

Oseltamivir para el tratamiento de la gripe en niños y adolescentes

Alfredo Tagarro,^{*,‡} Marta Cruz-Cañete,[§] Enrique Otheo,^{||} Cristian Launes,^{¶,*} José Antonio Couceiro,^{**} Carlos Pérez,^{§§} Santiago Alfayate^{††} en nombre del Grupo de trabajo de Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)

* Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España.

‡ Grupo de Investigación Traslacional en Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital 12 de Octubre, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España.

§ Servicio de Pediatría, Hospital de Montilla, Agencia Sanitaria Hospital Alto Guadalquivir, Montilla, Córdoba, España.

|| Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Madrid, España.

¶ Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, España.

** CIBER de Epidemiología y Salud Pública, Instituto Nacional de Salud Carlos III, Madrid, España.

†† Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España.

§§ Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, Asturias, España.

†† Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España.

Miembros del Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias de la SEIP que han participado en la revisión del manuscrito.

RESUMEN

La gripe es una enfermedad generalmente benigna, pero puede tener complicaciones graves. Existe controversia sobre los beneficios del tratamiento con antivirales en niños. En este trabajo se ha realizado una revisión de la bibliografía disponible y se han elaborado unas recomendaciones mediante metodología GRADE sobre el tratamiento con oseltamivir en pacientes pediátricos con gripe. No se recomienda el oseltamivir en pacientes ambulatorios sanos ni asmáticos con gripe ni en pacientes hospitalizados con gripe. Se recomienda tratar con oseltamivir a pacientes con gripe y neumonía, enfermedad de base grave y pacientes críticos. La vacunación antigripal sigue siendo la principal herramienta en la prevención de la gripe.

Palabras clave: Influenza, antivirales, oseltamivir, zanamivir.

Oseltamivir for the treatment of flu in children and adolescents

ABSTRACT

The flu is usually a benign disease, but it can have serious complications. There is controversy about the benefits of antiviral treatment in children. In this work a review of the available literature has been carried out and recommendations have been elaborated using GRADE methodology on oseltamivir treatment in paediatric patients with influenza. Oseltamivir is not recommended in healthy outpatients or asthmatics with influenza or inpatients with influenza. Oseltamivir is recommended for patients with influenza and pneumonia, severe and critical underlying disease. Influenza vaccination remains the main tool in influenza prevention

Keywords: Influenza, antivirals, oseltamivir, zanamivir.

INTRODUCCIÓN

La gripe es una enfermedad respiratoria aguda causada por el virus de la gripe (subtipo A y subtipo B). De los afectados, entre el 20-40% son niños y adolescentes. Se contagia a través

de gotas diseminadas por la tos y los estornudos. El diagnóstico suele ser clínico. Los principales síntomas son: fiebre, tos, obstrucción nasal, rino-rrea, odinofagia, mialgias, cefalea y ocasionalmente sintomatología gastrointestinal. Su curso suele ser benigno, pero puede complicarse con otitis media, bronquiolitis y neumonía, entre otras complicaciones.

El tratamiento se basa en medidas de apoyo. El uso de antivirales inhibidores de la neuraminidasa como el oseltamivir es controvertido. Pese a la

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rlip>

abundante literatura, aún no hay evidencia clara de su beneficio en niños.

En este trabajo se facilitan unas recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la bibliografía, analizada por metodología GRADE.¹⁻³

METODOLOGÍA

El grupo de trabajo (GT) de Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) escogió un panel de expertos. En primer lugar, se realizó una tormenta de ideas para generar preguntas sobre qué es necesario responder. Se puntuó la relevancia de las preguntas del uno al nueve. Las variables que superaron el seis se definieron como clave. Las preguntas formuladas y escogidas fueron respondidas con base en una revisión de la literatura que llevó a cabo el panel. Se realizó una revisión de la literatura en *Cochrane*, *Embase* y *PubMed*, buscando específicamente estudios de alta calidad.

Se redactaron unas recomendaciones finales teniendo en cuenta la calidad de la información, el riesgo de sesgo, el balance riesgo/beneficio y los aspectos económicos.^{4,5}

RECOMENDACIONES

Sobre el diagnóstico

El diagnóstico de gripe es difícil en la edad pediátrica, sobre todo en lactantes y niños pequeños. La fiebre es el síntoma más frecuente.^{6,7}

Las pruebas diagnósticas de la gripe tanto en el ámbito extrahospitalario como hospitalario (urgencias) deben realizarse a pacientes con factores de riesgo y en lactantes con fiebre sin foco.^{8,9} En pacientes hospitalizados, se recomienda realizarlas en aquéllos en los que se considere de alto riesgo, en pacientes que requieran aislamiento en unidad de cuidados intensivos o en unidades que atienden a pacientes inmunocomprometidos.¹⁰⁻¹²

En épocas en las que la circulación del virus en la población es baja, no se recomienda realizar pruebas diagnósticas.¹³

En pediatría, la prueba de elección más recomendada son los nuevos métodos antigénicos de inmunofluorescencia automatizados y las pruebas rápidas de amplificación o detección de ácidos nucleicos.¹⁴

Respecto a la toma de la muestra, se recomienda recoger muestra nasofaríngea precozmente. En aquellos casos de enfermedad grave con asistencia

respiratoria invasiva, se realizará mediante RT-PCR en muestra respiratoria tomada mediante broncoscopia.^{15,16}

Sobre objetivos del tratamiento

- Para el objetivo «reducir la duración de los síntomas»: existen suficientes estudios de calidad que muestran que a nivel ambulatorio el tratamiento con oseltamivir en las primeras 24 horas reduce el periodo sintomático entre uno y dos días.^{17,18} Sin embargo, el limitado beneficio clínico de tratar a todos los niños con gripe debe balancearse frente al coste y los efectos colaterales.
- Para el objetivo «reducir la mortalidad»: dada la escasa frecuencia de muerte en niños, se hace difícil hacer una recomendación.^{19,20} No hay datos de que el oseltamivir reduzca la mortalidad en niños.
- Para el objetivo «disminuir los ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos»: El uso de oseltamivir de forma precoz podría ayudar a reducir estos ingresos en pacientes con neumonía.^{19,21}
- Para el objetivo «reducir la tasa de hospitalización»: la evidencia no muestra beneficio con el uso de oseltamivir.¹⁸
- Para el objetivo «reducir la duración de la hospitalización»: la evidencia no muestra beneficio con el uso de oseltamivir.²²
- Para el objetivo «reducir o prevenir las complicaciones pulmonares»: no existen datos suficientes para valorar este evento.
- Para el objetivo «reducir o prevenir las complicaciones extrapulmonares»: existe evidencia de que el uso de oseltamivir podría disminuir la incidencia de otitis media aguda en menores de cinco años,^{23,24} pero no hay evidencia de que reduzca otras complicaciones. El limitado beneficio clínico de tratar a todos los niños con gripe debe balancearse frente al coste y los efectos colaterales.

Sobre el tratamiento de oseltamivir

- Respecto a la población general: debe ofrecerse solamente a pacientes muy seleccionados, con diagnóstico confirmado de gripe en las primeras 24 horas cuando el beneficio esperado sea únicamente la reducción de síntomas o de otitis media aguda. No se recomienda a la gran mayoría de pacientes sanos y asmáticos

Cuadro I: Resumen de recomendaciones.**Sobre el diagnóstico:****¿A quiénes deben realizarse tests diagnósticos de la gripe?****A. Periodos de alta circulación de virus:****¿Se deben realizar tests diagnósticos de la gripe en el ámbito extrahospitalario y en urgencias hospitalarias?:**

1. No se recomienda el uso sistemático de pruebas diagnósticas para la gripe en el ámbito ambulatorio y en urgencias hospitalarias en pacientes inmunocompetentes con un cuadro clínico compatible (evidencia de calidad moderada-alta. Recomendación fuerte en contra)
2. Se puede considerar el uso de pruebas diagnósticas rápidas para la gripe en pacientes seleccionados con factores de riesgo, y en lactantes con fiebre sin foco en los que la confirmación diagnóstica pueda alterar la gestión del paciente (ej.: iniciar tratamiento específico, evitar ingresos, prescripción de antibióticos, pruebas complementarias, etcétera) (evidencia de calidad moderada-baja. Recomendación débil a favor)

¿Se deben realizar tests diagnósticos de la gripe en el ámbito hospitalario?**Hospitalización**

1. Se recomienda el uso de pruebas diagnósticas para la confirmación del diagnóstico de gripe, para iniciar tratamiento en los pacientes en los que se considere indicado y para facilitar el aislamiento, especialmente en las cohortes de los pacientes de alto riesgo (evidencia de calidad baja. Recomendación débil a favor)

¿Se deben realizar tests diagnósticos en la población de riesgo?

1. Se recomienda el uso de pruebas de diagnóstico para la confirmación de la infección por virus de la gripe en pacientes de riesgo (evidencia de calidad moderada. Recomendación fuerte a favor)

B. Periodos de baja circulación del virus:

1. No se recomienda el uso de pruebas diagnósticas para la gripe en épocas en los que la circulación del virus en la población es baja en ninguno de los grupos arriba valorados (evidencia de calidad alta. Recomendación fuerte en contra)

¿Cuáles son los tests diagnósticos de elección en pediatría?

1. Los tests antigénicos de inmunofluorescencia automatizados y los tests rápidos de amplificación o detección de ácidos nucleicos son los métodos de elección para el diagnóstico de laboratorio de gripe en pacientes pediátricos que lo precisen (evidencia de calidad alta. Recomendación fuerte a favor)

¿Cuándo y cómo debe hacerse la recogida de la muestra?

1. Se recomienda recoger muestra nasofaríngea (aspirado/lavado), en las primeras 72 horas de enfermedad, para detectar presencia del virus (evidencia de calidad alta. Recomendación fuerte a favor)
2. En casos de enfermedad grave con asistencia respiratoria mecánica invasiva y pruebas negativas obtenidas previamente de muestras de vías respiratorias superiores, se debe realizar una prueba de gripe mediante RT-PCR u otras pruebas moleculares en muestras de aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar (evidencia de calidad moderada. Recomendación fuerte a favor)

Sobre los objetivos del tratamiento:

1. El tratamiento con oseltamivir permite en la población general, excepto en pacientes asmáticos, reducir la duración del proceso y prevenir la OMA en pacientes menores de cinco años, si se inicia antes de 48 horas y preferiblemente 24 horas desde el comienzo de los síntomas (evidencia de calidad alta. Recomendación fuerte a favor)
2. No existen datos de suficiente calidad y/o potencia para evaluar la reducción de la mortalidad, hospitalización y duración de la misma, prevención de complicaciones pulmonares ni ingreso en las unidades de cuidados intensivos

Sobre el tratamiento:**¿A quién debe ofrecerse tratamiento?****¿Se debe ofrecer tratamiento antiviral a la población general?**

1. No se recomienda el uso de antivirales a la gran mayoría de los pacientes sanos y asmáticos con gripe o sospecha de gripe estacional, si el objetivo es prevenir eventos graves como hospitalización o neumonía (evidencia de calidad alta. Recomendación fuerte en contra)
2. Se recomienda el tratamiento con oseltamivir a una minoría de pacientes seleccionados, con diagnóstico confirmado de gripe estacional en las primeras 24 horas de iniciado el cuadro, cuando el beneficio esperado sea únicamente la reducción de síntomas, de otitis media aguda, y se explique a los padres el balance beneficio/riesgo obtenido con el tratamiento (evidencia de calidad alta. Recomendación fuerte a favor)

Continúa el Cuadro I: Resumen de recomendaciones.

¿Se debe ofrecer tratamiento a todos los pacientes hospitalizados sin factores de riesgo?

1. No se recomienda el uso de oseltamivir de forma sistemática en pacientes hospitalizados con gripe (calidad de evidencia alta. Recomendación débil en contra)
2. Se recomienda tratar con oseltamivir a los pacientes con gripe y neumonía o enfermedad grave o a pacientes críticos, especialmente durante las primeras 48 horas de enfermedad (calidad de la evidencia baja. Recomendación débil a favor)

¿Debe ofrecerse tratamiento antiviral a la población con factores de riesgo (inmunodeprimidos, enfermedad pulmonar crónica diferente al asma, cardiopatías hemodinámicamente significativas, patología neurológica grave, nefropatías y hepatopatías crónicas)?

1. Se recomienda el tratamiento de los pacientes con factores de riesgo, teniendo en cuenta su enfermedad de base, en gripes confirmadas microbiológicamente y sólo excepcionalmente ante sospecha clínica fuerte e imposibilidad de realización de tests diagnósticos (calidad de la evidencia baja. Recomendación débil a favor)

¿Se debe administrar quimioprofilaxis para prevenir la gripe? ¿Qué pacientes son susceptibles de quimioprofilaxis para prevenir la gripe?

1. Considerar profilaxis en niños con factores de riesgo de gripe complicada, especialmente en no vacunados y/o inmunodeprimidos, en los que la protección vacunal puede ser inferior, y sobre todo en temporadas de baja efectividad vacunal (calidad de la evidencia baja. Recomendación débil a favor. Opinión de expertos)
2. La vacunación antigripal, junto con las medidas básicas de evitación, continúan siendo la principal herramienta en la prevención de la gripe (calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte a favor)

con gripe o sospecha de gripe, si el objetivo es prevenir eventos graves como hospitalización o neumonía.^{18,23,24}

- Respecto a los pacientes hospitalizados sin factores de riesgo: se recomienda ofrecer tratamiento a los pacientes con gripe y neumonía, o enfermedad de base grave y pacientes críticos, especialmente en las primeras 48 horas de la enfermedad. No se recomienda administrar de rutina a la gran mayoría de los pacientes ingresados, si el objetivo es prevenir las variables de mayor interés (mortalidad, tiempo de hospitalización, complicaciones).^{18,23,24} No se recomienda el tratamiento sistemático con oseltamivir a los pacientes hospitalizados con ataque de asma y gripe.¹⁸
- Respecto a la población con factores de riesgo: se recomienda en aquellos casos en los que la gripe haya sido comprobada microbiológicamente o exista una fuerte sospecha clínica.^{23,24}
- En cuanto a quimioprofilaxis para la prevención de gripe: la vacuna antigripal, junto con las medidas básicas de evitación, son la principal herramienta de prevención.^{2,25}

CONCLUSIÓN

Se han obtenido recomendaciones para el tratamiento de la gripe con oseltamivir. Se necesitan estudios más amplios en niños para determinar con claridad el beneficio de los antivirales en la gripe.

REFERENCIAS

1. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2017-2018. *Pediatrics*. 2017; 140: e20172550, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2017-2550>.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert opinion on neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of influenza- review of recent systematic reviews and meta-analyses. Stockholm: ECDC; 2017. Available in: <http://dx.doi.org/10.2900/01723>.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: summary for clinicians. [Consulted 20 October 2017]. Available in: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>.
4. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE et al., GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008; 336: 1106-1110. Available in: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a139>.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the journal of clinical epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64: 380-382. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.011>.
6. Casalegno JS, Eibach D, Valette M, Enouf V, Daviaud I, Behillil S et al. Performance of influenza case definitions for influenza community surveillance: based on the French influenza surveillance network GROG, 2009-2014. *Euro Surveill*. 2017; 22 (14): 30504. Available in: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.14.30504>.
7. Fitzner J, Qasmieh S, Mounts AW, Alexander B, Besselaar T, Briand S et al. Revision of clinical case definitions: Influenza-like illness and severe acute respiratory infection. *Bull World Health Organ*. 2018; 96: 122-128. Available in: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.17.194514>.
8. Cohen R, Thollot F, Lécuyer A, Koskas M, Touitou R, Bouché M et al. Impact of the rapid diagnosis downtown

- in the assumption of responsibility of the children in period of influenza. *Arch Pediatr*. 2007; 14: 926-931. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2007.02.087>.
9. De la Rocque F, Lécuyer A, Wollner C, d'Athis P, Pecking M, Thollot F et al. Impact of influenza rapid diagnostic tests (IRDT) on the diagnosis of influenza and on the management of influenza in children in ambulatory pediatric setting. *Arch Pediatr*. 2009; 16: 288-293. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2008.12.007>.
 10. Doan Q, Enarson P, Kissoon N, Klassen TP, Johnson DW. Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. Available in: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006452.pub4>. CD006452.
 11. Pierron S, Haas H, Berlioz M, Ollier L, Albertini M. Impact of rapid influenza test during influenza epidemic in all febrile children less than 6 years old in a pediatric emergency department. *Arch Pediatr*. 2008; 15: 1283-1288. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2008.04.035>.
 12. Avril E, Lacroix S, Vignaud B, Moreau-Klein A, Coste-Burel M, Launay E et al. Variability in the diagnostic performance of a bedside rapid diagnostic influenza test over four epidemic seasons in a pediatric emergency department. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016; 85: 334-337. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.03.015>.
 13. Pollara CP, Piccinelli G, Rossi G, Cattaneo C, Perandin F, Corbellini S et al. Nosocomial outbreak of the pandemic Influenza A (H1N1) 2009 in critical hematologic patients during seasonal influenza 2010-2011: detection of oseltamivir resistant variant viruses. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 127. Available in: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-127>.
 14. Merckx J, Wali R, Schiller I, Caya C, Gore GC, Chartrand C et al. Diagnostic accuracy of novel and traditional rapid tests for influenza infection compared with reverse transcriptase polymerase chain reaction: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med*. 2017; 167: 394. Available in: <http://dx.doi.org/10.7326/M17-0848>.
 15. Robinson JL, Lee BE, Kothapalli S, Craig WR, Fox JD. Use of throat swab or saliva specimens for detection of respiratory viruses in children. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: e61-64. Available in: <http://dx.doi.org/10.1086/529386>.
 16. Frazee BW, Rodríguez-Hoces de la Guardia A, Alter H, Chen CG, Fuentes EL, Holzer AK et al. Accuracy and discomfort of different types of intranasal specimen collection methods for molecular influenza testing in emergency department patients. *Ann Emerg Med*. 2018; 71: 509-170. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2017.09.010>.
 17. Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, Vainionpää R, Vahlberg T, Ziegler T et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1-3 years of age: A randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2010; 51 :887-894. Available in: <http://dx.doi.org/10.1086/656408>.
 18. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, del Mar CB, Hama R, Thompson MJ et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group, ed. Cochrane Database Syst Rev*. 2014; Available in: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008965.pub4>.
 19. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, al Khuwaitir TS, al Mamun A et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014; 2: 395-404. Available in: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70041-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70041-4).
 20. Louie JK, Yang S, Samuel MC, Uyeki TM, Schechter R. Neuraminidase inhibitors for critically ill children with influenza. *Pediatrics*. 2013; 132: e1539-1545. Available in: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-2149>.
 21. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Lim WS, al Mamun A, et al. Impact of neuraminidase inhibitors on influenza A(H1N1)pdm09-related pneumonia: an individual participant data meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016; 10: 192-204. Available in: <http://dx.doi.org/10.1111/irv.12363>.
 22. Bueno M, Calvo C, Méndez-Echevarría A, de José MI, Santos M, Carrasco J et al. Oseltamivir treatment for influenza in hospitalized children without underlying diseases. *Pediatr Infect Dis*. 2013; 32: 1066-1069. Available in: <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31829e4bc>.
 23. Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T, Brooks WA, Whitley RJ, Monto AS. Efficacy and safety of oseltamivir in children: systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2018; 66: 1492-1500. Available in: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix1040>.
 24. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 1: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002744.pub3>. CD002744.
 25. Michiels B, van Puyenbroeck K, Verhoeven V, Vermeire E, Coenen S. The value of neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of seasonal influenza: A systematic review of systematic reviews. *PLoS One*. 2013; 8: e60348. Available in: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0060348>, e60348.

Correspondencia:

Alfredo Tagarro García

E-mail: alfredotagarro@gmail.com