



Orientación Técnica de uso de Oseltamivir en personas con diagnóstico y contacto de Influenza Aviar.

Subsecretaría de Salud Pública
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia – División de Planificación Sanitaria
Departamento de Enfermedades Transmisibles – División de Prevención y Control de Enfermedades

Aprobado por Resolución Exenta N° 1841 /



ÍNDICE

ANTECEDENTES DEL PROBLEMA DE SALUD	3
DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA	4
TRATAMIENTO CON OSELTAMIVIR	5
QUIMIOPROFILAXIS CON OSELTAMIVIR.....	6
GRUPO ELABORADOR*	8
REVISORES.....	8
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	9



ANTECEDENTES DEL PROBLEMA DE SALUD

La influenza aviar también conocida como gripe aviar, es una enfermedad infecciosa que principalmente afecta a las aves y que es causada por un virus de la familia Orthomyxoviridae (1).

Según su subtipo, puede clasificarse como de baja patogenicidad o altamente patógena, presentando diferentes síntomas en las aves infectadas. El virus de la influenza aviar de baja patogenicidad puede causar una enfermedad leve en animales contagiados, que puede pasar desapercibida o sin la presencia de síntomas. El virus de la influenza aviar altamente patógeno, principalmente por los subtipos (H5 y H7) del tipo A, causa una enfermedad grave en las aves que puede propagarse rápidamente, produciendo altas tasas de mortalidad en diferentes especies de aves(1).

La mayoría de los virus influenza que circulan en aves no son zoonóticos. Sin embargo, algunas cepas de la influenza aviar altamente patógena (IAAP) tienen la capacidad de infectar a los seres humanos, representando una amenaza para la salud pública(1).

La manera más común por la que el virus se introduce en un territorio es a través de aves silvestres migratorias. El principal factor de riesgo para la transmisión de aves a humanos es el contacto directo o indirecto con animales infectados o con ambientes y superficies contaminadas por heces. El desplume, la manipulación de cadáveres de aves de corral infectadas y la preparación de aves de corral para el consumo, especialmente en entornos domésticos, también pueden ser factores de riesgo(1).

Desde el 2020, la situación en el hemisferio norte ha sido compleja, presentándose numerosos brotes de IAAP en aves de diversos países de Asia, Europa y Norte América con alto impacto productivo, comercial. Producto de la migración de aves la dispersión a Centro y Sudamérica era inminente, es así como ya se han registrado hallazgos en Colombia, Perú y Ecuador. En este contexto, existe alto riesgo de presentación de brotes en aves de cepas de alta o baja patogenicidad en el país(2).

Chile se encuentra en una emergencia zoonosanitaria relacionada con la Influenza Aviar de alta patogenicidad (IAAP, cepa H5N1), siendo el primer hallazgo de aves marítimas silvestres positivos a IAAP (H5N1), el 7/12/2022 en Arica, Tarapacá, Antofagasta y que luego se extendió por 14 regiones hacia el sur del país con excepción de Aysén. Se ha detectado también en lobos marinos, pingüinos y



chungungos en las regiones de Arica a Valparaíso; donde los lobos marinos se han extendido hasta la región de Los Lagos(3).

El día 29 de marzo el Ministerio de Salud confirma el primer caso de gripe aviar en humanos, reportado en el norte del país. La persona enferma corresponde a un hombre de 53 años afectado por un cuadro de influenza grave.

DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Oseltamivir

Inhíbe selectivamente las neuraminidasas del virus influenza, importantes para la entrada de virus en células no infectadas y la liberación de partículas virales recién formadas(4). La evidencia sugiere que algunos medicamentos antivirales, en particular el inhibidor de la neuraminidasa (oseltamivir), pueden reducir la duración de la replicación viral y mejorar las perspectivas de supervivencia; sin embargo, se necesitan estudios clínicos que confirmen el mecanismo en IAAP, muchos de los cuales se encuentran en actualmente en curso. Cabe destacar que se ha notificado la aparición de resistencia al oseltamivir(5).

De acuerdo a las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los inhibidores de la neuraminidasa, en casos sospechosos y confirmados, estos deben recetarse lo antes posible (idealmente, dentro de las 48 horas posteriores al inicio de los síntomas) para maximizar los beneficios terapéuticos. Sin embargo, dada la mortalidad significativa actualmente asociada con las infecciones por virus de los subtipos A(H5) y A(H7N9) y la evidencia de replicación viral prolongada en estas enfermedades, también se debe considerar la administración del fármaco en pacientes que se presentan más tarde en el curso de la enfermedad (5,6).

El tratamiento se recomienda por un mínimo de 5 días, pero puede extenderse hasta que haya una mejoría clínica satisfactoria.

La presencia de coinfección con patógenos bacterianos se puede encontrar en pacientes críticamente enfermos, lo cual debe ser evaluado para iniciar tempranamente la coadministración con antibióticos.



TRATAMIENTO CON OSELTAMIVIR

La población objetivo para ofrecer tratamiento con oseltamivir es:

Personas con sospecha o confirmación de Influenza Aviar, según definición de casos sospechoso y confirmados de Influenza Aviar (7):

- Caso sospechoso de influenza Aviar (IA) en humanos: toda persona previamente sana que cumpla la definición de expuesto¹ y que presenta alguno de los siguientes síntomas: fiebre, tos, conjuntivitis, mialgia, cefalea, rinorrea o compromiso estado general.
- Caso confirmado de IA: todo caso sospechoso de Influenza Aviar, ETI, IRAG en que se detecta Influenza A no subtipificada y que se identifica subtipo H5 en Instituto de Salud Pública (ISP).

*Se evaluará la expansión y/o modificación de estas definiciones de acuerdo con la evolución del evento sanitario.

DOSIS TERAPÉUTICA (8)

Adultos: Dosificación: 75 mg. cada 12 horas por 5 días*

* Requiere ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes en hemodiálisis

Niños: Es el tratamiento de elección en los niños que lo requieren, la dosificación debe ser ajustada según peso (Tabla 1 y 2).

Las contraindicaciones para el uso es la hipersensibilidad conocida a Oseltamivir.

TABLA 1. Dosificación de oseltamivir para tratamiento en niños

Peso paciente	Dosificación oseltamivir uso oral	Duración de tratamiento
* < 15 kilos	30 mg. cada 12 horas	5 días
15 - 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

*Dosificación en menores de 15 kg debe ajustarse de acuerdo a la Tabla 2 si corresponde.

¹ Persona que estuvo en contacto directo con aves enfermas, moribundas o muertas o indirecto a través de fómites, productos o desechos tales como huevos, heces y orina, nidos de aves, agua contaminada con restos o desechos de animales sospechosos o confirmados de IA, durante los últimos 7 días desde la verificación del hallazgo.

TABLA 2. Dosificación de tratamiento con oseltamivir para lactantes menores de 1 año

Edad	Dosis recomendada por 5 días
0-1 mes*	2 mg/Kg dosis cada 12 hrs
Mayor de 1 mes hasta 3 meses	2,5 mg/Kg dosis cada 12 hrs
Mayor de 3 meses hasta 1 año	3 mg/Kg dosis cada 12 hrs

*Dosificación de oseltamivir para lactantes prematuros: 1 mg/ kg dosis cada 12 horas por 5 días.

QUIMIOPROFILAXIS CON OSELTAMIVIR

En base a la evidencia actualmente disponible, no se recomienda uso de quimioprofilaxis a personas en contacto con casos humanos confirmados con Influenza Aviar. Estos contactos deben cumplir con el seguimiento explicitado en Protocolo de Investigación de Expuesto a Influenza Aviar publicado por este Ministerio (7).

En personas evaluadas con un alto riesgo de exposición² a animales confirmados con Influenza Aviar, es la unidad de Epidemiología de la SEREMI de Salud correspondiente la que evaluará la indicación de quimioprofilaxis postexposición con oseltamivir(6,9,10).

*Se evaluará la expansión y/o modificación de estas definiciones de acuerdo con la evolución del evento sanitario.

DOSIS QUIMIOPROFILAXIS (8)

Las dosis diarias y la extensión del uso del antiviral difieren de las indicaciones de tratamiento, en la Tablas 3 y 4 se encuentra las dosificaciones para quimioprofilaxis según peso y edad. Las contraindicaciones para el uso es la hipersensibilidad conocida a Oseltamivir.

² Personas en donde se reporta contacto directo con aves o mamíferos confirmados con IA sin uso de EPP o con uso incorrecto de EPP. Esto incluye labores de muestreo, captura, eliminación de animales confirmados por IA, así como la desinfección de lugares con hallazgos positivos de IA.



TABLA 3. Dosificación de oseltamivir para quimioprofilaxis

Peso paciente	Dosificación oseltamivir vía oral	Duración de Quimioprofilaxis
< 15 kilos	30 mg. cada 24 horas	10 días
15 - 23 kilos	45 mg. cada 24 horas	10 días
23 - 40 kilos	60 mg. cada 24 horas	10 días
> 40 kilos	75 mg. cada 24 horas	10 días

*Dosificación en menores de 15 kg debe ajustarse de acuerdo a la Tabla 2 si corresponde.

Tabla 4. Dosificación de oseltamivir para menores de 1 año para quimioprofilaxis

Edad	Dosis recomendada por 10 días
0-1 mes **	2 mg/Kg dosis cada 24 hrs
Mayor de 1 mes hasta 3 meses**	2,5 mg/Kg dosis cada 24 hrs
Mayor de 3 meses hasta 1 año	3 mg/Kg dosis cada 24 hrs

**En menores de tres meses su uso no está recomendado, salvo situación crítica: Paciente hospitalizado por compromiso respiratorio bajo o con patología asociada de riesgo de enfermedad grave por influenza.

Reacciones adversas

En adultos y adolescentes: bronquitis, herpes simple, nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, sinusitis; cefalea, insomnio; tos, dolor garganta, rinorrea; náuseas, vómitos, dolor abdominal (incluido dolor del tracto abdominal superior), dispepsia; dolor, mareos (incluido vértigo), fatiga, pirexia, dolor en las extremidades; trastornos hepatobiliares (incluye hepatitis fulminante). En niños: otitis media; conjuntivitis (incluyendo enrojecimiento de los ojos, lagrimeo y dolor ocular); cefalea; dolor de oídos; tos, congestión nasal, rinorrea; vómitos, dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior), dispepsia, náuseas (4).

Ante la sospecha de una reacción adversa oseltamivir, el paciente debe ser evaluado por médico para su manejo o derivación según corresponda. Se debe informar de la sospecha de reacción adversa de este medicamento al encargado de farmacovigilancia de su establecimiento para su oportuna notificación, de acuerdo a lo establecido en el Instructivo para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos, del Instituto de Salud Pública (http://www.ispch.cl/anamed_/farmacovigilancia_1/nram).” Adicionalmente, el paciente o cuidador



podrá informar este evento a través del Sistema de Vigilancia Integrada (SVI). En el siguiente enlace se describen los detalles de cómo realizar la notificación: <https://svi.ispch.gov.cl/isp/index>

Interacción con otros medicamentos

Precaución con: fármacos con estrecho margen terapéutico y eliminación renal conjunta (p.ej.: clorpropamida, metotrexato, fenilbutazona) (4).

Se sugiere consultar alguna base de datos de interacciones de medicamentos, como por ejemplo <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>

GRUPO ELABORADOR*

María Fernanda Olivares. Departamento Epidemiología. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

Viviana Sotomayor. Departamento Epidemiología. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

Doris Gallegos. Departamento Epidemiología. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

Patricia Contreras. Departamento de Enfermedades Transmisibles. División de Prevención y Control de Enfermedades. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

REVISORES

Leonardo Chanqueo, Médico especialista en Infectología. Past President Sociedad Chilena de Infectología. Jefe de Departamento de VIH e ITS. División de Prevención y Control de Enfermedades. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

Fernando González. Médico especialista en Pediatría. Jefe de División de Prevención y Control de Enfermedades. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

Christian García. Médico Epidemiólogo. Jefe de Departamento de Epidemiología. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

*Los autores de este documento declaran no tener conflictos de interés.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Influenza Aviar - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 27 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/influenza-aviar>
2. Minsal. ORD N°5678: Alerta epidemiológica ante detección de casos de influenza aviar en animales silvestres en el norte de Chile [Internet]. 2022 [citado 27 de marzo de 2023]. Disponible en: http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2023/02/ORD_5678_09_12_2022.pdf
3. Minsal. ORD N° 1022: Refuerza la alerta, vigilancia epidemiológica y flujo de atención de casos sospechosos en personas, frente a la detección de animales silvestres, de traspatio y mamíferos marinos positivos a influenza aviar en Chile [Internet]. 2023 [citado 27 de marzo de 2023]. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2023/03/ORD.1022-22-03-2023.pdf>
4. Oseltamivir [Internet]. [citado 27 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-oseltamivir-j05ah02>
5. Influenza (Avian and other zoonotic) [Internet]. [citado 27 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(avian-and-other-zoonotic\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(avian-and-other-zoonotic))
6. Prevención y tratamiento con antivirales de infecciones por el virus de la influenza aviar en personas | Influenza aviar (gripe) [Internet]. 2023 [citado 27 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/flu/avianflu/prevention.htm>
7. Minsal. ORD N°83: PROTOCOLO EXPUESTOS A INFLUENZA AVIAR [Internet]. 2023 [citado 27 de marzo de 2023]. Disponible en: http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2023/02/PROTOCOLO_EXPUESTOS_A_INFLUENZA_AVIAR_30122022.pdf
8. Ministerio de Salud. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y MANEJO CLÍNICO DE CASOS DE INFLUENZA. 2014.
9. Directrices provisionales sobre la quimioprofilaxis antiviral contra la influenza para personas expuestas a aves con virus de influenza aviar A asociados con enfermedades humanas graves o con el potencial de causar enfermedades humanas graves | Influenza aviar (gripe) [Internet]. 2023 [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/guidance-exposed-persons.htm>
10. Management of contacts of highly pathogenic avian influenza H5N1 during the 2022 to 2023 avian influenza season [Internet]. GOV.UK. [citado 12 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/avian-influenza-guidance-and-algorithms-for-managing-incidents-in-birds/management-of-contacts-of-highly-pathogenic-avian-influenza-h5n1-during-the-2022-to-2023-avian-influenza-season>

