



Farmacocinética de oseltamivir en niños bajo 2 años con influenza.

Oseltamivir pharmacokinetics, dosing, and resistance among children aged < 2 years with influenza.

Kimberlin D W, Acosta E P, Prichard M N, Sánchez P J, Ampofo K, Lang D, et al. *J Infect Dis* 2013; 207: 709-20.

El virus influenza puede causar enfermedad a cualquier edad, pero es reconocido desde antes de la pandemia de 2009 que la mayor mortalidad se concentra en el grupo bajo los 6 meses, seguido por el grupo entre los 6 y 23 meses de edad.

Oseltamivir es uno de los dos antivirales recomendado para el tratamiento y la profilaxis de la infección por el virus influenza en niños y adultos. Su inicio antes de las 48 horas de enfermedad es capaz de reducir la duración del cuadro clínico y sus complicaciones. En el año 2006 el *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) inició una investigación farmacocinética de oseltamivir oral en niños bajo los dos años de edad. Durante la pandemia de 2009, los datos obtenidos por este grupo aportaron la evidencia más sustantiva disponible en el uso de oseltamivir en lactantes bajo un año de edad.

Métodos: Estudio prospectivo, abierto, multicéntrico sobre la farmacocinética y seguridad de oseltamivir. Se reclutaron niños bajo los 24 meses de edad con influenza confirmada por test rápido o cultivo viral, dentro de las 96 horas de inicio del cuadro clínico y se estratificaron por grupos etarios: 0-2, 3-5, 6-8, 9-11 y 12-23 meses.

Previo al estudio se definió como *target* de exposición un área bajo la curva (AUC) de oseltamivir carboxilato a las 12 h (AUC₁₂) de 3.800 µg por h/ml, con un rango entre 2.660 y 7.700 µg por h/ml, dado que con esta exposición los niños entre 1 y 2 años de edad, de 10 kg de peso, que recibieron 30 mg, dos veces al día, no desarrollan resistencia a oseltamivir.

El objetivo primario fue alcanzar un promedio de AUC₁₂ para todos los grupos etarios entre 2.660 y 7.700 µg por h/ml. Los objetivos secundarios fueron los eventos adversos (incluidos los neurológicos) asociados al tratamiento y la correlación de la excreción viral y el desarrollo de resistencia con la farmacocinética y la edad.

Se tomaron muestras de aspirado nasofaríngeo para la detección y carga viral a los días 1, 3, 5 y 10. Los niveles plasmáticos fueron obtenidos en el día 3 de tratamiento a las 0, 1, 2-3, 5-7, 10-12 h post administración del antiviral.

Resultados: Se reclutaron 87 pacientes en 16 centros, entre los años 2006 y 2010. Los grupos bajo los 8 meses de edad recibieron oseltamivir 3 mg/kg, dos veces al día y todos lograron exposición dentro del rango objetivo, aunque con una mayor variabilidad a menor edad. El grupo entre los 9 y 11 meses de edad con dosis de 3 mg/kg, dos veces al día, no logró llegar al límite inferior definido en 3 de 6 pacientes, pero al ajustar la dosis a 3,5 mg/kg, dos veces al día, todos lograron llegar al rango objetivo. El grupo entre los 12 y 23 meses de edad, con dosis de 3 mg/kg, dos veces al día, tampoco logró llegar al límite inferior definido en 6 de 10 pacientes, pero al ajustar la dosis a 3,5 mg/kg, dos veces al día, 2 de 3 pacientes lograron llegar al rango objetivo.

El promedio de días en caer la carga viral a < 50 copias/ml fue de 3 días (grupo 3-5 meses), 4 días (grupos 6-8 y 9-11 meses) y 5 días (grupos 0-2, 12-23 meses). La excreción viral por RPC o cultivo viral no se correlacionó con los parámetros farmacocinéticos.

No se encontraron mutaciones de resistencia conocidas a zanamivir en las cepas estudiadas. En influenza A pdm09 (H1N1) no se encontraron mutaciones de resistencia a oseltamivir al ingreso, pero tres de ellas adquirieron la mutación H275Y durante el tratamiento. En la influenza H1N1 estacional todas las cepas de los años 2006-2007 fueron susceptibles a oseltamivir y todas las cepas del año 2009 portaban la mutación H275Y desde el comienzo y se comportaron con susceptibilidad reducida a oseltamivir. En la influenza H3N2 todas las cepas fueron fenotípicamente susceptibles a oseltamivir y no se encontraron mutaciones de resistencia. En influenza B todas las cepas fueron susceptibles fenotípicamente y se encontraron polimorfismos sin correlación con la susceptibilidad a oseltamivir.

Ningún paciente discontinuó el tratamiento por problemas de tolerancia. No se registraron convulsiones y siete eventos adversos se consideraron asociados al tratamiento: emesis (n = 5) y rash (n = 2). Sólo un evento adverso serio se consideró asociado al tratamiento (reacción de hipersensibilidad cutánea).

Discusión: En los lactantes bajo los 8 meses la suspensión de oseltamivir administrada en dosis de 3 mg/kg, dos veces al día, logró una exposición al oseltamivir carboxilato dentro del *target* de exposición, optimizando su efectividad y minimizando el desarrollo de resistencia. En lactantes entre los 9 y 11 meses de edad, una dosis de 3,5 mg/kg, dos veces al día, permitió lograr el mismo objetivo. En lactantes entre los 12 y 23 meses de edad, la dosis recomendada por la FDA de 30 mg, dos veces al día¹, otorgó una exposición sub-óptima a oseltamivir carboxilato lo que pudiera favorecer el desarrollo de resistencia viral, sin embargo, el grupo que recibió 3,5 mg/kg, dos veces al día, fue muy pequeño como para hacer una recomendación.

Además, se observó que a menor edad la excreción viral disminuyó y la variabilidad en los niveles plasmáticos de oseltamivir carboxilato aumentó. Esto se explicaría, en niños menores, por una menor función de filtración glomerular y mayor actividad de la carboxilesterasa hepática (HCE1), que metaboliza oseltamivir a oseltamivir carboxilato.

Según este estudio entonces, las dosis de 3 mg/kg, dos veces al día, en lactantes bajo los 8 meses de edad y 3,5 mg/kg, dos veces al día, en lactantes entre los 9 y 11 meses de edad, parecen ser las adecuadas para obtener un mejor *clearance* viral, sin desarrollo de resistencia y con un buen perfil de seguridad. Estos datos nos hacen replantearnos las dosis actualmente recomendadas y utilizadas en los menores de 2 años.

Referencia bibliográfica

- 1.- Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* MMWR 2011; 60 (1): 1-25.

Fernanda Cofré
Programa de Infectología Pediátrica
Hospital Luis Calvo Mackenna,
Universidad de Chile.