

Recomendaciones de OPS/OMS para orientar la planificación de necesidades y manejo de inventarios de medicamentos antivirales (Oseltamivir)

Este documento esta dirigido a los asesores del área de Medicamentos Esenciales y Servicios de salud en las Representaciones de OPS/OMS y a los Ministerios de Salud, para orientar la planificación de necesidades y manejo de inventarios de Oseltamivir para atender población infectada con el virus de *Influenza A (H1N1)*.

Consideraciones generales

La programación de las necesidades de medicamentos antivirales para el tratamiento de la *gripe* (también llamada "*Influenza*") *por A (H1N1)*, ha de tener en cuenta el desafío de falta de información de referencia de consumos históricos o datos epidemiológicos para realizar una estimación de las posibles necesidades, considerando las características de esta epidemia. Hasta el momento actual, las estimaciones realizadas por los países que cuentan con un inventario de reserva, fueron calculadas con base en datos para la atención de la *Influenza aviar*, inventarios que en algunos países de la región oscilan entre el 1 al 5 %. Los datos epidemiológicos disponibles indican una tasa de ataque del virus de la gripe *A(H1N1)* del 22-29%^{1,2}, pero algunos indicadores sobre la gravedad de la enfermedad, como la tasa de letalidad y el porcentaje de hospitalización en 4.23%³, señalan que la mayor parte de los casos son leves. Estos últimos datos han sido la base para definir moderadamente los rangos de población a utilizar en la estimación de necesidades.

Estas recomendaciones solamente incluyen el medicamento cuyo principio activo es el oseltamivir. Con el propósito de orientar en la estimación de necesidades del mismo, la OPS /OMS sugiere considerar los siguientes elementos:

1. Las cantidades de Oseltamivir deben ser calculadas teniendo presente que será utilizado en casos sospechosos y confirmados de la *gripe A (H1N1)*, que según la "*Recomendación provisional para el manejo con antivirales de los pacientes confirmados o sospechosos de estar infectados por virus de la influenza A (H1N1⁴)*" se define de la siguiente manera:
 - a. Un **caso confirmado** de infección por el nuevo subtipo del virus influenza A (H1N1) se define como un individuo con una infección por el nuevo subtipo del virus influenza A(H1N1) confirmada por laboratorio mediante una o más de las siguientes pruebas:
 - PCR a tiempo real (RT-PCR, por sus siglas en inglés)
 - Cultivo viral

¹ WHO. Pandemic Operational Guide (version preliminar). 2009

² Fraser et al. Pandemic potential of a strain of Influenza A(H1N1): Early findings. Scienc express report, 11 May 2009.

³ Tasa de letalidad: 0,2 % en casos confirmados (MMWR, vol. 58, 17) y porcentaje de hospitalización 4,23% (IC 95% 3,46-5) Datos preliminares, comunicación a OPS por el HSS, 11 mayo 2009.

⁴ OPS/OMS "Recomendación provisional para manejo con antivirales de los pacientes confirmados o sospechosos de estar infectados por virus de la Influenza porcina A(H1N1) Mayo 2009

b. Un **caso clínico sospechoso** incluye tanto las formas moderadas de enfermedad tipo influenza (ETI) como las formas más severas (infecciones agudas del tracto respiratorio bajo incluyendo neumonía y infección respiratoria aguda grave (IRAG); y a efectos de indicar tratamiento se deberían considerar:

- resultado de prueba positiva para influenza A, pero no sub-tipificable mediante los reactivos utilizados para detectar la infección por el virus de influenza estacional,
- antecedente de contacto cercano* con una persona que es un caso confirmado de infección por el nuevo subtipo del virus *por virus de la influenza A (H1N1)* en los 7 días previo al inicio de los síntomas,
- antecedente de viaje a una localidad donde existen casos confirmados de infección por el nuevo subtipo del *virus de la influenza A (H1N1)* en los 7 días previos al inicio de los síntomas,
- residencia en una localidad donde existen casos confirmados de infección por el nuevo subtipo del *virus de la influenza A (H1N1)*

**Contacto cercano se define como la interacción a menos de 1 metro con una persona que es un caso confirmado o probable de infección por el nuevo subtipo de influenza A (H1N1), durante el periodo infeccioso (desde un día antes, hasta 7 días después del inicio de los síntomas)*

Asimismo se deben tener en cuenta las recomendaciones para el tratamiento antiviral incluidas en el documento anteriormente citado, en el cual se indica que “hasta el momento, no existen evidencias de impacto significativo del tratamiento con oseltamivir en pacientes con síntomas leves de enfermedad tipo influenza. Sin embargo, ante casos confirmados o sospechosos de infección por el nuevo subtipo del virus *influenza A (H1N1)*, que cumplan dos o más criterios clínicos de gravedad, el tratamiento ha de ser iniciado de manera urgente”

CRITERIOS CLINICOS DE GRAVEDAD: Fiebre más alta de 38°C, disnea, taquipnea, hipotensión, hipoxia, y alteraciones en la radiografía de tórax.

2. La unidad de cálculo debe ser el número de tratamientos, que en el caso de cápsulas corresponde a 10 cápsulas por tratamiento y en el liofilizado a un frasco. Las formulaciones de Oseltamivir disponibles son cápsulas de 75 mg para adulto, cápsulas de 30 mg y 45 mg para niños y polvo para suspensión de 12mg/ml, a ser disuelta para un volumen de 75 ml.

Esta última formulación pediátrica tiene una vida útil de dos años y debe ser almacenada estrictamente a una temperatura menor de 25 grados centígrados para mantener su estabilidad. Estas características hacen que esta presentación farmacéutica no sea la más indicada para mantener un inventario para situaciones de emergencia.

3. Se recomienda calcular las necesidades de Oseltamivir en un rango entre el 1% y el 5% de la población total. Este cálculo de necesidades es válido siempre y cuando no se presente mayor virulencia que la presentada actualmente por el virus *Influenza A (H1N1)* y el medicamento sea usado de acuerdo a las recomendaciones previamente mencionadas. Para la determinación exacta del porcentaje a emplear para estimación de las

necesidades de oseltamivir, dentro del intervalo del 1 y el 5% de la población, se deben considerar diferentes factores demográficos (población por encima de 65 años, mujeres embarazadas) y epidemiológicos (tales como prevalencia de VIH/SIDA en la población general, carga de enfermedades crónicas, incluyendo diabetes mellitus, obesidad mórbida, cardiopatías, y broncopatías)

4. A partir del porcentaje seleccionado (entre 1 y 5%) se deben desglosar las necesidades para la población adulta y pediátrica, que han de ser estimadas con base a la distribución de la población por grupo etáreo de cada país. Para realizar la estimación debe considerarse que las cápsulas pediátricas se administraran a pacientes de 1 a 13 años. En aquellos casos donde exista disponibilidad de la formulación pediátrica en suspensión, se sugiere hacer la estimación de necesidades en el rango de población de 1 a 5 años.

Para facilitar el cálculo de los tratamientos con base en la población se presenta un ejemplo en la tabla siguiente, para el cual fue tomada una población total de 10, 000,000 (10 millones) habitantes, cuya distribución de población por edad corresponde a 76% población adulta y 24% población con edad entre 1 y 13 años. Como se ha indicado anteriormente cada país debe aplicar este ejemplo de acuerdo con la distribución real de su población.

Ejemplo orientativo de distribución de la población para calcular las necesidades de Oseltamivir					
Poblacion 10,000,000 de habitantes	Rango seleccionado para la estimación				
	1% (100,000)	2% (200,000)	3% (300,000)	4% (400,000)	5% (500,000)
Adultos (76%)	76,000	152,000	228,000	304,000	380,000
Niños de 1 a 13 años (24%)	24,000	48,000	72,000	96,000	120,000

5. En el proceso de programación de necesidades se sugiere tener en cuenta las existencias disponibles de medicamentos en los almacenes de los Ministerios de salud o Instituciones de seguridad social, como también los medicamentos en tránsito (que ingresaran vía compra o donación).
6. En el proceso de adquisición se propone solicitar a los proveedores entregas fraccionadas del medicamento con tiempos programados a fin de evitar el sobre abastecimiento o vencimiento de los mismos.
7. Se sugiere a los Ministerios de salud en aquellos países con capacidad para producción farmacéutica averiguar la capacidad de producción de este medicamento específico (verificar desarrollo del producto, adquisición de materia prima y a granel, metodología de producción, BPM, transferencia de tecnología etc.) a fin de establecer contratos de producción entre los Ministerios de salud y los laboratorios fabricantes, para reabastecer a las instituciones de salud cuando el inventario disponible llegue al punto de reabastecimiento y evitar inventarios grandes de producto terminado acumulado .

8. Con base a la reglamentación de cada país y en lo referente a la nacionalización de medicamentos, se sugiere hacer las provisiones necesarias a fin de identificar con oportunidad los requisitos de registro sanitario o las excepciones al mismo que han establecido los países para situaciones de emergencia, a fin de facilitar su nacionalización. Sería útil contemplar un protocolo de emergencia para facilitar los trámites administrativos al respecto.
9. OPS/OMS continuará apoyando el establecimiento de inventarios de emergencia de antivirales para dar respuesta a la aparición de brotes en uno o varios países, en caso de que la disponibilidad nacional sea insuficiente. Este inventario será utilizado mientras se activen los mecanismos de reposición a nivel de país y será distribuido de acuerdo a criterios de: equidad, favoreciendo a los países prioritarios, riesgo sanitario (vulnerabilidad) y disponibilidad insuficiente (de acuerdo a información de inventarios disponibles); entre otros.
10. En aquellos países donde no exista la disponibilidad de oseltamivir en suspensión, ésta puede ser preparada a partir de las cápsulas. Para facilitar la administración del medicamento, el polvo contenido en las cápsulas puede ser mezclado con líquidos azucarados, para niños de 1 a 5 años que no puedan deglutir las mismas. (Ver tablas 1 y 2 para la dosificación en niños mayores de un año)

Tabla 1. Dosis oral de Oseltamivir para pacientes pediátricos en tratamiento de Gripe por el virus de la influenza A (H1N1)

Peso Corporal (Kg)	Peso corporal (lbs)	Dosis recomendadas para 5 días	Número de capsulas necesarias de Oseltamivir para el tratamiento recomendado de 5 días
≤15 kg	≤33lbs	30 mg dos veces al día	10 cápsulas (30 mg)
>15 kg a 23 kg	> 33lbs a 51 lbs	45 mg dos veces al día	10 cápsulas(45 mg)
> 23 kg a 40 kg	> 51 lbs a 88 lbs	60 mg dos veces al día	20 cápsulas(30 mg)
> 40 kg	> 88 lbs	75 mg dos veces al día	10 cápsulas (75mg)

Fuente: Información publicada por Roche sobre el medicamento Tamiflu (Oseltamivir)

Tabla 2. Cuadro de dosificación para suspensión obtenida a partir de capsulas de Oseltamivir

Peso Corporal (Kg)	Peso corporal (lbs)	Dosis (mg)	Volumen por dosis 15mg/ml	Dosis para tratamiento por 5 días *
≤15 kg	≤33lbs	30 mg	2 ml	2 ml dos veces al día
>15 kg a 23 kg	> 33lbs a 51 lbs	45 mg	3ml	3 ml dos veces al día

> 23 kg a 40 kg	> 51 lbs a 88 lbs	60 mg	4 ml	4 ml dos veces al día
> 41 kg	≥88 lbs	75 mg	5 ml	5 ml dos veces al día

* Se recomienda usar para la administración de la suspensión una jeringuilla de 5 ml.

Fuente: Información publicada por Roche sobre el medicamento Tamiflu (Oseltamivir) adaptada por OPS/OMS