sus controles. (2,9 vs 5,5 días $p > 0,001$). Al medir excreción viral (en 18 pacientes con Flu A y 39 con Flu B), después de iniciado el tratamiento, la carga viral disminuyó más rápidamente en los niños con Flu A que con Flu B ($p > 0,001$). La CI50 de Oseltamivir contra Flu B fue de $75,4 + 41,7$ nmol/L, lo que fue sustancialmente más alto que para Flu A (H3N2) ($0,3 \pm 0,1$ nmol/L). Sólo 3 (1,6%) de 192 cepas Flu B fueron resistentes a Oseltamivir. En conclusión, el Oseltamivir fue menos efectivo contra Flu B en niños

pequeños, objetivado en mayor duración de la fiebre, mayor excreción viral y concentraciones inhibitorias. Su eficacia parece ser determinada por la edad e inmunidad del hospedero. (50)

6. METODOLOGÍA

6.1. Tipo de monografía

Monografía de compilación: La cual consistente en analizar diferentes tipos de estudios sobre el medicamento Oseltamivir, basándose en estudios existentes sobre el tema seleccionando e interpretando, al final, los hallazgos, posiciones o puntos de vista de los estudios comentados, para luego dar una conclusión general de estos estudios.

6.2. Criterios de búsqueda de la información

Para cumplir con la recopilación de la información se escogió como criterios de búsqueda los siguientes temas:

- Revisión de tema sobre el comportamiento del virus de la influenza.
- Artículos sobre el principio activo del medicamento.
- Revisión de tema de mecanismo de acción del medicamento.
- Guías nacionales e internacionales dando a conocer las indicaciones y contraindicaciones del medicamento.
- Guía nacional del manejo y tratamiento de La influenza.
- Artículos científicos sobre la vía de administración.
- Artículos científicos basados en la efectividad o eficacia del medicamento.
- Artículos científicos relacionados con las complicaciones o efectos adversos de los medicamentos.
-

6.3. Variables o atributos de interés para la revisión de artículos.

VARIABLE	CARACTERÍSTICA	OBJETIVO QUE CUMPLE
La farmacodinamia del medicamento con la que logra su efecto terapéutico.	Patogenia del virus y mecanismo de acción del medicamento	Describir la farmacodinamia del Oseltamivir con la que logra su efecto terapéutico en la influenza.
Indicaciones y uso del Oseltamivir.	Recomendaciones establecidas por la OMS, guías nacionales e internacionales para el manejo de retrovirales en la influenza.	Identificar las Indicaciones y uso del Oseltamivir para el manejo de la influenza.
Prescripción del Oseltamivir	Manejo de dosis de acuerdo a la edad y peso del paciente esto establecido por guías nacionales e internacionales.	Describir la prescripción del Oseltamivir para el tratamiento de la influenza.
Administración del Oseltamivir	Vías de administración y sus diferentes presentaciones a nivel nacional e internacional.	Determinar las diferentes formas administración del medicamento
Efectividad del Oseltamivir	Evidencia científica basado en artículos y guías en la efectividad del Oseltamivir frente a la influenza.	Identificar la efectividad del medicamento

Efectos adversos del medicamento	Evidencia científica basado en artículos y guías donde se describen los efectos adversos.	Describir los diferentes efectos adversos del tratamiento con Oseltamivir
----------------------------------	---	---

7. DISCUSIÓN

La discusión gira en torno a seis conceptos tratados en el marco teórico, a saber: 1) agente a tratar, principio activo y mecanismo de acción, 2) distribución, 3) prescripción, 4) administración del medicamento, 5) eficacia del medicamento y 6) farmacología segura. En cada uno de estos temas surgen interrogantes que serán expuestos en el presente apartado. Lo anterior se hace con el fin de mostrar el nivel de complejidad del tema abordado y la comprensión que se logró luego de realizada la investigación. Para lograr dicho cometido, fue necesario consultar artículos científicos, guías e informes de autoridades, nacionales e internacionales, que permitieran establecer un panorama general de los diferentes debates o discusiones. Por un lado, de los artículos se logró extraer información relativa a la epidemiología de la influenza, a la eficacia del medicamento y a la farmacología segura. Por el otro, las Guías de los EE.UU., Chile, España y Colombia hicieron posible encontrar diferencias entre las directrices establecidas para cada Estado, la cuales plantean que las problemáticas relacionadas con el manejo de la influenza a partir del Oseltamivir no solo se deben comprender a partir de la eficacia del medicamento o de su posología, sino también del análisis de factores sociológicos y culturales. Adicionalmente, los informes de organizaciones como la OMS o la OPS suministraron, para la elaboración de este segmento, las cifras oficiales que permiten corroborar la eficacia del medicamento en el control de la influenza.

En cuanto al agente a tratar, el principio activo y el mecanismo de acción del Oseltamivir existen acuerdos y desacuerdos entre los autores consultados. Por un lado, en lo relacionado con el agente a tratar, la comunidad científica ha reconocido ciertas características al virus de la influenza, las cuales ya fueron mencionadas en

el marco teórico. Entre las más generales están: que la influenza puede ser de dos tipos: A y B; y que la primera se asocia con pandemias mientras la segunda lo está con las estaciones y con los picos epidemiológicos. (2) Por otro lado, hay que tener en cuenta las mutaciones que este virus puede presentar y la resistencia que esto pudiese implicar en la eficacia del tratamiento con Oseltamivir (51). La resistencia a estos agentes se ha evaluado in vitro observándose el desarrollo de mutaciones tanto en la hemaglutinina como la neuraminidasa viral. (52) Dichas mutaciones podrían configurarse como el factor determinante para la aparición de una pandemia, tal como ocurrió en 2009. En estas modificaciones del agente a tratar están involucrados factores exógenos al ser humano, como lo es el rol que juegan algunos animales en la adaptación progresiva del virus. En palabras de Talledo y Zumaeta: Tanto las aves salvajes, las aves domésticas y el cerdo juegan un rol fundamental en la adaptación progresiva del virus al hospedero humano. Aunque los subtipos H2N2 y H3N2 han sido muy comunes, el subtipo H1N1 ha reemergido con mutaciones que le han permitido alcanzar el estado de pandemia en 2009 (53). En ese sentido, si bien es preciso indicar que existe un acuerdo entre la comunidad científica para definir el virus de la influenza, también es importante tener en cuenta que el agente puede verse afectado por mutaciones significativas que invoquen una nueva caracterización y, por ende, un nuevo tratamiento. (54) Incluso, a nivel genético es poco lo que se conoce sobre su dinámica evolutiva. Según Rambaut et al. la interacción evolutiva entre el virus de la gripe A y el sistema inmunitario humano, que se manifiesta como "deriva antigénica" de la hemaglutinina viral, es uno de los patrones mejor descritos en la evolución molecular. Sin embargo, poco se sabe sobre la dinámica evolutiva a escala del genoma de este patógeno. (55) Del mismo modo, aseguran estos autores, no se comprende bien cómo se relacionan los procesos genómicos con la epidemiología mundial de la gripe, en la que los subtipos A/H3N2 y A/H1N1 circulan conjuntamente. (55)

Los autores del presente documento consideran que la investigación en esta materia debe asumir la definición otorgada por la comunidad científica, pero debe contener parámetros de alerta frente a las modificaciones que pueda sufrir el agente, sobre todo, ante aquellas que lo tornen resistente a los retrovirales con los que hoy se cuenta.

En lo relacionado con el principio activo del Oseltamivir no existe discusión alguna. Se acepta, unánimemente, que el fosfato de Oseltamivir es el principio activo de este medicamento. Adicionalmente, se reconoce que este compuesto se absorbe fácilmente en el tubo digestivo una vez se ha suministrado vía oral y que, como mínimo, el 75 % de la dosis ingerida llega hasta la circulación general en forma del metabolito activo. Ahora bien, vale la pena indicar aquí que, en cuanto al mecanismo de acción del Oseltamivir, también existe acuerdo entre las posturas consultadas en la revisión bibliográfica. Hay consenso ante la afirmación de que el metabolito activo (Carboxilato de Oseltamivir) es un potente y selectivo inhibidor de las neuraminidasas del virus de la gripe. (56) Opera bloqueando la actividad enzimática de la neuraminidasas viral, la cual es esencial para la liberación, a partir de la célula infectada, de partículas virales nuevamente formadas, así como para la propagación del virus infeccioso en el organismo. (57) En suma, es la inhibición del canal iónico de la proteína M2, lo que impide la liberación del virus al citoplasma con la detención del proceso de replicación. (52) Razón por la cual, algunos retrovirales son activos sólo contra influenza A, (58) pues no tienen efecto en influenza B porque este subtipo no posee la proteína M2. (52)

En el tema de la distribución del medicamento fue posible detectar una discrepancia entre los criterios propuestos o recomendados por la OMS y los aplicados en algunos Estados. Una comparación entre los criterios establecidos en las Guías de EE.UU., Colombia, Chile y España permite comprender que las recomendaciones de la OMS son asumidas como directrices generales que deben ser matizadas por factores sociales, culturales y políticos. La prueba de esto se encuentra en que los parámetros de la OMS tienen una pretensión de universalidad y de objetividad, esto es, que pueden ser aplicados en cualquier sociedad y que no obedecen a criterios políticos, sino científicos.

La distribución, en ese sentido, debe ser equitativa y sin ánimo de lucro (propósito encomendado por la OMS a los Estados); además, ha de suministrarse sin hacer distinciones políticas o ideológicas. En términos generales, la decisión sobre la distribución de los medicamentos en ciertas zonas o sobre una población en

particular está dada, según la OMS, por el estado clínico del paciente y la epidemiología de la comunidad.

Otro asunto en el que existe consenso entre las guías y los autores consultados es el relativo a la prescripción del medicamento. Tanto en los parámetros para la prescripción del medicamento en los EE.UU. como en los de Colombia se cumplen los lineamientos de la OMS. Se tiene en cuenta, en ambas guías, que los pacientes con enfermedades graves o progresivas deben ser tratados con el medicamento sin que medie una prueba de laboratorio que confirme el diagnóstico de influenza; ateniendo al hecho que el virus H1N1 se convierte rápidamente en la cepa dominante. (36) No obstante, en la guía del Ministerio de Salud de Colombia se especifica que las patologías preexistentes que exigen un tratamiento inmediato con Oseltamivir (cuando se presentan los síntomas de influenza) son: a) enfermedades crónicas pulmonares, cardiovasculares (excepto hipertensión), renales, hepáticas, hematológicas y trastornos metabólicos, afecciones neurológicas o del neuro-desarrollo. Incluso se debe, según esta guía, suministrar el medicamento a pacientes con obesidad extrema. Por su parte, en la Guía que regula el suministro del medicamento en los EE.UU. se establecen los mismos criterios salvo por la inclusión del asma, la anemia falciforme, los trastornos del cerebro, la médula espinal, el nervio periférico y los músculos. También incorpora dentro de la población en mención a las personas con inmunosupresión, incluida la inmunosupresión causada por medicamentos o por la infección del VIH. En ese sentido, puede afirmarse que, si bien los parámetros para la prescripción en las dos guías obedecen, en términos generales, a los lineamientos de la OMS, también es cierto que los establecidos en la Guía de los EE.UU., al ser más detallada, previene la prescripción inoportuna y evita los procesos legales. Especificar las patologías que incrementan el riesgo de mortalidad por influenza en las Guías permite a los médicos advertir la presencia de factores de riesgo, al tiempo que lo protege de las ambigüedades que pueden darse en expresiones generales como “enfermedades crónicas pulmonares” y “afecciones neurológicas o del neuro-desarrollo”. Estas expresiones pueden ser usadas por demandantes para incluir o extraer patologías del listado de factores de riesgo, según convenga a sus intereses.

En el caso de los criterios para la prescripción del medicamento en la Guía expedida por el gobierno chileno, las patologías que se agrupan como factor de riesgo ante síntomas de influenza y que exigen el pronto tratamiento con Oseltamivir estos no están lo suficientemente detallados como para reducir la ambigüedad. (14) En esta guía se mencionan solo algunas patologías y se hace de manera general.

Las diferencias en el planteamiento de los criterios mencionados hasta aquí, entre otros, tienen fuertes raíces culturales, sociales y políticas. Algunas sociedades exigirán mayor detalle al momento de establecer criterios para el suministro de medicamentos para el control de pandemias, mientras que otras otorgan mayor responsabilidad al médico en la prescripción de este. Estas diferencias se deben, en parte, a la cultura jurídica del país y a las costumbres sociales. A la cultura jurídica porque en sociedades menos exegéticas en su interpretación de las normas se dará mucho más poder de acción y de discernimiento al médico. A las costumbres sociales porque en algunos países las condiciones alimenticias, por ejemplo, obligan a introducir algunas enfermedades como factor de riesgo, lo cual no ocurriría en otros. Ahora bien, en algunos países, como es el caso de España, los criterios para el suministro del medicamento muestran una clara intención política de proteger a cierto grupo poblacional de la influenza. Según la Guía establecida para la prescripción del Oseltamivir en España, los pacientes que pertenezcan al colectivo de profesionales de la salud y de emergencia y a los servicios esenciales tienen prevalencia en la entrega del medicamento. Se trata de una política de salud pública que busca proteger no solo al servidor público de este tipo de contagio (particularmente a quienes tienen, por sus funciones sanitarias, contacto con los pacientes) sino de detener la posible pandemia. En ese sentido, en una política de salud preventiva, los policías, bomberos, protección civil, fuerzas armadas, las personas claves en la toma de decisión de la respuesta a la emergencia, el personal de servicios públicos (agua, gas, electricidad), el personal de servicios funerarios, telecomunicaciones, transportes públicos y transportes de bienes básicos (alimentación) se consideran pacientes que deben recibir el tratamiento (siempre que presenten síntomas de influenza) sin que medie una prueba de laboratorio. (40)

La política pública aplicada en España, relativa a la inclusión de una población en función de su cargo o profesión, puede ser considerada como conveniente de cara a la prevención de pandemias. Según se aprecia, luego de la investigación adelantada, esta política logra ser eficaz, sobre todo, cuando ocurren eventos catastróficos. El personal de la policía, la defensa civil, los bomberos y el personal asistencial en general se ve expuestos a este tipo de virus. (44) Otorgarle prevalencia al suministro de este medicamento a quienes deben trasladarse de un punto a otro y a quienes tiene trato constante con pacientes con alto riesgo es una medida necesaria en dichas circunstancias.

La administración del medicamento también suscita otra discusión entre los autores consultados. Este medicamento puede ser suministrado bien sea por vía oral, intravenosa o por vía inhalada. En Colombia, a diferencia de los EE.UU., el Oseltamivir solo se encuentra disponible las tabletas, lo que hace difícil o engorroso su suministro a ciertos pacientes. La disposición de otras vías para administrar el medicamento se hace conveniente cuanto se trata de menores de edad (quienes se resisten a ingerir la píldora), de adultos mayores o de pacientes inconscientes. La razón por la que en EE.UU. existen otras presentaciones es porque la industria farmacéutica las ha desarrollado en función de fortalecer al Estado en la lucha contra la influenza. Frente a esta situación, es importante indicar que puede entenderse como una forma de discriminación con los países que no cuentan con el desarrollo técnico y farmacéutico para producir presentaciones alternas. No se presenta como equitativo el hecho que la OMS no distribuya el Oseltamivir en presentaciones que son requeridas por pacientes prevalentes, como es el caso de los niños que pesan menos de 40 Kg y de los adultos mayores. (59)

En cuanto a la eficacia del medicamento, algunos autores argumentan que los datos revelados por estudios cuantitativos permiten asegurar que el medicamento es eficaz. Indican que el éxito en el tratamiento se encuentra asociado con suministrarlo de manera temprana y por vía oral. Su enfoque está puesto sobre la desaparición de los síntomas y sostiene, por medio de estudios donde utilizan grupos de control, que la terapia antiviral reduce la duración de la enfermedad sintomática en hasta 2 días si se inicia dentro de las 48 horas a partir de la aparición

de los síntomas. Sin embargo, como se ha señalado con anterioridad, las posibilidades que el virus sufra mutaciones y se haga resistente al Oseltamivir deben ser consideradas con seriedad. Esta es una postura que, a consideración de los autores de esta monografía, debe mantenerse de cara a la aplicación de un sistema eficaz de vigilancia epidemiológica contra la influenza. (60)

Los estudios sobre la seguridad farmacológica del Oseltamivir también presentan ciertas diferencias en las apreciaciones sobre la conveniencia de su utilización. Aquellas investigaciones que no apoyan la idea de que este sea un medicamento seguro se basan en que sus efectos secundarios suelen ser demasiado perjudiciales para algunos pacientes. Estos pueden ser, desde dolor corporal hasta afectaciones neuropsiquiátricas. Por esta razón, en algunos casos se hace necesario ajustar la dosis, sobre todo, cuando se trata de personas ancianas o con insuficiencia renal, para disminuir los efectos adversos. El Oseltamivir estimula la liberación de catecolaminas con efectos colaterales en el sistema nervioso central (SNC) como ansiedad, depresión, insomnio, confusión, enlentecimiento y mareos. (52) No obstante, los defensores de la utilización del Oseltamivir sostienen que las consecuencias de no utilizarlo son mucho más devastadoras que las derivadas de su uso. No solo porque representa un alto riesgo de mortalidad para el paciente sino por el riesgo que implica no tratar un virus que puede dar inicio a una pandemia.

Otros investigadores, como Watanabe et al., consideran que los efectos secundarios del uso del Oseltamivir son poco significativos comparados con las consecuencias de omitir el tratamiento. Por ejemplo, en Japón, donde se trata la mayoría de los casos de influenza, se realizó un seguimiento retrospectivo a 103 niños menores de 1 año, que habían recibido tratamiento con Oseltamivir. En este grupo no se demostró encefalopatía ni mortalidad asociada, con lo cual, los efectos secundarios mencionados no se presentan en todos los casos, incluso, cuando se trata de menores. (52)

Es importante reconocer, para finalizar este aparte y como reflexión personal de quienes elaboraron esta investigación, que los lineamientos establecidos por la OMS se presentan de una forma general. Cada uno de los Estados que consideren

aplicar dichos parámetros está en la libertad de desarrollar una normatividad armónica con las recomendaciones de la OMS, pero orientada por las condiciones sociales, culturales y políticas de cada nación. Así pues, España puede dar prevalencia a ciertos funcionarios; mientras EE.UU. elige tener parámetros más detallados en cuanto a los pacientes que deben recibir el tratamiento sin que medie una prueba de laboratorio con resultado positivo. En ese sentido, los parámetros utilizados en Colombia son perfectibles, es decir, pueden ser mejorados en la medida en que consulten la realidad de los pacientes según las condiciones de las diferentes regiones. Las políticas públicas deberían estar orientadas a ser específicos con los criterios y a tener en cuenta la cultura jurídica y las costumbres sociales.

8. CONCLUSIONES

La OMS ha mostrado, a lo largo de su existencia, un serio compromiso con la prevención y atención de epidemias y pandemias. Con este propósito en mente, la OMS enfrenta al virus de la influenza a nivel mundial. El medicamento, el cual sólo es suministrado por esta organización, cuenta con un número limitado de unidades por país. Es deber de cada Estado beneficiario del programa de entrega del medicamento distribuir las unidades según las necesidades de los pacientes. Los criterios para prescribir el Oseltamivir son establecidos por la OMS y sirven sólo como recomendaciones.

Como una primera conclusión se puede afirmar que, en la práctica, ocurre que los medicamentos son entregados a pacientes que no lo necesitan o son comercializados. Esto influye en que las existencias no sean suficientes en caso de enfrentar un pico epidemiológico, el cual podría ocurrir súbitamente, como en una catástrofe natural. Los motivos para que esto suceda son variados; por un lado, existen intereses económicos, al menos en Colombia, que promueven la existencia de carteles que comercializan medicamentos cuya venta es prohibida. Por otro lado, también ocurre que los médicos (personal autorizado para prescribir el medicamento) desestiman o sobreestiman los casos en los que aparecen los

síntomas de influenza y no indagan a fondo, por ejemplo, sobre patologías de base. Dicho de otra forma, existe, en la práctica, una cultura de recetar antigripales de venta libre a los pacientes que presentan cuadros semejantes a los de la influenza; esto puede derivar en una afectación grave del paciente e, incluso, en el desencadenamiento de una epidemia. Para que esto no ocurra, los lineamientos establecidos por el Ministerio de Salud de Colombia deben ser claros y precisos. No pueden prestarse a confusiones o ambigüedades.

Otra conclusión que se extrajo de la investigación es que la administración del medicamento se percibe un elemento de discriminación en la medida en que no se suministra, por parte de la OMS, el Oseltamivir para ser utilizado por vía de inhalación o intravenosa. Esto afecta, como se mencionó, a un sector de la población beneficiaria del medicamento que se encuentra en una situación donde se requiere de un cuidado especial, a saber: la niñez y la vejez. Más allá de esto, se nota una despreocupación por parte del gobierno nacional en lo que a proveer los medicamentos apropiados respecta.

Determinar la eficacia del medicamento resulta problemático, pues si bien es eficaz en el control y desaparición de los síntomas también genera, en un porcentaje importante de los pacientes, efectos secundarios severos. En ese sentido, la justificación de su eficacia pasa por una valoración superior de los efectos que se podrían producir, sobre el paciente y la comunidad, por la ausencia de tratamiento con este retroviral. De ahí que, hablar de farmacología segura en el uso del Oseltamivir sea un tema complejo.

En relación con describir la farmacodinamia del medicamento con la que logra su efecto terapéutico se puede concluir que la farmacodinamia fue descrita en detalle al tratar el tema del principio activo y el del mecanismo de acción. Se afirmó que, en términos farmacológicos, no existe discrepancia entre los autores consultados sobre la composición y la eficacia del medicamento en la reducción de los síntomas.

En cuanto a identificar los criterios por los cuales se prescribe el medicamento fue posible identificar que los parámetros vigentes en diferentes países, como es el caso de Colombia, EE.UU., Chile y España, están en concordancia con los

establecidos por la OMS. Esto se debe a que la OMS fija unos criterios lo suficientemente amplios como para que cada país pueda ajustar las medidas a las necesidades particulares.

Cabe concluir que en este documento se lograron identificar las complicaciones y efectos adversos del consumo de Oseltamivir. Dentro de las complicaciones se concluyó que entre estas están: la hematoquecia, la diarrea y el dolor abdominal; mientras que, en los efectos adversos se encuentran: los trastornos digestivos, las reacciones cutáneas, el aumento de transaminasas, hepatitis, confusión y convulsiones, arritmia, muerte súbita durante el sueño y casos de trastornos graves del comportamiento en pacientes esquizofrénicos.

Por último, en cuanto a describir los beneficios que tiene el tratamiento con Oseltamivir frente al manejo de la influenza arrojó como conclusión que el medicamento cuenta con tres beneficios principales. El primero de estos es que los síntomas de la influenza se reducen, significativamente, durante los primeros 5 días del tratamiento. Esto no sólo le reporta menos sufrimientos al paciente, sino que además reduce las posibilidades de contagio. En ese sentido, el segundo beneficio es la interrupción de la epidemia y la prevención de una pandemia. El tercer beneficio del uso de Oseltamivir está asociado con la fácil absorción del medicamento en el organismo, lo cual reduce la cantidad de dosis que deben suministrarse, en condiciones normales.

9. RECOMENDACIONES

Es importante tener en cuenta las indicaciones que se da en las guías científicas establecidas por cada nación ya que son realizadas de acuerdo a estudios poblacionales que demuestran un manejo terapéutico de acuerdo a las características de cada región; el conocimiento del trabajador de la salud relacionado con la adherencia a las guías y protocolos es de vital importancia para dar un uso correcto y responsable al recurso público. En este caso la entrega del retroviral Oseltamivir se realiza bajo unas recomendaciones de la OMS con el objetivo de lograr la equidad para el suministro y evitando que en picos

epidemiológicos que se relacionan con una alta incidencia de la influenza haya una buena reserva del mismo y no sea motivo de desabastecimiento como se evidenció en estudios ya mencionados.

Por otra parte, las condiciones sociales, económicas, culturales y políticas en las que se encuentra Colombia merecen ser comprendidas en toda su dimensión. Una cultura de la corrupción, arraigada en el personal médico y administrativo que tiene bajo su potestad el suministro de medicamentos como el Oseltamivir, debe considerarse al momento de investigar sobre la ocurrencia de epidemias y pandemias. La entrega del medicamento sin la observancia de la normativa expedida por el Ministerio de Salud de Colombia, cuando han mediado intereses corruptos, debe tener consecuencias tanto éticas como legales. Con este acto, los funcionarios ponen en riesgo no solo a los pacientes y al resto del personal asistencial sino además a la sociedad en pleno, pues la expone a una pandemia. En ese sentido, se recomienda que se tengan en cuenta los criterios que hayan demostrado ser eficaces en los países donde se han aplicado, pero entendiendo que un sistema de salud dirigido por personas corruptas debe ser controlado de manera especial. Por ejemplo, los parámetros establecidos en la Guía no pueden dar lugar a interpretaciones amañadas o a ambigüedades que les permita a los administradores de las EPS, médicos o pacientes (estos últimos, generalmente, en procesos judiciales) justificar el suministro del medicamento con fines o intereses personales.

Los administradores de las EPS o los secretarios de salud de los municipios no deberían contar con influencia en la prescripción del medicamento. Sin embargo, como se ha visto en diferentes casos de corrupción, públicamente conocidos, existen funcionarios administrativos que han logrado lucrarse con la comercialización ilegal de este tipo de medicamentos. Esto ocurre porque, en Colombia, los médicos se encuentran supeditados, en muchas de sus decisiones, a las órdenes emitidas por sus contratantes. (61)

Las ambigüedades o la falta de especificidad de los lineamientos de la Guía también facilitan la aparición de escenarios en los que los galenos pueden encubrir algún acto de negligencia, por ejemplo, cuando ha suministrado el medicamento a

un paciente que no padece una patología grave, pero lo hace porque desconoce los parámetros. De manera similar, los pacientes pueden presionar a los médicos para que les prescriban el medicamento apoyados en que los lineamientos son muy generales al momento de delimitar los tipos de patología que, al acompañar los síntomas de influenza, son un prerrequisito para el suministro del Oseltamivir, sin que medie una prueba de laboratorio. Para que esto no ocurra, se recomienda que las autoridades que vigilan la actividad médica y de las EPS (Tribunales de ética Médica y Superintendencia de Salud) mejoren las técnicas de control en los procesos relacionados con la prescripción de este tipo de medicamentos. Dichas entidades están en la obligación de mejorar los mecanismos de control de tal manera que cada prescripción se encuentre debidamente justificada y de sancionar, ejemplarmente, a quienes utilicen la generalidad o ambigüedad de los lineamientos obedeciendo a intereses personales.

También se recomienda a futuros investigadores interesados en el tema que al comparar los diferentes parámetros para la prescripción del medicamento, presentes en la Guías emitidas por los Estados, se tenga presente que estos obedecen a motivos sociológicos, culturales y políticos. En Colombia, estas motivaciones son evidentes, pues es notable que, en términos sociológicos, es preciso tener en cuenta las condiciones en las que habitan muchos de los pacientes a los que es preciso prescribirle el medicamento. En muchas zonas de alto riesgo para adquirir el virus de la influenza, los pacientes no cuentan con servicios sanitarios básicos que les permita, por un lado, prevenir y, por el otro, adquirir el medicamento. La desigualdad social, imperante en Colombia, deben considerarse en cualquier análisis epidemiológico que se precie de ser integral. Es importante emprender una investigación sobre el suministro de medicamentos como el Oseltamivir reconociendo la influencia que tienen factores sociales tales como: a) la pobreza extrema, b) la falta de educación básica (analfabetismo), c) acceso al sistema de salud, d) acceso a la red hospitalaria, e) porcentaje de personas empleadas, f) porcentaje de personas con vivienda propia y g) los índices de migración del país.

Finalmente, se recomienda que la investigación sobre el tema debe considerar la importancia de los aspectos políticos que configuran el ambiente normativo en el que se establecen los lineamientos para su prescripción y administración. En cuanto a la prescripción es fundamental que se promueva la inclusión en la Guía de una cláusula en la que se otorgue prevalencia para recibir el tratamiento con Oseltamivir al personal que se encuentra más expuesto dadas sus funciones sanitarias y de seguridad. De igual manera, en lo relativo a la administración del medicamento, es necesario que se promuevan acciones para que en Colombia se cuente con otras vías como la inhalada y la intravenosa. En ese sentido, la investigación académica tiene mucho que aportar, pues en estas pueden ser expuestas las falencias haciendo tanto estudio de campo como reflexiones teóricas. Los estudios de campo serán útiles para consultar la realidad y determinar la eficacia de las medidas actuales; mientras las reflexiones teóricas permiten establecer cuáles son los fines que se deben perseguir y cuáles son los medios idóneos para alcanzarlos.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Gobierno de Colombia. Lineamientos para la prevención, diagnóstico, manejo y control de casos de Influenza. Minsalud (Internet) 2018 (Consultado 25/04/19); (34). Disponible en:
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/lineamientos-prevencion-diagnostico-manejo-control-casos-influenza.pdf>.
2. Organización Mundial de la Salud. Gripe (estacional) [Internet]. Who.int. 2018 [cited 30 August 2019]. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
3. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Infecciones Respiratorias Agudas (IRA) [Internet]. minsalud.gov. 2019 [cited 30 August 2019]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/salud/Paginas/Infecciones-Respiratorias-Agudas-\(IRA\).aspx](https://www.minsalud.gov.co/salud/Paginas/Infecciones-Respiratorias-Agudas-(IRA).aspx).
4. Liu Z. Effects and interaction of meteorological factors on influenza: Based on the surveillance data in Shaoyang, China [Internet]. Shandong: Environmental Research; 2019 [cited 30 August 2019]. Available from: <https://usc.elogim.com:2119/science/article/pii/S0013935119300684>.
5. Organización Mundial de la Salud. OMS | Respuesta internacional a la pandemia de gripe: la OMS responde a las críticas [Internet]. Who.int. 2009 [cited 30 August 2019]. Available from: https://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20100610/es/.
6. Vaillant L. Epidemiología de los casos fatales asociados con la pandemia de influenza H1N1 2009 [Internet]. eurosurveillance. 2009 [cited 30 August 2019]. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/es.e.14.33.19309-en>.
7. Ministerio de Salud Colombia. ACCIONES EN SALUD PÚBLICA PARA Prevención MANEJO Y CONTROL DE A IRA [Internet]. Minsalud.gov.co. 2017 [cited 30 August 2019]. Available from:

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/circular-23-de-2017.pdf>.

8. S. Millership. Oseltamivir in influenza outbreaks in care homes: challenges and benefits of use in the real world. *Journal of Hospital Infection* (Internet) 2015 (consultado 25/04/19); Volume 90 (4). Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195670115002121>.

9. Martinot M. Analysis of delays in the prescription of oseltamivir in hospitals and potential for improvement [Internet]. Colmar: *Médecine et maladies infectieuses*; 2017 [cited 16 July 2019]. Available from:
<https://usc.elogim.com:2119/science/article/pii/S0399077X17309563>.

10. Coria Lorenzo J. Oseltamivir: ¿riesgo o beneficio en su administración? *Apuntes de Cochrane* [Internet]. 5th ed. Mexico: *revista mexicana de pediatría*; 2019 [cited 30 August 2019]. Available from:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2014/sp145h.pdf>.

11. Ramon Laporte J. Antivíricos en la gripe: entre la incertidumbre y la urgencia de la pandemia por el nuevo virus A/H1N1 [Internet]. 2nd ed. España: Centro Colaborador de la OMS para la Investigación y la Formación en Farmacoepidemiología; 2009 [cited 30 August 2019]. Available from:
<https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/bg/es/bg222.09e.pdf>.

12. James, G. Oseltamivir for pandemic influenza preparation: Maximizing the use of an existing stockpile. [Internet] Michigan: *American Journal of Infection Control*, 2017 [Accessed 16 Jul. 2019] Available at:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S019665531630919>.

13. Martinot M. Analysis of delays in the prescription of oseltamivir in hospitals and potential for improvement [Internet]. Colmar: *Médecine et maladies infectieuses*; 2017 [cited 16 July 2019]. Available from:
<https://usc.elogim.com:2119/science/article/pii/S0399077X17309563>.

14. Gobierno de Chile. 13 [Internet]. Diprece.minsal.cl. 2015 [cited 9 August 2019]. Available from: https://diprece.minsal.cl/wpcontent/uploads/2019/02/GUIA-DE-PRACTICA-CLINICA_INFLUENZA_2015_07_21.pdf.
15. Alejandro G, Luis F. Lineamientos para la vacunacion contra la influenza estacional-Cepa sur 2018. Minsalud (Internet) 2018 (consultado 26/04/19); (13). Disponible en:
<http://www.saludtundama.gov.co/new/images/contenidos/noticias/Lineamientos-Influenza-BOYACA-2018-.pdf>.
16. Organización Panamericana de Salud. Reporte de Influenza SE 15 [Internet]. 15th ed. PAHO/OPS; 2018 [cited 30 August 2019]. Available from:
https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=influenza-incluye-pandemia-h1n1-2009-2152&alias=44567-actualizacion-regional-influenza-semana-epidemiologica-15-26-abril-2018-567&Itemid=270&lang=es.
17. PHE/IHM/Equipo de Influenza. Reporte de Influenza SE 14. Ops (Internet) 2019 (Consultado 26/04/19); (34). Disponible en:
https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=2019-1&alias=48284-actualizacion-regional-influenza-semana-epidemiologica-14-17-de-abril-de-2019-1&Itemid=270&lang=es.
18. Spain V. Oseltamivir [Internet]. Vademecum.es. 2019 [cited 30 August 2019]. Available from: <https://www.vademecum.es/principios-activos-oseltamivir-j05ah02>.
19. Gérvas J. El asunto Tamiflú/Relenza, la salud pública y algunas lecciones para la decisión y la ética [Internet]. Madrid: Revista Cubana de Salud Pública; 2014 [cited 30 August 2019]. Available from:
<http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v40n4/spu09414.pdf>.
20. Konstantinos Z. Vardakas. Impact of oseltamivir use on the reduction of complications in patients with influenza: a prospective study. Springer-Verlag Wien (Internet) 2016 (Consultado 27/04/19); (9). Disponible en:

<http://usc.elogim.com:2202/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=4&sid=2e86ad87-871b-4288-a803-2fb7b1396043%40sessionmgr120>.

21. Richard, H. Oseltamivir for influenza in pregnancy. [Internet] 2014 [Accessed 8 Aug. 2019]. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146000514001037>.

22. Jonathan Yap. Oseltamivir Ring Prophylaxis for Containment of 2009 H1N1 Influenza Outbreaks. N Engl J Med (Internet) 2009 (Consultado 27/04/19); (9).

Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0908482>.

23. Chia Lan C. Exacerbación aguda de los síntomas psiquiátricos durante el tratamiento de la gripe con Oseltamivir en la esquizofrenia crónica [Internet]. 6th ed. China: Revista de la Asociación Médica China; 2015 [cited 31 August 2019].

Available from:

<https://usc.elogim.com:2119/science/article/pii/S1726490115000118>.

24. Pardo, L. Uso racional de Oseltamivir. [Internet] Uruguay: Archivos de Pediatría del Uruguay; 2017[cited 31 August 2019]. Available at:

<http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v88n1/v88n1a08.pdf>

25. Matsushita M. Colitis hemorrágica aguda asociada con la administración oral de Oseltamivir para el tratamiento de la gripe A [Internet]. 4th ed. Japon: Revista de infección y quimioterapia; 2019 [cited 31 August 2019]. Available from:

<https://usc.elogim.com:2119/science/article/pii/S1341321X07708528>.

26. Beraldi-Magalhães F. La Revista Brasileña de Enfermedades Infecciosas [Internet]. 5th ed. Brazil: La Revista Brasileña de Enfermedades Infecciosas; 2016 [cited 31 August 2019]. Available from:

<https://usc.elogim.com:2119/science/article/pii/S1413867016301295>.

27. V Romero Díaz-Maroto. Inappropriate use of Oseltamivir in hospitalised patient. Drug information and pharmacotherapy (Internet) 2015 (consultado 28/04/19) ;(7).

Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/303865841_DI-044_Inappropriate_use_of_oseltamivir_in_hospitalised_patients.

28. Kunnathoor P. Special squads of drug inspectors formed in TN to prevent sale of 'oseltamivir' without prescription [Internet]. Pharmabiz.com. 2015 [cited 19 May 2019]. Available from:
<http://www.pharmabiz.com/NewsDetails.aspx?aid=87439&sid=1>
29. Lessons from Bangladesh. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014 Feb 1;14(2):88-89. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70287-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70287-1).
30. Organización mundial de la Salud. Historia de la pandemia de influenza [Internet]. *Espanol.cdc.gov*. 2019 [cited 10 September 2019]. Available from:
<https://espanol.cdc.gov/enes/flu/pandemic-resources/1918-commemoration/1918-pandemic-history.htm>.
31. Organización Panamericana de Salud. Influenza Report EW 34 [Internet]. 34th ed. informe regional de influenza; 2019 [cited 10 September 2019]. Available from:
https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=2019-1&alias=50252-actualizacion-regional-influenza-semana-epidemiologica-34-4-de-septiembre-de-2019&Itemid=270&lang=es.
32. Organización mundial de la salud. Medicamentos antivirales contra la influenza [Internet]. *cdc.gov*. 2019 [cited 10 September 2019]. Available from:
<https://espanol.cdc.gov/enes/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>.
33. Gobierno de México. Sistema de Manejo y Uso de Medicamentos [Internet]. *Iner.salud.gob.mx*. 2017 [cited 31 August 2019]. Available from:
http://www.iner.salud.gob.mx/descargas/calidad/sistemagestion/seguridadpaciente/MMU/MMU_plan2017.pdf.
34. Solórzano F. Influenza [Internet]. 1st ed. Mexico: medigraphic; 2009 [cited 1 September 2019]. Available from:
<http://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v66n5/v66n5a10.pdf>.
35. Carrada Bravo T. Influenza humana: Avances recientes en la patogenia e histopatología. Descripción del brote pandémico en México 2009-2010 [Internet]. 1st ed. Guanajuato: Carrada BT. Influenza humana; 2009 [cited 1 September

2019]. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2011/pt112b.pdf>

36. Organización Mundial de la Salud. OMS | Recomendaciones sobre el uso de los antivíricos [Internet]. Who.int. 2009 [cited 1 September 2019]. Available from: https://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_use_antivirals_20090820/e.

37. Nisenbaum s. Oseltamivir Elea [Internet]. Elea.com. 2019 [cited 1 September 2019]. Available from: <https://www.elea.com/uploads/Modules/Productos/187ff3443b30fbcc18f7690fe1c94193.pdf>

38. Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica. OSELTAMIVIR EN VADEMECUM [Internet]. Iqb.es. 2014 [cited 5 September 2019]. Available from: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/o022.htm>.

39. World Health Organization. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses [Internet]. 2010 [cited 10 September 2019]. Available from: https://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf?ua=1.

40. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. PROTOCOLO DE DEFINICIÓN DE GRUPOS PRIORITARIOS PARA EL USO DE ANTIVIRALES [Internet]. España: SUBCOMITÉ DE VACUNAS Y ANTIVIRALES; 2006 [cited 11 September 2019]. Available from: http://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/anexoIV_junio2006.pdf.

41. Gobierno de Chile. Uso ambulatorio de Oseltamivir para personas con sospecha o diagnóstico de Influenza [Internet]. Chile: Ministerio de salud; 2019 [cited 11 September 2019]. Available from: https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/02/GUIA-DE-PRACTICA-CLINICA_INFLUENZA_2015_07_21.pdf.

42. Centers for Disease Control and Prevention. Medicamentos antivirales contra la influenza: Resumen para médicos [Internet]. cdc.gov. 2019 [cited 11 September 2019]. Available from:
<https://espanol.cdc.gov/enes/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>.
43. Organización Mundial de la Salud. Sistemas de seguros de salud y acceso a medicamentos [Internet]. who.int. 2001 [cited 11 September 2019]. Available from:
<http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2958s/3.3.html>.
44. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Ciudadanos - Consideraciones sobre el virus influenza y la infección por el VIH [Internet]. Mscbs.gob.es. 2019 [cited 11 September 2019]. Available from:
<https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/consideracionesInfluenzaVIH.htm>.
45. Ministerio de Salud y Protección Social. Protocolo de atención y manejo de casos de infección por virus pandémico AH1N1/09 y sus contactos. 2009.[cited 11 September 2019]. Available from:
<https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/PROTOCOLO%20DE%20ATENCI%C3%93N%20Y%20MANEJO%20DE%20CASOS%20AH1N1.pdf>.
46. Ceyhan M. Effectiveness of a new bioequivalent formulation of Oseltamivir (Enfluvir1) on 2010–2011 seasonal influenza viruses: an open phase IV study [Internet]. Turkey: International Journal of Infectious Diseases; 2012 [cited 2 September 2019]. Available from:
<https://usc.elogim.com:2119/science/article/pii/S1201971212000203>.
47. MFry A. Effects of oseltamivir treatment of index patients with influenza on secondary household illness in an urban setting in Bangladesh: secondary analysis of a randomised, placebo-controlled trial [Internet]. 15th ed. Dhaka: The Lancet Infectious Diseases; 2015 [cited 2 September 2019]. Available from:
<https://usc.elogim.com:2119/science/article/abs/pii/S1473309915700411>.

48. Dobson J. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials [Internet]. Alabama: The Lancet; 2015 [cited 2 September 2019]. Available from:
<https://usc.elogim.com:2119/science/article/pii/S0140673614624491>.
49. Antipov A. The effects of adverse drug reactions on patients' satisfaction: Evidence from publicly available data on Tamiflu (oseltamivir) [Internet]. Saint-Petersburg: International Journal of Medical Informatics; 2019 [cited 2 September 2019]. Available from:
<https://usc.elogim.com:2119/science/article/pii/S1386505618309705>.
50. Sugaya N. Baja eficacia clínica de oseltamivir contra influenza B [Internet]. Japon: Revista de Revistas; 2007 [cited 2 September 2019]. Available from:
<https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v24n1/art13.pdf>.
51. Watanabe, T. Watanabe, S. Neumann, G. Kida, H. Kawaoka, Y. Immunogenicity and protective efficacy of replication-incompetent influenza virus-like particles. *J Virol*. 2002. 76(2). 767-73. [cited 21 September 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11752166>.
52. Jofré, L. Tratamiento y profilaxis de influenza estacional en niños. *Revista de Neumología Pediátrica*. 2011. 54. 102-122. [cited 21 September 2019]. Available from: <http://www.neumologia-pediatica.cl>.
53. Talledo, M. Zumaeta, K. Los virus Influenza y la nueva pandemia A/H1N1. *Rev. Perú Biol*. 2009. v.16 n.2. Lima. [cited 2 September 2019]. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-99332009000200018.
54. Zhou, N. Senne, J. Landgraf, P. et al. Genetic Reassortment of Avian, Swine, and Human Influenza A Viruses in American Pigs. *Journal of Virology*. 1999. 73 (10). 8851-8856. [cited 21 September 2019]. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10482643>.
55. Rambaut A., O. G. Pybus, M. I. Nelson, et al. The genomic and epidemiological dynamics of human Influenza A virus. *Nature* 453. 2008. pp. 615-620. [cited 20 September 2019]. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18418375>.

56. Hurt, A. Besselaar, T. Daniels, R. Ermetal, B. Fry, A. Gubareva, L. et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2014-2015. *Antiviral Res.* 2016. 132.178-85. [cited 21 September 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5357725/>.
57. Pardo, L. Giachetto, G. Robino, L. Notejane, M. Koziol, S. Methol, G. Uso racional de oseltamivir. Eficacia e impacto junto a la evidencia actual. *Arch Pediatr Urug.* 2017. 88. 39-43. [cited 21 September 2019]. Available from: <https://temas.sld.cu/influenza/2018/02/05/uso-racional-de-oseltamivir-eficacia-e-impacto-junto-a-la-evidencia-actual/>.
58. Castilla, J. Godoy, P. Domínguez, A. Martínez, I. Astray, J. Martín, V. et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing outpatient, inpatient, and severe cases of laboratory-confirmed influenza. *Clin Infect Dis.* 2013. 57(2).167-75. [cited 21 September 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23532475>.
59. Marès J, Rodrigo C, Moreno D, Cilleruelo M, Barrio F, Buñuel J, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la gripe en Pediatría (2009–2010). *An Pediatr.* 2010. 72(2):144. 1–12. [cited 21 September 2019]. Available from: <https://www.analesdepedia.org/es-gripe-20092010-pediatria-articulo-S1695403310001700>.
60. Mahony J. Hatchette, Ojkic, D. et al. Multiplex PCR tests sentinel the appearance of pandemic Influeza viruses including H1N1 swine Influeza. *Journal of Clinical Virology.* 2009. Vol 45. 200-202. [cited 21 September 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19515609>.
61. Vélez, M. *La Ética Médica. Interrogantes acerca de la medicina, la vida y la muerte.* 2a. edición. 1996. Universidad de Antioquia. Medellín. [cited 21 September 2019]. Available from: <http://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/view/2408>.