



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA  
FACULTAD DE MEDICINA / HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

ESTUDIO RETROSPECTIVO DEL EFECTO DE LA  
ADMINISTRACIÓN TEMPRANA CONTRA LA  
ADMINISTRACIÓN TARDÍA DE OSELTAMIVIR EN EL  
DESARROLLO DE COMPLICACIONES EN LA INFECCIÓN POR  
VIRUS DE LA INFLUENZA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

Tesis

Que para optar por el grado de Especialista en Medicina (Medicina Interna)

PRESENTA

Daniel Bernal Serrano

Aprobada por

---

Director de Tesis: Dr. José Donis Hernández  
Departamento de Infectología / Hospital Español de México

---

Coordinador del Programa y Director de Tesis: Dr. Raymundo Rodríguez Sandoval  
Departamento de Infectología / Hospital Español de México

MÉXICO, D.F., NOVIEMBRE 2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## RESUMEN

Estudio retrospectivo del efecto de la administración temprana contra la administración tardía de oseltamivir en el desarrollo de complicaciones en la infección por virus de la influenza en pacientes hospitalizados

por Daniel Bernal Serrano

Coordinador del programa:                    Doctor Raymundo Rodríguez Sandoval  
Medicina Interna

Tesis presentada sobre la eficiencia del Oseltamivir para disminuir la incidencia de complicaciones por el virus de la influenza humana dependiendo de la administración temprana o tardía del tratamiento. El más reciente meta-análisis postula que el Oseltamivir no es eficiente contra la infección, pero si tiene efectos inmunomoduladores en el huésped.

Se incluyó para el estudio a 124 pacientes que fueron hospitalizados con diagnóstico de infección por virus de la influenza humana, se calculó el número de muestra para complicaciones. La prueba U de Mann-Whitney para el desarrollo de complicaciones fue de 0.080 (IC 95%), por lo cual no hay diferencia entre iniciar el tratamiento de manera temprana o tardía. Al restringir el análisis a las complicaciones graves el nivel de significancia fue de 0.337 (IC 95%), por lo cual tampoco hubo diferencia entre los grupos. No hubo correlación entre el inicio temprano del tratamiento y menor número de complicaciones, al tener un coeficiente de Pearson de 0.055. En contraste, todas estas pruebas para disminución en los días con sintomatología fueron favorables para el inicio temprano del tratamiento. Los días para alta desde inicio del tratamiento fueron similares en ambos grupos con una significancia de 0.172 para una media de 4 días en la prueba de ji-cuadrada. Con 33% de los pacientes presentando eventos adversos

En conclusión no existe una diferencia entre el inicio temprano o tardío de Oseltamivir para disminuir el desarrollo de complicaciones y sí disminuye los días con sintomatología, pero no los días para alta hospitalaria desde inicio del tratamiento. Por lo cual se apoya la posibilidad de que los efectos del Oseltamivir sean sintomáticos a nivel del huésped.

## TABLA DE CONTENIDO

Lista de figuras y lista de tablas .....	ii
Agradecimientos .....	iv
Prefacio .....	1
Introducción.....	2
Planteamiento del problema .....	2
Objetivos de investigación .....	3
Justificación de investigación .....	4
Descripción de la enfermedad .....	7
Epidemiología en México.....	8
Descripción de la intervención.....	7
¿Cómo funciona, posiblemente, la intervención? .....	9
Efectos de la intervención según la evidencia .....	9
Hipótesis .....	11
Material y método .....	13
Diseño del estudio .....	13
Cálculo del número de muestra.....	13
Procedimiento.....	14
Resultados.....	17
Estadísticas descriptivas.....	17
Estadísticas comparativas .....	20
Discusión .....	30
Características de grupos .....	30
Pruebas no paramétricas y de correlación .....	32
Limitaciones del estudio .....	34
Conclusiones.....	34
Bibliografía.....	36

## LISTA DE FIGURAS

<i>Número</i>	<i>Página</i>
1. Histograma de frecuencia de eventos adversos.....	18
2. Efectos adversos del tratamiento con Oseltamivir.....	19
3. Frecuencia de infección por cepa de influenza .....	19
4. U de Mann-Whitney para prueba de hipótesis de complicaciones de acuerdo a inicio de tratamiento .....	21
5. U de Mann-Whitney para prueba de hipótesis de complicaciones graves de acuerdo a inicio de tratamiento .....	23
6. U de Mann-Whitney para días con síntomas.....	27
7. U de Mann-Whitney para complicaciones excluyendo a fumadores y uso previo de antibiótico .....	28
8. Ji-cuadrada para para días para alta de acuerdo a días para inicio del tratamiento .....	29

## LISTA DE TABLAS

<i>Número</i>	<i>Página</i>
1. Características de los grupos.....	17
2. Número de eventos adversos por paciente.....	18
3. Resumen de la prueba de hipótesis de diferencia entre cepas.....	20
4. Resumen de la prueba de hipótesis de trabajo .....	21
5. Días con síntomas de acuerdo a inicio de tratamiento .....	22
6. ANOVA de días con síntomas de acuerdo a inicio de tratamiento .....	22
7. Prueba de hipótesis de complicaciones graves de acuerdo a inicio de tratamiento .....	18
8. ANOVA de desarrollo de complicaciones dependiendo de tener factores de riesgo para desarrollarlas.....	24

9. Correlación de Pearson para complicaciones de acuerdo a días para inicio del tratamiento.....	25
10. Correlación de Pearson para días con sintomatología de acuerdo a días para inicio del tratamiento.....	26
11. Prueba de hipótesis para días para de complicaciones de acuerdo a inicio del tratamiento excluyendo fumadores y uso previo de antibioticos .....	27
12. Prueba de hipótesis para días para alta de acuerdo a días para inicio del tratamiento.....	29

## AGRADECIMIENTOS

El autor desea expresar su más sincero agradecimiento al doctor José Donis por su colaboración en la preparación de este manuscrito. Además, manifiesta su agradecimiento al doctor Marcelo Utrera, por su apoyo en el análisis estadístico; de la misma manera agradezco al Dr. Fernando Bátiz por hacer una revisión del borrador del documento.

## *Prefacio*

El desarrollo de esta tesis como pre-requisito para obtener el título de grado como médico especialista en Medicina Interna se da en un contexto de medicina globalizada y capitalizada. La toma de decisiones acerca de la terapéutica médica está determinada por consensos de expertos a nivel internacional, cuya autoridad es suficiente para difundir e implementar las recomendaciones por ellos establecidas. El meollo del asunto es ¿en base a que evidencia y sujetos a que presiones o sesgos se realizan estas recomendaciones?

El tema de la tesis surge de una serie de artículos publicados en *The Lancet*, en la cual los médicos que realizaron la primera revisión sistemática que avalaba el uso del oseltamivir se han retractado de sus conclusiones iniciales debido a que identificaron un claro sesgo de publicación en los estudios previos. Plantean la posibilidad de que la eficiencia del medicamento sea por sus efectos inmunomoduladores y dudan de su efecto antiviral. Plantean que sirve para mejorar los síntomas, pero no para prevenir complicaciones, ni para erradicar la infección. El fabricante del medicamento no ha liberado toda la información de los datos clínicos del estudio inicial, a pesar de que se le han solicitado reiteradamente. Incluso con estos bemoles, la recomendación del uso del antiviral por las sociedades de infectología y de salud pública a nivel mundial representa un mercado de \$750,000,000 de dólares para su fabricante.

Dentro de esta incertidumbre, por parte del autor de este texto se plantea realizar un estudio retrospectivo en pacientes a los cuales se les haya comprobado por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) infección por virus de la influenza. Aunque no contará con la fuerza estadística de un estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado, sí tiene la posibilidad de investigar que sucede en el mundo real –fuera del marco rígido de los ensayos clínicos- con la administración de este medicamento.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La efectividad del oseltamivir para el tratamiento del virus de la influenza está en entredicho después de que los autores del primer meta-análisis en el que se avalaba su uso (Jefferson, Demicheli, Pietrantonj, Jones, & Rivetti, 2006) –y en el cual se han fundamentado constantemente las políticas de salud pública para el uso del medicamento- se retractaran en un análisis subsecuente (Jefferson T. , Jones, Doshi, & Del Mar, 2009) debido a que comprobaron que había sesgo de publicación en los estudios incluidos para su revisión. Desde entonces estos investigadores han solicitado la información no publicada de los ensayos clínicos a Roche -fabricante del medicamento y financiador de los estudios-, información que hasta el momento no ha sido proporcionada (Krumholz & Jackevicius, 2013). La incertidumbre en torno al uso de este medicamento llega al extremo en el que una editorial del British Medical Journal menciona <<Ya no estamos seguros de que el oseltamivir ofrezca una ventaja terapéutica y de salud pública sobre medicamentos fácilmente disponibles y baratos, como la aspirina>> (Doshi, 2009). Al analizar la información proporcionada por el fabricante, en pacientes a los que clínicamente se diagnosticó con influenza, el número necesario a tratar para evitar una neumonía fue mayor a 100, y llegó a ser tan elevado como 1000 (Peters PH, 2008); recordemos que un medicamento se considera efectivo si el número necesario a tratar es menor a 2.5, considerando que cuando este es mayor a 10 su acción no es mucho mejor que la de un placebo.

Debido a esto se requiere la realización de estudios epidemiológicos observacionales, en los cuales se incluya a pacientes con comorbilidades (los cuales suelen ser excluidos en los ensayos clínicos aleatorizados). El desarrollo de complicaciones en la infección por virus de la influenza no es común, por esto es poco probable que el tratamiento de pacientes sanos con Oseltamivir

sea relevante para este objetivo (Freemantle N, 2009). En contraste, el efecto estimado de los medicamentos antivirales en las personas con enfermedad cardiovascular pre-existente parece ser clínicamente importante. Por otro lado, dentro de los estudios utilizados para la revisión en la que se avaló el uso del oseltamivir (Jefferson, Demicheli, Pietrantonj, Jones, & Rivetti, 2006) solo uno de ellos exploró la seguridad del medicamento, lo cual es grave dado el uso generalizado del medicamento (Freemantle N, 2009). Dentro de los principales efectos adversos se encuentran comportamiento anormal, estado confusional, convulsiones, delirium, diarrea, alucinaciones, cefalea, pérdida del estado de conciencia, náusea, fiebre y vómito (Jefferson T, 2009).

Con estos antecedentes tan conflictivos es evidente la necesidad de tener información confiable en los pacientes hospitalizados de nuestra institución cuando se utiliza cotidianamente un medicamento que puede no ser efectivo para el tratamiento de la influenza, cuya indicación para reducir complicaciones no está respaldada en literatura confiable y que puede ocasionar efectos adversos trascendentales para los pacientes.

## OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN

El objetivo principal de la investigación es determinar si hay una diferencia en el desarrollo de complicaciones por virus de la influenza humana en función de la administración de oseltamivir antes y después de 48 horas de inicio de la sintomatología. Dado que se ha comprobado contundentemente y de manera consistente que después de 48 horas de inicio del tratamiento no hay una disminución significativa en el desarrollo de complicaciones, ni en la intensidad de los síntomas, con el resultado de esta investigación se espera contribuir a la literatura para establecer efectividad –en el caso de que haya diferencia entre los grupos- o futilidad - en el caso de que no haya diferencia entre los grupos- del tratamiento.

En cuanto a los objetivos secundarios se busca determinar si hay una diferencia en el tiempo para la resolución de síntomas por virus de la influenza humana en función de la administración de oseltamivir antes y después de 48 horas de inicio de la sintomatología. Así mismo, al determinar la incidencia de efectos adversos reportados por el paciente y consignados por sus médicos se espera determinar la relación costo-beneficio de la administración de oseltamivir en función de su administración antes y después de 48 horas de inicio de la sintomatología. Otro objetivo consiste en determinar la diferencia en el desarrollo de complicaciones por influenza de acuerdo a la cepa viral. Así mismo, y dado el nivel de atención de nuestro hospital con una población de pacientes de edad avanzada y múltiples comorbilidades se pretende determinar si hay subgrupos (pacientes previamente sanos vs. aquellos con enfermedad crónica) para quienes la administración de oseltamivir antes y después de 48 horas de inicio de la sintomatología represente mayor beneficio.

## JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La necesidad de establecer la seguridad y efectividad del oseltamivir para evitar el desarrollo de complicaciones y la resolución de síntomas en la infección por virus de la influenza humana es apremiante dada la deficiente calidad en la literatura que respalda el uso generalizado de un medicamento con efectos adversos importantes.

El más reciente análisis en la literatura de la base de datos de revisiones sistemáticas Cochrane para el uso de los inhibidores de la neuraminidasa (IN) para la prevención y tratamiento de la influenza en adultos y niños sanos se realizó en 2012. Para fines de su revisión los autores establecieron que los pacientes con enfermedades crónicas (i.e. asma, diabetes, hipertensión, EPOC) son considerados como sanos excepto si tienen una enfermedad que comprometa la respuesta inmunológica (i.e. cáncer, SIDA). Ellos concluyen

que encontraron un alto riesgo de sesgo de publicación y de reporte en el programa de ensayo clínicos de oseltamivir. No pudieron realizar estudios sub-poblaciones debido a que los brazos del estudio (oseltamivir vs. placebo) no eran comparables por la aparente interferencia del oseltamivir con la producción de anticuerpos. La evidencia apoya un mecanismo de acción del oseltamivir directamente en los síntomas de la enfermedad, pero no permite generar conclusiones acerca de su efectividad en el desarrollo de complicaciones o en su transmisión (Jefferson T. , Jones, Doshi, Del Mar, & et al, 2012). Encontraron, sin embargo, que cuando se usa antes de 48 horas, el oseltamivir disminuye la duración de los síntomas alrededor de 21 horas.

En cuanto a la utilidad de los IN para la prevención y tratamiento de la influenza estacional, en abril del 2013, se publicó en PLOS ONE una revisión sistemática de análisis sistemáticos; en ella se concluye que la combinación de incertidumbre diagnóstica, el riesgo de desarrollar resistencia viral a los IN, los posibles efectos secundarios y el costo financiero superan los pocos beneficios del oseltamivir tanto para la profilaxis como para el tratamiento de la influenza, incluso en pacientes hospitalizados (Michelis B, 2013).

Sin embargo, en una revisión realizada en la revista *Annals of Internal Medicine* en abril del 2012 —posterior a la publicación del análisis de Cochrane- se establece que la terapia con oseltamivir puede ser benéfica sobre placebo, pero califican la confiabilidad de las estimaciones para tomar decisiones de baja a muy baja. Específicamente tres estudios realizados en pacientes hospitalizados sugieren que el oseltamivir puede reducir la mortalidad (OR 0.23 [IC 0.13-0.43]) con una disminución del riesgo absoluto de 17% en esta población, aunque la calidad de la evidencia fue mala. En este mismo artículo revisaron dieciséis artículos observacionales que evaluaron los efectos de iniciar el tratamiento antes de 48 horas del inicio de los síntomas contra 48 horas después, sin embargo ninguno ajusto sus resultados a distractores (como la edad de los pacientes o severidad de la enfermedad). En la población

general la mortalidad se redujo cuando se recibió oseltamivir en las primeras 48 horas (OR 0.39 [IC 0.12-1.3]), pero de la misma manera la calidad de la evidencia fue muy baja (Hsu J, 2012). Un meta-análisis de 90 estudios observacionales, la mayoría de los cuales cubrió infecciones con A(H1N1)/pdm09, mostró que la terapia antiviral, principalmente con oseltamivir, iniciada en las 48 horas posteriores al inicio de los síntomas contra más de 48 redujo la probabilidad de ingreso a la unidad de terapia intensiva (OR, 0.41 [95% CI, .30–.56]) y de muerte (OR, 0.38 [95% CI, .27–.53]), aunque se encontró un sesgo de publicación en los estudios; sin embargo, cuando se comparó el inicio temprano de tratamiento contra placebo no hubo una disminución estadísticamente significativa en la probabilidad de ingreso a la unidad de terapia intensiva (OR, 0.94 [95% CI, 0.50-1.76]) (Muthuri SG, 2013).

A los pacientes hospitalizados en nuestra institución se les administra oseltamivir en cuanto se detecta la presencia de virus de la influenza, independientemente del tiempo de aparición de síntomas o de las comorbilidades, tal y como está recomendado por los Centros de Control de Enfermedades (CDC) en Estados Unidos (Centers for Disease Control and Prevention, 2012). El sitio de internet del departamento de salud y servicios humanos de los EUA establece que el oseltamivir puede prevenir las complicaciones graves de la influenza y los CDC declaran que el tratamiento antiviral temprano puede reducir el riesgo de complicaciones de la influenza y muerte.

Existe una discrepancia entre la afirmación de la utilidad del oseltamivir para disminuir los síntomas pero su inutilidad para prevenir las complicaciones según una revisión sistemática rigurosa (de donde se excluyeron artículos deficientes o en los que no se contara con la información clínica completa); en contraste con la recomendación del gobierno norteamericano y la utilidad del

oseltamivir para evitar complicaciones en una revisión en donde se incluyeron artículos con baja calidad de evidencia .

Se estima que el mercado de oseltamivir llegue a \$750 millones de dólares en este año. Con base en la información disponible, en el mejor de los casos el medicamento reduce los síntomas aproximadamente un día, cuando se inicia el tratamiento en los primeros dos días del inicio de los síntomas, pero no tiene ningún efecto en la tasa de hospitalización. No hay información de ensayos clínicos para extraer conclusiones acerca del desarrollo de complicaciones. Esto es sorprendente dado que el oseltamivir se enlista como un medicamento esencial por la organización mundial de la salud, muchas agencias gubernamentales lo recomiendan, muchos médicos lo prescriben y muchos pacientes lo buscan explícitamente con la esperanza de evitar complicaciones una vez que presentan sintomatología. Se ha permitido que un medicamento <<estrella>> domine el mercado en ausencia de evidencia extensa y rigurosa acerca de su efectividad (Krumholz & Jackevicius, 2013).

Es importante establecer la utilidad de esta intervención en pacientes de nuestra institución -en principio- 48 horas antes y después de la presentación de los síntomas; si es que está indicada en lo absoluto.

## DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La infección por virus de la influenza es por lo general una infección leve y autolimitada de las vías aéreas superiores, con síntomas locales, entre los cuales están congestión nasal, descarga nasal, tos seca, odinofagia y síntomas generales, como fiebre, cefalea, mialgia, malestar general y fatiga (Jefferson T. , Jones, Doshi, Del Mar, & et al, 2012). De manera ocasional, los pacientes con influenza desarrollan complicaciones como neumonía, otitis media, deshidratación, encefalopatía, falla hepática, sinusitis, que pueden atribuirse al virus de la influenza, a infecciones bacterianas secundarias y/o al efecto adverso de medicamentos (Hama, 2008). En el momento actual la influenza

A/H1N1, la influenza A/H3N2 y la influenza B causan la mayor proporción de infecciones a nivel mundial (WHO, 2013).

## EPIDEMIOLOGÍA EN MÉXICO

La incidencia de la infección por virus de la influenza A/H1N1/09 en México es de 0.34/100,000, en tanto que por cualquier virus de la influenza es de 0.51/100,000 (Dirección General de Epidemiología, 2011). Esta cifra es seguramente mucho menor a la real, debido a la alta infectividad de la enfermedad y a que en nuestro país esta infección no siempre se reporta.

En 2012 a nivel nacional se reportaron un total de 6,575 casos con 258 defunciones para una tasa de letalidad 3.9%. En el Distrito Federal se reportaron 579 casos con 32 defunciones para una tasa de letalidad de 5.52% (Dirección General de Epidemiología, 2012).

## DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN

El oseltamivir es un inhibidor de la neuraminidasa (IN). Su uso se ha incrementado exponencialmente a partir de la pandemia de A/H1N1 desde abril del 2009, por una parte debido a la resistencia a la amantadina/rimantadina y por otra la carencia de una vacuna en las etapas iniciales de la pandemia, lo que condicionó que los IN se convirtieran en una intervención generalizada para la salud pública. Así como altamente populares entre los medios de comunicación, los pacientes y los médicos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) previamente impulsó a sus estados miembros para que almacenaran y desarrollaran experiencia en el uso de los IN (WHO, 2004).

## ¿COMO FUNCIONA, POSIBLEMENTE, LA INTERVENCIÓN?

Aunque los inhibidores de la neuraminidasa pueden reducir la capacidad del virus para penetrar la mucosas en la primera etapa de la infección (Bhatia A, 2007), su principal mecanismo de acción es inhibir la exocitosis del virus de la influenza de las células en las cuales se reproduce. Los fabricantes del medicamento declaran que el oseltamivir no previene la infección, ni afecta la producción de anticuerpos pero al probablemente reducir la carga viral, su diseminación y la liberación de citocinas reduce la duración de los síntomas, disminuyendo la posibilidad de complicaciones e interrumpiendo la diseminación viral humano a humano. El fosfato de oseltamivir (FO) (*Tamiflu*) es la pro-droga del carboxilato de oseltamivir (CO), la forma activa. El FO se disocia en el tracto gastrointestinal para formar oseltamivir (OT) el cual se absorbe y es metabolizado a CO por la carboxilesterasa hepática (h-CE). El OT puede inducir hipotermia, posiblemente por una acción depresora del sistema nervioso central y también puede inhibir la sialidasa humana, causando comportamiento anormal (Jefferson T. , Jones, Doshi, Del Mar, & et al, 2012).

### EL EFECTO DE LOS INHIBIDORES DE LA NEURAMINIDASA DE ACUERDO CON LA EVIDENCIA

La evidencia de los ensayos clínicos demuestra que el oseltamivir puede disminuir la duración de la enfermedad pero el mecanismo por el cual lo hace aún no ha sido dilucidado. Debido a sus otras propiedades (interferencia débil con la liberación nasal del virus y la producción de anticuerpos y la regresión de los síntomas en algún porcentaje de los pacientes una vez que se termina el tratamiento) se especula que este mecanismo de acción se ubica en el sistema nervioso central a través de una acción anti-pirética inespecífica, en lugar de una acción antiviral. La mejoría sintomática se demuestra de manera consistente si el medicamento se toma de 36-48 horas del inicio de los

síntomas, posiblemente debido a que la historia natural de la enfermedad es benigna y autolimitada en la mayoría de los casos. Este mecanismo de acción inespecífico se demuestra en ensayos clínicos de profilaxis, en los cuales el oseltamivir previene el inicio de los síntomas, pero no se ha encontrado evidencia confiable de que limite la transmisión del virus, debido a problemas con el diseño de los estudios y la ausencia de muestreo viral sistemático (Jefferson T. , Jones, Doshi, Del Mar, & et al, 2012).

Es posible que una respuesta inmune disminuida con un nivel bajo de citocinas pro-inflamatorias inducida por el CO reduzca los síntomas de la influenza. De ser así, esta respuesta es independiente de la inhibición de la replicación del virus de la influenza. Una concentración adecuada de CO a partir del FO administrado vía oral puede tener un efecto directo en la neuraminidasa endógena del paciente afectado para reducir (o suprimir) la respuesta inmune (Jefferson T. , Jones, Doshi, Del Mar, & et al, 2012).

Se ha encontrado evidencia de que la administración de OT demostró el efecto de mejorar los síntomas e inhibir de la liberación nasal del virus en animales con virus sincisial respiratorio, el cual no tiene un gen para la neuraminidasa. Estos efectos, estuvieron acompañados de una disminución en la respuesta de los niveles GM1 del sialoglicoesfingofosfolípido de superficie de las células T CD<sup>+8</sup>, el cual se regula por la sialidasa/neuraminidasa endógena en respuesta a un agente viral junto con la supresión de la expresión de citocinas (Moore, y otros, 2007). El hallazgo de los experimentos en animales sobre la reducción de la producción de citocinas en respuesta a la infección fue confirmado por la infección experimental con influenza en humanos (Jefferson T. , Jones, Doshi, Del Mar, & et al, 2012).

La calidad de los estudios clínicos significa un verdadero reto para obtener inferencias significativas acerca del efecto de los IN sobre las complicaciones por influenza. En los dos estudios de tratamiento de pacientes crónicamente

enfermos un cuarto de la población tratada se diagnosticó con una enfermedad secundaria bien especificada (complicación) sin diferencia entre los pacientes tratados (OT: 25%, placebo 25%). Incluso, no hubo diferencia entre el resultado primario (tiempo de resolución de los síntomas) en estos ensayos clínicos. Debido a que el oseltamivir actualmente se recomienda como un medicamento esencial para el tratamiento de pacientes gravemente enfermos o aquellos en alto riesgo esto es altamente preocupante (Jefferson T. , Jones, Doshi, Del Mar, & et al, 2012).

### HIPOTESIS

En la hipótesis de este trabajo se postula la hipótesis nula de que

**El inicio del tratamiento con oseltamivir para la infección por virus de la influenza humana en las primeras 48 horas desde el inicio de los síntomas presenta la misma incidencia de complicaciones que el inicio del tratamiento 48 horas posterior a la aparición de síntomas.**

Otras hipótesis a probar son las siguientes.

Hipotesis Nulas:

- El inicio del tratamiento con oseltamivir para el virus de la influenza en las primeras 48 horas desde el inicio de los síntomas presenta resolución de los síntomas de la infección en el mismo lapso de tiempo que el inicio del tratamiento 48 horas posterior al inicio de los síntomas.
- El inicio del tratamiento con oseltamivir para el virus de la influenza en las primeras 48 horas desde el inicio de los síntomas presenta el mismo número de complicaciones en pacientes con factores de riesgo para complicaciones que en pacientes previamente sanos.

Hipótesis de investigación:

- Determinar la incidencia de efectos adversos conocidos del oseltamivir, posterior a su administración.
- Incidencia de complicaciones de cada cepa del virus de la influenza

Hipótesis de correlación:

- Existirá co-relación entre el inicio de tratamiento en las primeras 48 horas de presentación de los síntomas y la prevención de complicaciones por virus de la influenza
- Existirá co-relación entre el inicio de tratamiento en las primeras 48 horas de presentación de los síntomas y la resolución de síntomas por virus de la influenza

Hipótesis alternativas:

- El inicio del tratamiento con oseltamivir para el virus de la influenza en las primeras 48 horas desde el inicio de los síntomas presenta un menor número de complicaciones que el inicio del tratamiento 48 horas posterior a la presentación de los síntomas.
- El inicio del tratamiento con oseltamivir para el virus de la influenza en las primeras 48 horas desde el inicio de los síntomas presenta resolución de los síntomas de la infección en un menor lapso de tiempo que el inicio del tratamiento 48 horas posterior a la presentación de los síntomas.
- El inicio del tratamiento con oseltamivir para el virus de la influenza en las primeras 48 horas desde el inicio de los síntomas presenta un mayor número de complicaciones en pacientes factores de riesgo para complicaciones que en pacientes previamente sanos.

## *Material y Método*

### DISEÑO DEL ESTUDIO

El diseño del estudio es retrospectivo, observacional transversal, analítico y comparativo.

La población a estudiar son los pacientes con infección por virus de la influenza humana que fueron hospitalizados entre enero de 2011 y junio de 2013

Con relación al cálculo de la muestra, se utilizó la fórmula para eficiencia de ensayos terapéuticos (Sakpal, 2010). En esta se utilizará 48 horas como punto de corte para la efectividad del oseltamivir en el tratamiento del virus de la influenza y la frecuencia de complicaciones en el estudio de Hsu (2012) para determinar la incidencia de estas últimas:

$$n = \frac{[Z_{\alpha}(2pq)^{1/2} - Z_{\beta}(p_e q_e + p_c q_c)^{1/2}]^2}{(p_e - p_c)^2} :$$

Dónde:

n = tamaño de la muestra

$Z_{\alpha}$  = 1.96 cuando el valor de  $\alpha$  es 0.05, 95% de confianza

$Z_{\beta}$  = -0.84 para un error  $\beta$  del 20%

$P_e$  = frecuencia complicaciones críticas, mortalidad, admisión a UTI, ventilación mecánica o falla respiratoria cuando se da oseltamivir < 48 horas del inicio de los síntomas, de acuerdo a (Hsu J, 2012) es de 34% (1051 pacientes de 3111)

$P_c$  = frecuencia complicaciones críticas, mortalidad, admisión a UTI, ventilación mecánica o falla respiratoria cuando se da oseltamivir > 48 horas del inicio de los síntomas, de acuerdo a (Hsu J, 2012) es de 38% (1312 pacientes de 3488).

$$P = (P_e + P_c) / 2 = (0.56) / 2 = .36 \quad Q = 1 - P = 0.64$$

Sustituyendo:

$$n = \frac{\left[ 1.96(2 * 0.36 * 0.64)^{1/2} + 0.84(0.34 * 0.66 + 0.38 * 0.62)^{1/2} \right]^2}{(0.34 - 0.62)^2}$$

$$= (1.96 * 0.68 + 0.84 * 0.68)^2 / 0.08$$

$$\text{Tamaño de muestra} = (1.33 + 0.56)^2 / 0.08 = 45 \text{ pacientes}$$

En cuanto a los criterios de selección de la muestra, los criterios de inclusión fueron edad mayor a 18 años, ambos sexos, con diagnóstico de influenza por PCR entre el 1 de enero de 2011 y el 1 de junio de 2013, internados en hospitalización y a quienes se haya tratado con oseltamivir.

Mayores de 18 años

Ambos sexos

Diagnóstico por PCR de influenza entre el 01/01/2011 y el 01/06/2013

Internamiento en hospitalización

II: Criterios de exclusión

Información incompleta en el expediente clínico

Se obtienen 204 expedientes de pacientes hospitalizados con diagnóstico de influenza, de estos se excluyen 61 por ser menores de 18 años, se excluyen 2 por tratamiento con zanamivir, se excluyen 2 por tener alta voluntaria (sin resolución de síntomas), se excluyen 6 por no realizarse en ellos PCR para influenza, se excluyen 6 por desconocer fecha de resolución de síntomas, se elimina a 4 pacientes por no haber recibido tratamiento antiviral. Por lo que se incluye finalmente a 129 pacientes, con lo cual se supera el tamaño de muestra necesario.

## PROCEDIMIENTO

Se revisarán de manera retrospectiva los expedientes en el archivo clínico del Hospital Español de México por el investigador principal del estudio. El

rango de fecha para la inclusión de los pacientes en la revisión es del primero de enero de 2011 al primero de junio de 2013.

Los variables de interés para el estudio se vaciaron en la hoja de recolección de datos. El número de expediente, edad, sexo y región geográfica de procedencia se tomaron directamente de la hoja frontal de hospitalización. La cepa de la influenza se determinará de acuerdo al resultado de la PCR realizada en nuestro laboratorio de microbiología. La presencia o ausencia de: inmunocompromiso (endógeno o iatrógeno), obesidad, embarazo, tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatías, hepatopatías, nefropatías, diabetes mellitus; se obtendrá de su historia clínica completa y de su hoja de ingreso de urgencias. Previo a su ingreso a hospitalización: vacuna contra influenza previa, uso de antibióticos, uso de tratamiento sintomático; se obtendrá de su historia clínica completa y de su hoja de ingreso de urgencias. En cualquier momento ser diagnosticado por los médicos tratantes con bronquitis, otitis media aguda, neumonía, sinusitis, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda del adulto, falla orgánica múltiple, choque, miocarditis, rabdomiolisis, insuficiencia renal aguda, ingreso a unidad de terapia intensiva, muerte; se obtendrá de su nota de urgencias, las notas de evolución durante su hospitalización y de su hoja de egreso. Durante su hospitalización: tratamiento antiviral, tratamiento antibiótico, se obtendrá de las hojas de indicaciones médicas. Posterior al inicio del tratamiento con oseltamivir aparición de: náusea, vómito, diarrea, alucinaciones, tendencia suicida, comportamiento anormal, convulsión, delirium, cefalea, síncope, pirexia, evento vascular cerebral, dolor en extremidades, debilidad corporal, cambios dermatológicos, clonus, psicosis, suspensión del tratamiento por eventos adversos, se obtendrá de las notas de evolución. Así mismo se consignara la gravedad de la infección (definida como grave si presenta insuficiencia respiratoria aguda) a su ingreso, fecha de inicio de los síntomas, fecha de inicio del tratamiento, fecha de resolución de los síntomas y fecha de alta hospitalaria; de su hoja de ingreso, notas de evolución, hoja de alta y el departamento de finanzas del hospital.

Se realizó en análisis estadístico con el programa SPSS versión 20.

Para la estadística descriptiva se utilizaron medias y se determinaron intervalos de confianza al 95%. Para comparar la diferencia entre medias se realizó la T de Student.

Para aceptar o rechazar las hipótesis nulas se realizó la prueba de Kruskal-Wallis para contrastar variables categóricas con cuantitativas en más de dos grupos con estadísticas no paramétricas. En el caso de tratarse de variables categóricas contrastadas con variables categóricas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney.

## Resultados

### ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS

#### Características de los grupos

	Inicio temprano	Inicio tardío	P
Edad (Media / (IC 95%))	55 (45-60)	56 / (51-60)	0.473
Sexo (M/F)	22/21	46/35	0.321
Cepa influenza	A/H1N1/SWINE 7 A/H1N1 5 A/H3N2 13 B 15 Mixta 4	A/H1N1/SWINE 9 A/H1N1 13 A/H3N2 20 B 39 Mixta 4	0.773
Inmunocompromiso (N/%)	4 / 9.3%	10 / 11.63%	0.601
Obesidad (N/%)	7 / 16.3%	16 / 18.6%	0.639
Embarazo (N/%)	0 / 0%	3 / 3.49%	0.159
Fumadores (N/%)	16 / 37.21%	16 / 18.6%	0.035
Enfermedades respiratorias crónicas (N/%)	3 / 6.98%	11 / 12.79%	0.357
Cardiopatías (N/%)	7 / 16.28%	15 / 17.44%	0.974
Hepatopatías (N/%)	0 / 0%	2 / 2.33%	0.303
Diabetes Mellitus (N/%)	7 / 16.28%	13 / 15.12%	0.974
Vacuna vs. influenza (N/%)	8 / 18.6%	12 / 13.95%	0.464
Uso previo de antibióticos (N/%)	12 / 27.91%	48 / 55.81%	0.003
Uso de tratamiento sintomático (N/%)	21 / 48.84%	54 / 62.79%	0.170
Insuficiencia respiratoria grave (N/%)	9 / 20.93%	20 / 23.26%	0.751

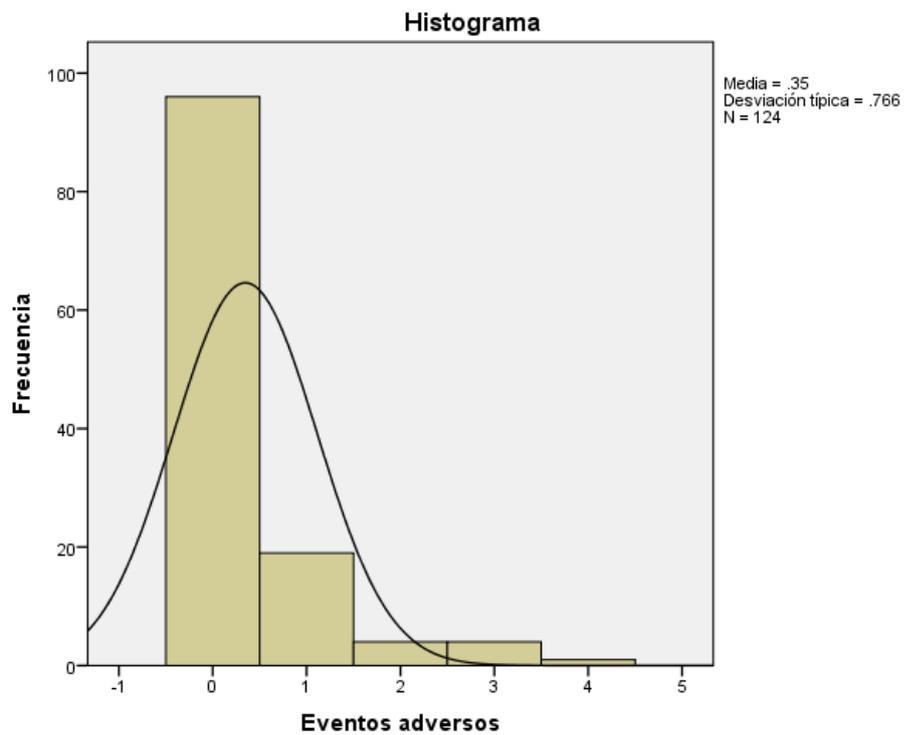
En esta tabla se puede constatar que, a excepción del uso previo de antibióticos (mayor en pacientes de inicio tardío) y la proporción de fumadores (mayor en pacientes de inicio temprano), las dos poblaciones analizadas son homogéneas entre sí.

Para determinar la incidencia de efectos adversos conocidos del oseltamivir, posterior a su administración, se contabilizaron 16 efectos adversos en el grupo de inicio temprano y 28 en el grupo de inicio tardío, para una incidencia de 44 efectos adversos por 124 tratamientos. No se puede

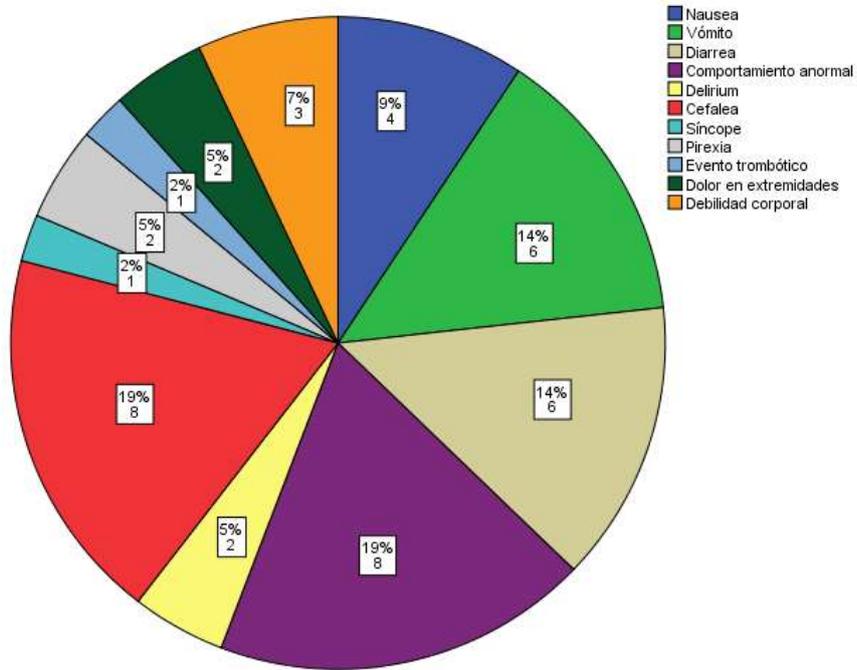
determinar el número necesario para dañar, pues no hay un grupo control con placebo.

Los efectos adversos se distribuyeron de la siguiente manera:

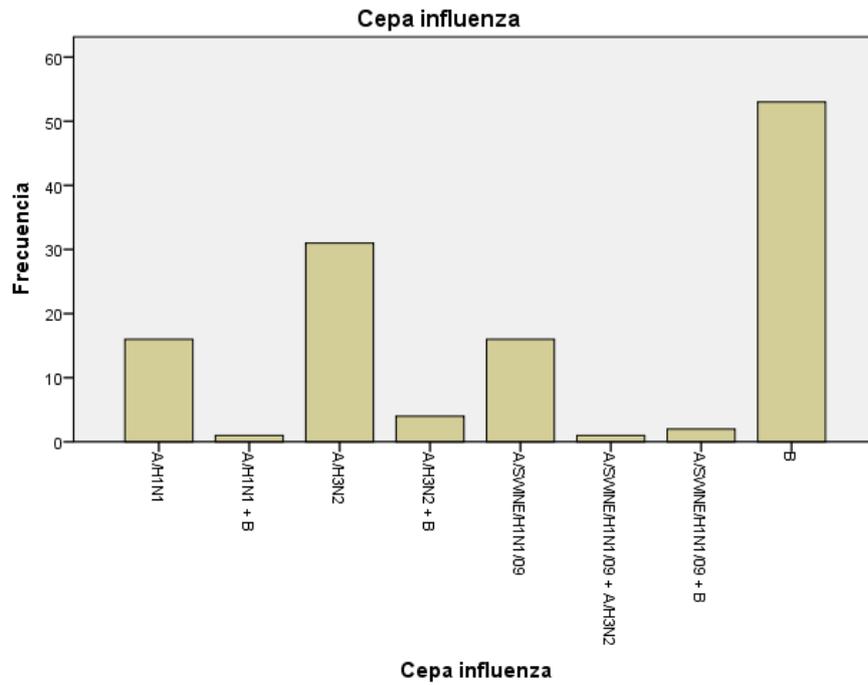
Eventos adversos				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Número de eventos por paciente	0	96	77.4	77.4
	1	19	15.3	92.7
	2	4	3.2	96.0
	3	4	3.2	99.2
	4	1	.8	100.0
Total	124	100.0	100.0	



### Efectos adversos del tratamiento con oseltamivir



Con relación a las cepas de influenza se obtuvo la siguiente información



En cuanto a la distribución de complicaciones por cada cepa de influenza se llevó a cabo la prueba de Kruskal-Wallis con el siguiente resultado

### Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de Complicaciones es la misma entre las categorías de Cepa influenza.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	.165	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.

## ESTADÍSTICOS COMPARATIVOS

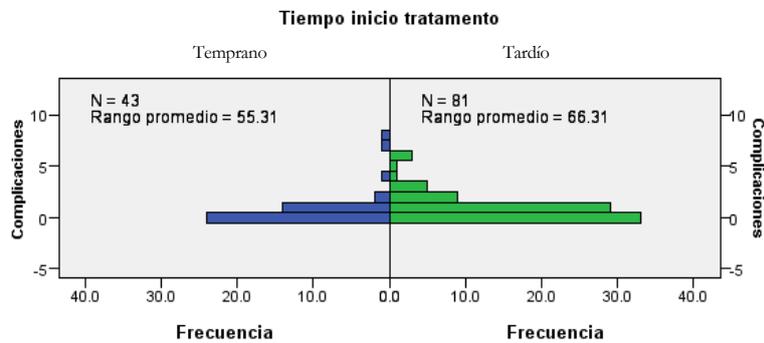
Con relación a la conservación o rechazo de la hipótesis de trabajo, en la cual se probó si el inicio temprano del tratamiento con oseltamivir previene complicaciones de la infección por virus de la influenza al compararlo con el inicio tardío tuvimos el siguiente resultado

### Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de Complicaciones es la misma entre las categorías de Tiempo inicio tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	.080	Retener la hipótesis nula.
2	La distribución de Eventos adversos es la misma entre las categorías de Tiempo inicio tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	.840	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.

### Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes



<b>N total</b>	124
<b>U de Mann-Whitney</b>	2,050.500
<b>W de Wilcoxon</b>	5,371.500
<b>Probar estadística</b>	2,050.500
<b>Error típico</b>	176.686
<b>Estadística de prueba estandarizada</b>	1.749
<b>Sig. asintótica (prueba de dos caras)</b>	.080

En este cuadro se observa como la prueba U de Mann-Whitney nos indica que se debe de retener la hipótesis nula. Probando que no hay diferencia estadísticamente significativa entre dar oseltamivir antes o después de 48 horas del inicio de los síntomas para prevenir complicaciones. (número necesario a tratar para prevenir una complicación)

El número de pacientes necesario a tratar para prevenir una complicación es de 4 y el riesgo relativo para desarrollar una complicación con el tratamiento tardío es de 1.3.

En cuanto a la hipótesis nula de que el inicio del tratamiento con oseltamivir para el virus de la influenza en las primeras 48 horas desde el inicio de los síntomas presenta resolución de los síntomas de la infección en el mismo

lapso de tiempo que el inicio del tratamiento 48 horas posterior al inicio de los síntomas, se realizó ANOVA para comparar las medias.

### Descriptivos

Días con síntomas

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Temprano	43	4.72	6.345	.968	2.77	6.67	1	42
Tardío	81	11.21	9.398	1.044	9.13	13.29	3	53
Total	124	8.96	8.989	.807	7.36	10.56	1	53

### ANOVA de un factor

Días c/sx

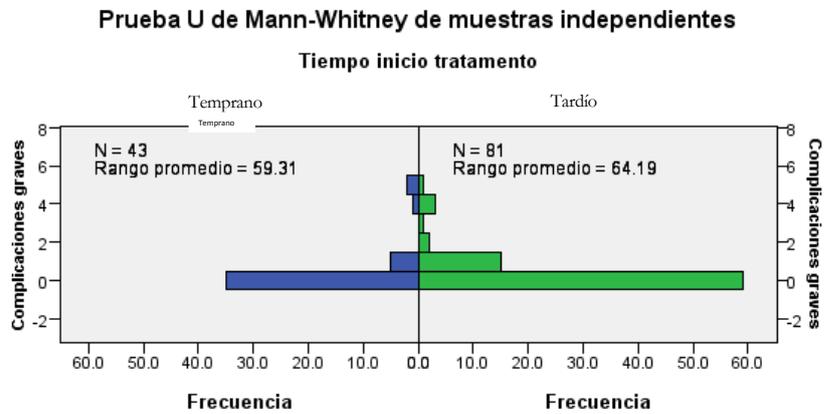
			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
(Combinados)			1182.715	1	1182.715	16.479	.000087
Inter-grupos	Término	No ponderado	1182.715	1	1182.715	16.479	.000087
	lineal	Ponderado	1182.715	1	1182.715	16.479	.000087
Total			9938.798	123			

Con estos resultados se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa en la cual el tratamiento temprano disminuye los días con síntomas.

Sí restringimos el análisis únicamente a complicaciones graves por la infección con influenza (neumonía, síndrome de distrés respiratorio del adulto, falla orgánica múltiple, choque, ingreso a la unidad de terapia intensiva o muerte) en relación con el inicio temprano o tardío del tratamiento obtenemos los siguientes resultados:

Resumen de prueba de hipótesis				
	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de Complicaciones graves es la misma entre las categorías de Tiempo para inicio del tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	.337	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.



<b>N total</b>	124
<b>U de Mann-Whitney</b>	1,878.500
<b>W de Wilcoxon</b>	5,199.500
<b>Probar estadística</b>	1,878.500
<b>Error típico</b>	142.559
<b>Estadística de prueba estandarizada</b>	.961
<b>Sig. asintótica (prueba de dos caras)</b>	.337

Por lo cual el desarrollo exclusivamente de complicaciones graves tampoco depende el inicio temprano o tardío del tratamiento.

En cuanto a la hipótesis del inicio del tratamiento con oseltamivir para el virus de la influenza en las primeras 48 horas desde el inicio de los síntomas presenta el mismo número de complicaciones en pacientes con factores de riesgo para complicaciones que en pacientes previamente sanos se realizó ANOVA de un factor con los siguientes resultados.

**ANOVA de un factor**

				Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
(Combinados)				1.595	1	1.595	.694	.406
Complicaciones	Inter- grupos	Término lineal	No ponderado	1.595	1	1.595	.694	.406
			Ponderado	1.595	1	1.595	.694	.406
			Intra-grupos	280.373	122	2.298		
Total				281.968	123			

Por lo cual se demuestra que no hay una disminución en el desarrollo de complicaciones, independientemente de los factores de riesgo para desarrollarlas en relación con el inicio temprano o tardío de oseltamivir.

Con relación a las hipótesis de correlación, la primera es que existirá correlación entre el inicio de tratamiento en las primeras 48 horas de presentación de los síntomas y la prevención de complicaciones por virus de la influenza. Para comprobarla se realizó el coeficiente de correlación de Pearson.

**Estadísticos descriptivos**

	Media	Desviación típica	N
Días para inicio tratamiento	4.59	4.404	124
Complicaciones	1.02	1.514	124

**Correlaciones**

		Días para inicio tratamiento	Complicaciones
Días para inicio tratamiento	Correlación de Pearson	1	.055
	Sig. (bilateral)		.547
	Suma de cuadrados y productos cruzados	2386.024	44.823
	Covarianza	19.399	.364
	N	124	124
	Correlación de Pearson	.055	1
Complicaciones	Sig. (bilateral)	.547	
	Suma de cuadrados y productos cruzados	44.823	281.968
	Covarianza	.364	2.292
	N	124	124

Al encontrar un coeficiente de correlación de 0.055 encontramos que este se aleja de la unidad, por lo que no hay correlación entre el inicio temprano del tratamiento y la prevención de complicaciones.

Con relación a la existencia o no de co-relación entre el inicio temprano del tratamiento y la resolución de síntomas por virus de la influenza se realizó el coeficiente de correlación de Pearson para variables con distribución normal, relacionando el número de días que pasaron desde que se inició el tratamiento con el número de días que tardó en darse la resolución de los síntomas.

**Estadísticos descriptivos**

	Media	Desviación típica	N
Días con síntomas	8.96	8.989	124
Días para inicio tratamiento	4.59	4.404	124

**Correlaciones**

		Días con síntomas	Días para inicio tratamiento
Días con síntomas	Correlación de Pearson	1	.612**
	Sig. (bilateral)		.000
	Suma de cuadrados y productos cruzados	9938.798	2979.944
	Covarianza	80.803	24.227
	N	124	124
Días para inicio tratamiento	Correlación de Pearson	.612**	1
	Sig. (bilateral)	.000	
	Suma de cuadrados y productos cruzados	2979.944	2386.024
	Covarianza	24.227	19.399
	N	124	124

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

De tal forma que se puede confirmar que mientras más pronto se inicie el tratamiento, menor tiempo duraran los síntomas.

Debido a que los grupos fueron distintos en cuanto a la proporción de fumadores y al uso de antibióticos se excluyó a estos paciente del análisis subsecuente y se volvió a probar la hipótesis en relación con el desarrollo de complicaciones y tiempo para resolución de los síntomas, obteniendo los siguientes resultados:

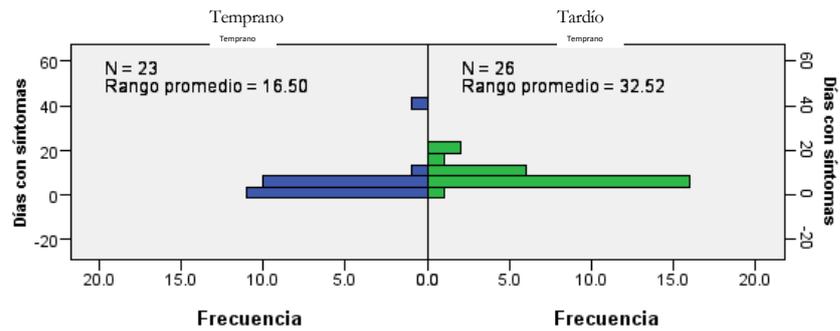
### Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de Días con síntomas es la misma entre las categorías de Tiempo inicio tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	.000	Rechazar la hipótesis nula.
2	La distribución de Días para alta desde inicio del tratamiento es la misma entre las categorías de Tiempo inicio tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	.571	Retener la hipótesis nula.
3	La distribución de Complicaciones es la misma entre las categorías de Tiempo inicio tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	.250	Retener la hipótesis nula.
4	La distribución de Eventos adversos es la misma entre las categorías de Tiempo inicio tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	.842	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.

### Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes

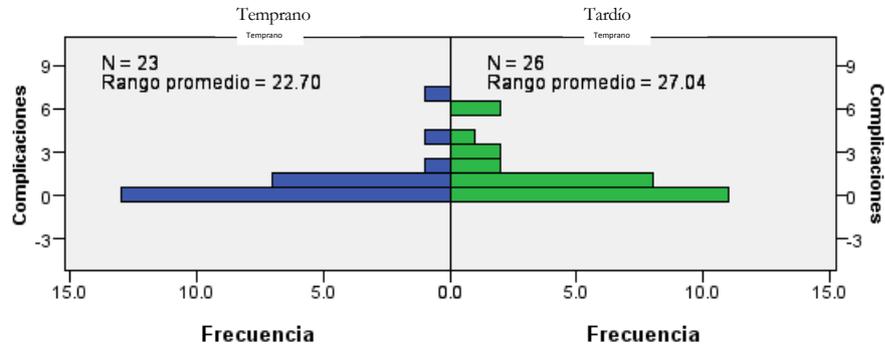
#### Tiempo inicio tratamiento



<b>N total</b>	49
<b>U de Mann-Whitney</b>	494.500
<b>W de Wilcoxon</b>	845.500
<b>Probar estadística</b>	494.500
<b>Error típico</b>	49.514
<b>Estadística de prueba estandarizada</b>	3.948
<b>Sig. asintótica (prueba de dos caras)</b>	.000

## Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes

### Tiempo inicio tratamiento



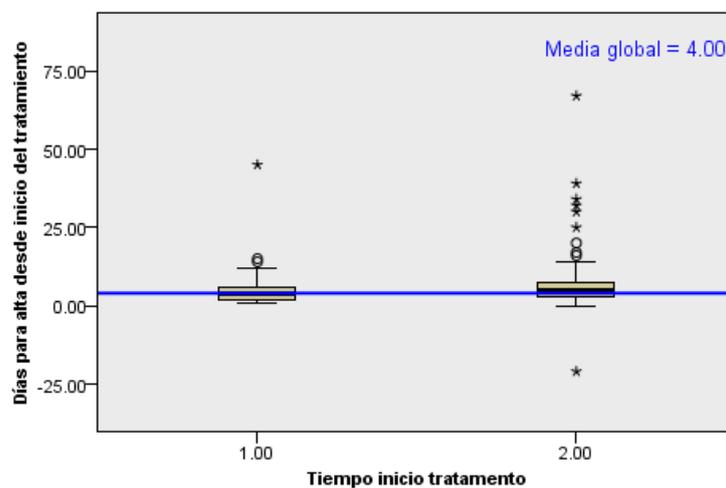
<b>N total</b>	49
<b>U de Mann-Whitney</b>	352.000
<b>W de Wilcoxon</b>	703.000
<b>Probar estadística</b>	352.000
<b>Error típico</b>	46.122
<b>Estadística de prueba estandarizada</b>	1.149
<b>Sig. asintótica (prueba de dos caras)</b>	.250

De tal forma que, al excluir a los fumadores y a los usuarios previos de antibiótico, se acepta con mayor poder estadístico que no hay diferencia para el desarrollo de complicaciones entre el inicio tardío y el inicio temprano de oseltamivir, mientras que si hay diferencia con relación a la duración de los síntomas.

Para determinar si el tiempo de inicio de tratamiento se relaciona con menores días de estancia hospitalaria se realizó una prueba de medianas entre tiempo de inicio del tratamiento y los días para alta, con el siguiente resultado.

Resumen de prueba de hipótesis				
	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	Las medianas de Días para alta desde inicio del tratamiento son las mismas entre las categorías de Tiempo inicio tratamiento.	Prueba de medianas de muestras independientes	.172	Retener la hipótesis nula.
Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.				

Prueba de medianas de muestras independientes



<b>N total</b>	124	
<b>Mediana</b>	4.000	
<b>Probar estadística</b>	2.419	
<b>Grados de libertad</b>	1	
<b>Sig. asintótica (prueba de dos caras)</b>	.120	
<b>Corrección de continuidad de Yates</b>	<b>Chi-cuadrado</b>	1.867
	<b>Grados de libertad</b>	1
	<b>Sig. asintótica (prueba de dos caras)</b>	.172

1. No se realizan múltiples comparaciones porque la prueba global no muestra diferencias significativas en las muestras.

## *Discusión*

### CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS

Los resultados muestran que la edad media de la infección es de 55 años, siendo similares en ambos grupos, sin embargo hay una mayor proporción de mujeres en el grupo de tratamiento tardío, para lo cual no hay explicación.

La distribución de las cepas de influenza fue similar, en ambos grupos hubo mayor infección por el virus B, seguido del A/H3N2 y una proporción mínima tuvo influenza porcina. Dado que la emergencia de la pandemia por influenza porcina fue un pivote para el uso generalizado de Oseltamivir, habría que reconsiderar su pertinencia, ya que por un lado hay menos infecciones por este virus y por otro es fácil el desarrollo de resistencia al Oseltamivir (Hsu 2012). Es probable que la poca proporción de infecciones que requieren hospitalización sea por la inmunidad de rebaño desarrollada tras varias temporadas con actividad de este virus (Michelis 2013).

Aunque las pacientes embarazadas solo tuvieron representación en el grupo de inicio tardío, fueron pocas como para representar una diferencia estadísticamente representativa, se da el mismo caso en pacientes con hepatopatía. En cambio la proporción de fumadores fue mucho mayor en los pacientes con inicio temprano del tratamiento, lo cual sí representa una diferencia significativa, de la misma manera que hubo más pacientes con uso previo de antibióticos en el grupo con inicio tardío; debido a esto también se deberá de hacer un análisis estadístico en el que se excluyan a estos grupos. Con relación al resto de características los grupos son homogéneos.

En cuanto a la aparición de efectos adversos se encontró una incidencia de 44 efectos adversos por 124 tratamientos. Se contabilizaron 16 efectos adversos en el grupo de inicio temprano y 28 en el grupo de inicio tardío.

La interpretación del reporte de efectos adversos es particularmente difícil de realizar, por un lado varios de los efectos adversos del oseltamivir son también producidos por la infección por virus de la influenza. Para limitar confusión en este sentido, únicamente se tomaron en cuenta los eventos que sucedieron posteriores a la administración del medicamento. Por otro lado, dada la naturaleza del estudio retrospectivo y basada en el expediente clínico, no se realizó una búsqueda intencionada de los efectos adversos, lo cual disminuye su representación. Esto ocurre especialmente en los efectos adversos psiquiátricos, los cuales el paciente puede no manifestar. Por otro lado, el paciente puede haber referido los efectos adversos a su médico y este último puede no consignarlo en el expediente.

Dentro de los datos con los que contamos se aprecia que los efectos adverso más comunes son la cefalea junto con comportamiento anormal, seguidos por vómito y diarrea. Vale la pena destacar que ningún esquema de tratamiento fue suspendido. La cantidad de eventos adversos es muy elevada (35% de los tratamientos), y representa un elemento importante a considerar para administrar este medicamento.

Hubo una clara preeminencia de infecciones por virus B de la influenza y A/H3N2. Seguidos por la influenza porcina y por último la estacional A/H1N1. Se comprobó que hay homogeneidad en el desarrollo de complicaciones por cada cepa de la influenza, por lo cual no es necesario dividir a la muestra en esta categoría de subgrupos para realizar una análisis confiable.

Esta distribución es de las mismas proporciones que las de Estados Unidos para la actual temporada de influenza en la población general (US WHO/NREVSS, 2013). Vale la pena recordar que se ha reportado una resistencia de hasta 27% al oseltamivir en pacientes infectados con ésta última cepa (Stephenson, 2009).

El potencial del virus de la influenza para desarrollar resistencia a los antivirales es elevado –principalmente por las mutaciones H274Y y S247N (Guvareba 2004)- debido a su capacidad de recombinación, por lo cual hay que ser precavidos para no fomentar la transmisión de genes de resistencia entre cepas a través de presión antiviral con la prescripción indiscriminada de medicamentos.

### PRUEBAS NO PARAMÉTRICAS Y DE CORRELACIÓN

Nuestra hipótesis de trabajo, como ha sido mencionado previamente, surge por la inconsistencia entre la recomendación del uso generalizado de oseltamivir cuando hay una sospecha razonable para infección por virus de la influenza y la evidencia que lo respalda. Los meta-análisis realizados por el grupo Cochrane no han demostrado que la incidencia de complicaciones disminuya, mientras que la justificación de la Organización Mundial de la Salud y la CDC para el tratamiento generalizado es la disminución de complicaciones (WHO 2004, CDC 2012). Se ha establecido que el tratamiento temprano es más útil cuando se da en las primeras 48 horas del inicio de los síntomas, aunque únicamente para disminuir los días con malestar, por esto en una reciente editorial de *British Medical Journal* se cuestiona si vale la pena gastar en un medicamento que tiene el mismo efecto que la Aspirina, pero es mucho más caro (Krumholz, 2013). En nuestra población encontramos una significancia de 0.165 entre el inicio temprano y el tardío de tratamiento, lo cual prueba que no hay diferencia para disminuir el desarrollo de complicaciones. El número necesario a tratar para prevenir la complicación de un paciente es de 9 pacientes y el riesgo relativo para desarrollar la complicación con el tratamiento tardío es de 1.2, lo cual es poco eficiente para un tratamiento de elección, siendo ideal que el número necesario a tratar sea menor a 5. En contraste el número necesario para dañar –en relación con el desarrollo de eventos adversos- es de 21.5; por lo que la posibilidad de ser ayudado (número necesario para ayudar (NNA)=

NND/NNT) es de 2.38 (Citrome, 2013), lo cual se interpreta como que es 2.4 veces más probable tener una respuesta terapéutica que presentar un evento adverso. En cuanto a la correlación entre los días para inicio de tratamiento y el desarrollo de complicaciones, no se encontró relación al tener un coeficiente de 0.055.

Dado que los grupos eran distintos en cuanto al momento en que se iniciaron los antibióticos y la proporción de fumadores, se excluyó a los pacientes que cumplieran con estas características. Al comprobar la homogeneidad de la muestra se realizó de nuevo una prueba U de Mann-Whitney en donde se comprobó que el desarrollo de complicaciones es independiente del tiempo de inicio de tratamiento y los días con síntomas disminuyen con el tratamiento temprano.

El rubro en el que se confirma la eficiencia del Oseltamivir es para la disminuir la cantidad de días con síntomas, como también se ha probado con contundencia en otros estudios mencionados en el marco teórico. Este resultado da confiabilidad a nuestro estudio, en tanto que coincide con otros ensayos clínicos más grandes, aleatorizados y controlados. En promedio se disminuyó en 3 días la duración de la sintomatología, con una significancia estadística de 0 .00009. Sin embargo, se cuenta también con el distractor de que el tratamiento sintomático fue iniciado más tardíamente en los pacientes a quienes se les inició Oseltamivir a más de 48 horas de inicio de los síntomas. El coeficiente de correlación de Pearson en este sentido fue de 0.612, lo cual indica una relación directa con iniciar tempranamente intervención terapéutica.

El costo-beneficio de la intervención se vería alterado si no solo se disminuyera la cantidad de complicaciones en general, si no en especial las complicaciones graves (neumonía, síndrome de distrés respiratorio del adulto, falla orgánica múltiple, choque, ingreso a la unidad de terapia intensiva o muerte), por lo cual se realizó una prueba U de Mann-Whitney en la cual se

obtuvo una significancia de 0.337 por lo que se retiene la hipótesis nula en la cual se establece que la distribución de complicaciones graves es la misma independientemente de cuando se inicie el tratamiento. En este rubro el número necesario a tratar para evitar una complicación grave es de 17 pacientes, lo cual hace a la intervención aún menos valiosa.

Los pacientes parten del hospital cuando su problemática se ha resuelto. Se realizó una prueba de medianas (ji-cuadrada) entre el tiempo de inicio del tratamiento y los días de alta posteriores al inicio del tratamiento; en la cual los grupos fueron similares. Por tanto, dado que tanto el tratamiento sintomático como el tratamiento antiviral están relacionados con el ingreso hospitalario no se puede discriminar a cuál de estos dos se puede la mejoría para alta.

#### LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El diseño retrospectivo, no aleatorizado y no controlado del estudio es una fuerte desventaja para un ensayo clínico acerca de eficiencia terapéutica. La ausencia de grupo control –únicamente tratado con medicamentos sintomáticos- es la principal limitante para realmente confirmar o rechazar la efectividad del Oseltamivir.

La obtención de la información clínica a partir de expedientes está sujeta a un sesgo de reporte por parte de los médicos a cargo de redactar las notas. Muchos de los efectos adversos del Oseltamivir son de tipo psiquiátrico, por lo cual es de esperarse que si estos no son preguntados de manera directa el paciente no los refiera.

#### CONCLUSIONES

En este estudio se demuestra con significancia estadística que las complicaciones por la infección con virus de la influenza humana (cepas

A/H1N1, A/H1N1/SWINE/09, A/H3N2 y B) se desarrollaran independientemente de que el tratamiento se inicie de manera temprana o tardía. Se ha establecido que después de 48 horas la eficacia del Oseltamivir en la enfermedad es limitada para la resolución de los síntomas. Si en nuestro estudio encontramos que no hay diferencia entre administrar tardía o tempranamente el medicamento nos quedamos con dos posibilidades: o el Oseltamivir es igual de efectivo para prevenir complicaciones al ser dado temprana y tardíamente, o es igual de inefectivo para inhibir la replicación viral. Para resolver esta última cuestión se tiene que realizar un estudio controlado con placebo.

La efectividad para disminuir los días con sintomatología cuando el tratamiento se da de manera temprana se comprueba. Sin embargo –como se menciona arriba- hay que tener en cuenta que los pacientes fueron sujetos a tratamiento sintomático agresivo y vigilado hasta una vez que fueron hospitalizados. Al comparar los días de estancia hospitalaria desde el inicio del tratamiento antiviral no hubo una diferencia significativa en la media de 4 días ente los dos grupos. Por esto se propone es atribuible a los efectos del inhibidor de la neuraminidasa en los síntomas y no en la replicación viral. La alta incidencia de efectos adversos gastrointestinales y psiquiátricos encontrados en el estudio son dignos de tomar en cuenta dado la posible eficiencia limitada del tratamiento. No habría porque generar un costo fisiológico y económico injustificado.

El presente trabajo justifica la realización de un estudio prospectivo, controlado por placebo para establecer la relación costo-beneficio de Oseltamivir, tanto para el paciente individual como para los sistemas de salud que siguen las recomendaciones de la organización mundial de la salud.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bhatia A, K. R. (2007). How influenza's neuraminidase promotes virulence and creates localized lung mucosa immunodeficiency (Letter). *Cellular and Molecular Biology*, 12(1), 111-9.
- Citrome L, Ketter TA (2013). When does a difference make a difference? Interpretation of number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *Int J Clin Pract*, 67(5):401-411
- Centers for Disease Control and Prevention. (28 de 02 de 2012). *Centers for Disease Control and Prevention*. Recuperado el 11 de 06 de 2013, de 2011-2012 Influenza Season: Antiviral Medication Recommendations: [http://emergency.cdc.gov/coc/a/calls/2012/callinfo\\_022812.asp](http://emergency.cdc.gov/coc/a/calls/2012/callinfo_022812.asp)
- Dirección General de Epidemiología. (2011). *Anuarios de morbilidad*. Recuperado el 06 de Junio de 2013, de Dirección General de Epidemiología: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html>
- Dirección General de Epidemiología. (15 de 03 de 2012). *Casos y defunciones por entidad federativa*. Recuperado el 09 de 06 de 2013, de Secretaría de Salud: [http://portal.salud.gob.mx/sites/salud/descargas/pdf/influenza/Casos\\_defunciones\\_Influenza\\_estacional\\_Mexico\\_16mzo12.pdf](http://portal.salud.gob.mx/sites/salud/descargas/pdf/influenza/Casos_defunciones_Influenza_estacional_Mexico_16mzo12.pdf)
- Doshi, P. (2009). Neuraminidase inhibitors: the story behind the Cochrane review. *BMJ*, 339, 1348.
- Freemantle N, C. M. (2009). What can we learn from observational studies of oseltamivir to treat influenza in healthy adults? *BMJ*, 339, 1352-1354.
- Gubareva L.V. (2004). Molecular mechanisms of influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors. *Virus Res*. 103(1-2):199
- Hama, R. (2008). Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: case series and overview of causal relationships. *International Journal of Risk and Safety in Medicine*, 20, 5-36.
- Hsu J, S. N. (2012). Antivirals for treatment of Influenza. *Annals of Internal Medicine*, 156, 512-524.
- Jefferson T, J. M. (2009). Possible harms of oseltamivir—a call for urgent action. *The Lancet*, 374, 1312-1313.
- Jefferson, T., Demicheli, V., Pietrantonj, C., Jones, M., & Rivetti, D. (2006). Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, CD001265.
- Jefferson, T., Jones, M. A., Doshi, P., Del Mar, C. B., & et al. (2012). Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(1).
- Jefferson, T., Jones, M., Doshi, P., & Del Mar, C. (2009). Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 339, b5106.
- Krumholz, H., & Jackevicius, C. (2013). Tamiflu: 14 seasons and still questions. *BMJ*, 346, f547.
- Michelis B, V. P. (2013). The Value of Neuraminidase Inhibitors for the Prevention and Treatment of Seasonal Influenza: A

- Systematic Review of Systematic Reviews. *PLoS ONE*, 8(4), e60348.
- Moore, M. L., MH, C., W, Z., K, G., JF, O., JN, H., y otros. (2007). Cutting Edge: oseltamivir decreases T cell GM1 expression and inhibits clearance of respiratory syncytial virus: potential role of endogenous sialidase in antiviral immunity. *Journal of Immunology*, 178(5), 2651-4.
- Muthuri SG, M. P.-B.-V.-T. (2013). Impact of Neuraminidase Inhibitor Treatment on Outcomes of Public Health Importance During the 2009–2010 Influenza A(H1N1) Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis in Hospitalized Patients. *The Journal of Infectious Diseases*, 207, 553–63.
- Peters PH, M. A. (2008). Study of the impact of oseltamivir in the risk of pneumonia and other outcomes of influenza 2000-2005. *Medscape J Med*, 10, 131.
- Sakpal, T. V. (2010). Sample Size Estimation in Clinical Trial. *Perspect Clin Res*, 67–69.
- Stephenson I, Democratis J, Lackenby A, et al. neuraminidase inhibitor resistance after oseltamivir treatment of acute influenza a and b in children. *Clin Infect Dis* 2009;48:389--96
- US Food and Drug Administration. (28 de 07 de 2009). *The Adverse Event Reporting System (AERS): older quarterly data files*. Recuperado el 11 de 06 de 2013, de <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm082193.htm>
- US WHO/NREVSS (20 de 07 de 2013). *National and Regional Level Outpatient Illness and Viral Surveillance*. Recuperado el 20 de 07 de 2013, de <http://gis.cdc.gov/grasp/fluview/fluportaldashboard.html>
- WHO. (2004). *WHO guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics*. Recuperado el 30 de 11 de 2009, de World Health Organization: [http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/11\\_29\\_01\\_A.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/11_29_01_A.pdf)
- WHO. (06 de 06 de 2013). *Influenza - Surveillance and monitoring*. Recuperado el 06 de 06 de 2013, de World Health Organization: [http://www.who.int/entity/influenza/surveillance\\_monitoring/updates/en/index.html](http://www.who.int/entity/influenza/surveillance_monitoring/updates/en/index.html)