

## Informe de posicionamiento terapéutico

# Oseltamivir para el tratamiento de la infección en pacientes críticos por virus de la influenza

15 de julio de 2024

### Sumario

Introducción

Perfil farmacológico

Eficacia

Efectividad

Seguridad

Posicionamientos de referentes internacionales y evaluaciones de tecnologías sanitarias

Bibliografía

Anexos

4

Importante mejora terapéutica

3

Modesta mejora terapéutica

2

**Sólo aporta en situaciones concretas**

1

No supone avance terapéutico

0

Información insuficiente

### Introducción

La infección por el virus de influenza o gripe es una enfermedad de fácil transmisión por gotitas respiratorias y contacto, con un importante impacto en la sociedad asociada a un gran absentismo laboral-escolar y saturación del sistema de salud. Es una entidad clínica que afecta a millones de personas cada año, de las cuales entre 3 a 5 millones presentan cuadros graves y se asocia a la muerte de 290.000 a 650.000 personas anualmente. La pandemia de 2009 por el virus de influenza A (H1N1) agravó este escenario, incrementando la mortalidad, especialmente en poblaciones vulnerables, y subrayando las limitaciones de los tratamientos antivirales disponibles en ese momento <sup>(1)</sup>.

El virus posee un tiempo de incubación de alrededor 2 días con presentaciones clínicas leves y autolimitadas a cuadros graves, especialmente en personas de alto riesgo (embarazadas, extremos de la vida, con inmunodepresión y/o múltiples comorbilidades) <sup>(1)</sup>. En los países industrializados, la mayoría de las muertes relacionadas con la gripe se producen en personas de 65 años en adelante y en los países en vías de desarrollo en menores de 5 años

<sup>(1)</sup>.

Existen diferentes tipos de virus de la influenza, donde A y B se asocia a las epidemias estacionales y el subtipo AH1N1 al comportamiento pandémico. **La vacunación anual es la mejor estrategia de prevención de cuadros graves pero existe un grupo de pacientes que una vez diagnosticada la infección, requerirán tratamiento antiviral específico, especialmente para el subtipo mencionado.**

En Uruguay, si bien son virus que típicamente circulan en meses fríos, en los últimos años se ha extendido el período de su circulación, iniciando antes y continuando hasta el fin de la primavera <sup>(1-4)</sup>. Esto corresponde para el año 2024, niveles bajos de incidencia en las primeras semanas del año, aumento de casos a partir de la semana 18, alcanzando el mayor reporte de casos a la semana 21 con una tasa de 10,93/100.000 habitantes y en las últimas semanas una tendencia en descenso.

Considerando la prevalencia local y potencial gravedad del virus de influenza, se considera pertinente establecer o reforzar el alcance de los tratamientos disponibles y por tanto, un posicionamiento terapéutico del uso del oseltamivir en pacientes adultos y en vista de las recomendaciones de organizaciones internacionales, guías de práctica clínica y artículos científicos como se verá más adelante, nos centraremos en el uso, aspectos de eficacia y seguridad en pacientes críticos entendiéndose como aquel con elementos de infección respiratoria baja con insuficiencia respiratoria severa o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) e incluso a disfunción orgánica múltiple <sup>(1, 2, 5, 6)</sup>.

## Perfil farmacológico

Oseltamivir (código ATC: J05AH02) es un **antiviral inhibidor de la neuraminidasa (NA)**, enzima **indispensable para la liberación del virus de las células infectadas** y, por tanto, jugaría un papel importante en el control de la diseminación a otras células <sup>(7-9)</sup>.

Está **aprobado** por las agencias reguladoras (Administración de Alimentos y Medicamentos [FDA por sus siglas en inglés] desde 1999 y por la Agencia Europea de Medicamentos [EMA por sus siglas en inglés] desde 2002) para el **tratamiento de la infección por influenza**. Dicha indicación aplica tanto para adultos como para niños, incluidos los recién nacidos a término que presentan los síntomas característicos de la gripe. A su vez, tiene indicación en la **prevención post-exposición en mayores de un año** tras el contacto con un caso de gripe o cuando el virus de influenza está circulando en la población <sup>(7, 8)</sup>.

En Uruguay, se encuentra **incluido en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM)** para el tratamiento de infecciones por virus de influenza tipo A y B <sup>(10)</sup>. Se comercializa en presentaciones por vía oral en cápsulas de 75 mg y también en polvo para solución oral de 6 mg/mL y 12 mg/mL <sup>(11)</sup>.

En cuanto a sus características farmacocinéticas, se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal y no se alteran con la administración de los alimentos. Se transforma ampliamente en su metabolito activo (oseltamivir carboxilato), principalmente por las esterasas hepáticas con una distribución sistémica de 75% como mínimo. Ni oseltamivir ni el metabolito activo son sustratos, ni tampoco son inhibidores de las principales isoformas del citocromo P450, por lo que el riesgo de interacción es bajo, aunque se recomienda monitorización de fármacos concomitantes con estrecho rango terapéutico. La eliminación es principalmente por vía renal con una vida media de 6 a 10 horas <sup>(7,8)</sup>.

## Eficacia

La evidencia que sustentó la aprobación de oseltamivir procede de un ensayo clínico aleatorizado donde se incluyeron pacientes con influenza con síntomas de menos de 36 horas de evolución. No se observaron diferencias en la duración de la enfermedad con oseltamivir 150 mg/día, pero sí en la severidad y retorno a la salud normal. Se destaca que en este estudio no estaban representados los pacientes con requerimiento de cuidados intensivos <sup>(12)</sup>.

No se encontraron ensayos clínicos específicamente en pacientes hospitalizados en UCI.

Un metaanálisis en red publicado en 2024 tuvo como objetivo determinar la eficacia y seguridad de los antivirales para influenza grave, definida por la OMS como una enfermedad con influenza confirmada en laboratorio que requiere hospitalización, sin especificar el área de cuidados. Se incluyeron 8 ensayos clínicos correspondientes a 1424 participantes (rango de 30 a 615 por ensayo). La edad media osciló entre 36 y 60 años (para los ensayos que informaron la edad media o mediana), la proporción de pacientes masculinos varió del 43% al 78%, y la proporción de pacientes con influenza confirmada en laboratorio varió del 79% al 100%. Las intervenciones incluyeron **oseltamivir**, peramivir, zanamivir, rimantadina, zanamivir más rimantadina, y baloxavir más inhibidores de la neuraminidasa. La mayoría de los estudios presentaron sesgos en algunos de los criterios de evaluación, la mayoría correspondientes a una ocultación inadecuada de la asignación y falta de cegamiento. Un ensayo presentó bajo riesgo o probablemente bajo riesgo de sesgo para todos los resultados reportados. Un ensayo clínico evaluó la mortalidad para la comparación de oseltamivir versus placebo en 74 participantes. Se observó una diferencia de riesgo absoluta en 1000 pacientes en influenza estacional de -14 a favor de oseltamivir (16 versus 30, IC 95% [-28 a 97]), con un RR de 0,53 (IC 95% [0,07 a 4,24]), siendo la certeza de la evidencia muy baja. Para la duración de la hospitalización, un estudio que incluyó 104 participantes observó una media de 3,37 versus 5,00 días en la comparación oseltamivir versus placebo,

respectivamente (diferencia media de -1,63; IC 95% -2.81 a -0.45; evidencia de baja certeza). Para la duración de la ventilación mecánica, un único ensayo clínico comparó zanamivir versus oseltamivir <sup>(13)</sup>.

## Efectividad

Un estudio retrospectivo publicado en el 2012 tuvo como objetivo determinar la oportunidad de inicio de tratamiento en pacientes hospitalizados por influenza que ingresaron en UCI entre 2009 y 2010. La mediana de edad fue de 37 años. No hubo diferencias significativas entre los pacientes tratados con inhibidores de la neuraminidasa y los no tratados en cuanto al desarrollo de complicaciones clínicas como neumonía, sepsis, insuficiencia renal aguda, infección bacteriana secundaria o la necesidad de ventilación mecánica. La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la admisión hospitalaria y desde la admisión hospitalaria hasta la admisión en la UCI fueron de 3 días (rango, 0–42 días) y 0 días (rango, 0–13 días), respectivamente. La mediana de la estancia hospitalaria para los sobrevivientes fue de 9 días (rango, 1–238 días); sin embargo, los pacientes tratados con inhibidores de la neuraminidasa tuvieron una estancia hospitalaria media más prolongada (10 días [rango, 1–238 días]) que los no tratados con inhibidores de la neuraminidasa (6 días [rango, 1–94 días];  $P < 0.0001$ ). **El tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa se asoció con la supervivencia: 1260 (75%) de 1676 pacientes tratados con inhibidores de la neuraminidasa sobrevivieron, en comparación con 107 (58%) de 183 pacientes que no recibieron un inhibidores de la neuraminidasa ( $P \leq 0.0001$ ). Los pacientes tratados con inhibidores de la neuraminidasa al principio de su enfermedad tuvieron una mayor proporción de supervivencia ( $P < 0.0001$ ).** Estas tendencias también se observaron en subgrupos de niños de 0–17 años ( $P = 0.01$ ), mujeres embarazadas ( $P = 0.03$ ) y adultos con obesidad ( $P < 0.0001$ ) <sup>(14)</sup>.

Un estudio retrospectivo realizado en México incluyó 899 pacientes hospitalizados con sospecha o confirmación de influenza, con una edad media 44 años. Un 3,5% habían recibido vacunación, el puntaje APACHE medio fue de 11,9, el número de comorbilidades medio un 2 y el 84,5% tenía alguna comorbilidad. De ellos, 58 pacientes (6,5%) ingresaron a UCI, 29 confirmados influenza, 14 probable y 15 sospecha. Según el ranking SOFA al día 1 de 9 (DE 4,3), 58,6% recibió vasopresores, glasgow 12 (rango IC 5-15). 6 días de evolución de síntomas (rango IC 4-8). 78% (45 pacientes) recibieron inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir la mayoría). **Los sobrevivientes tenían más probabilidades de haber recibido tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa (odds ratio, 8.5; IC 95%, 1.2-62.8;  $P=0.04$ ).** Sin embargo, el IC 95% es muy amplio por lo que la precisión de los datos es escasa y la calidad de la evidencia es baja <sup>(15)</sup>.

### **Dosis altas versus dosis bajas**

En un ensayo clínico doble ciego ejecutado en el 2013 cuyo objetivo fue validar las recomendaciones de uso de dosis mayores (300 mg/día) de oseltamivir. Se aleatorizaron 326 pacientes hospitalizados (incluyendo 246 (75.5%) niños menores de 15 años), 165 y 161 a recibir dosis doble o estándar de oseltamivir, respectivamente. De estos, 260 (79.8%) estaban infectados con el virus de la influenza A y 53 (16.2%) con el virus de la influenza B. Proporciones similares de pacientes fueron negativos por RT-PCR en el día cinco del tratamiento: 115/159 (72.3%, intervalo de confianza del 95%: 64.9% a 78.7%) en el grupo de dosis doble frente a 105/154 (68.2%, 60.5% a 75.0%) en el grupo de dosis estándar; diferencia de 4.2% (-5.9 a 14.2);  $P=0.42$ . **No se encontraron diferencias en la eliminación del virus en los análisis de subgrupos por tipo/subtipo de virus, edad y duración de la enfermedad antes de la aleatorización.** La mortalidad fue similar: 12/165 (7.3%, 4.2% a 12.3%) en quienes recibieron dosis doble frente a 9/161 (5.6%, 3.0% a 10.3%) con dosis estándar. No se encontraron diferencias entre los grupos de dosis doble y estándar en los días con oxígeno suplementario o ventilación mecánica en cuidados intensivos ni tampoco se encontraron diferencias importantes en la tolerabilidad <sup>(16)</sup>.

### **Inicio temprano versus tardío**

Un estudio de cohorte retrospectivo cuyo objetivo fue comparar el inicio temprano (en las primeras 24 horas de la hospitalización) y el inicio tardío de oseltamivir en pacientes hospitalizados con neumonía por influenza. Se incluyeron 143 participantes, de los cuales un 57,3% recibieron oseltamivir de forma temprana. Se observó que recibir oseltamivir dentro de las 24 horas posteriores a la admisión mejoró los resultados de mortalidad a los 14 y 30 días en pacientes que presentaban insuficiencia respiratoria al momento de la admisión (10% versus 58%,  $p=0,001$ , y 23% versus 67%,  $p=0,011$ ; respectivamente). La duración de la hospitalización también fue menor en el grupo mencionado (31 días versus 40 días,  $p=0,016$ ) <sup>(17)</sup>.

### **Duración del tratamiento**

En un estudio retrospectivo que incluyó a adultos con infección por influenza ingresados en 184 UCI en España desde 2009 hasta 2018 tuvo como objetivo investigar la efectividad del tratamiento prolongado (mayor a 5 días, 81.1% de la población) con oseltamivir en comparación con el tratamiento estándar (18.9%) en pacientes críticamente enfermos con influenza grave. El resultado principal fue la mortalidad por todas las causas en la UCI. 387 (22.1%) pacientes en el grupo de **oseltamivir prolongado**

y 119 (28.3%) en el grupo estándar fallecieron ( $p=0.009$ ) por lo que el tratamiento prolongado **puede tener efectos protectores en pacientes graves** sobre la supervivencia al día 10 por lo que se podría recomendar esta pauta particularmente en grupos **donde se sospeche mayor riesgo de eliminación viral persistente** <sup>(18)</sup>.

---

## Seguridad

Desde la comercialización de oseltamivir se ha descrito en las fichas técnicas como reacciones adversas muy frecuentes (1/10 personas) las náuseas y vómitos, especialmente durante el inicio del tratamiento y con resolución espontánea sin llevar a la retirada del mismo. Respecto a reacciones adversas raras (<1/1000) pero con potencial gravedad se describe: anafilaxia, trastornos hepáticos (incluye hepatitis fulminante), edema angioneurótico, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica; hemorragia gastrointestinal y trastornos neuropsiquiátricos <sup>(7, 8)</sup>.

En la base de datos VigAccess de la OMS, se presentan reportes que coinciden con lo presentado en fichas técnicas siendo los trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) de los más frecuentes con un 24% del total de las reacciones adversas notificadas. Seguido los trastornos cutáneos con 12%, trastornos psiquiátricos 10% y neurológicos 10%. Se debe mencionar que si bien es un registro de la OMS, estos datos no establecen causalidad por lo que estas reacciones pueden estar o no vinculadas con el fármaco aunque se apegue a la evidencia disponible <sup>(19)</sup>.

La transmisión de cepas resistentes no presenta diferencias en comparación con las cepas sensibles. El desarrollo de antivirales, al igual que cualquier otro antimicrobiano, conlleva siempre el riesgo de resistencia, sin embargo, en Europa y Japón donde el uso de oseltamivir es frecuente, no se pudo demostrar esta asociación. En Uruguay, durante la pandemia de 2009, se detectó una baja prevalencia de resistencia en las cepas analizadas (menos del 4%). No hay nuevos datos nuevos locales sobre la prevalencia de resistencia antiviral <sup>(20)</sup>.

La información de oseltamivir en embarazo es limitada. No hay estudios adecuados y bien controlados en esta población, sin embargo, el beneficio potencial del uso del fármaco puede justificar su uso. La OMS señala que estudios observacionales se mostró que oseltamivir se puede usar en esta población <sup>(21)</sup>.

En pacientes con enfermedad renal, se recomienda hacer ajuste de dosis a partir de la tasa filtrado glomerular menor a 60 mL/min y en insuficiencia hepática no se requiere cambios en la dosis <sup>(7, 8)</sup>.

---

## Posicionamientos de referentes internacionales y evaluaciones de tecnologías sanitarias

La OMS sugiere la administración de oseltamivir en pacientes con infección sospechada o confirmada por el virus de la influenza grave. Sin embargo, esta recomendación es condicional, basándose en evidencia de muy baja calidad y por lo tanto con baja certeza. Se recomienda que el tratamiento se administre lo antes posible, preferiblemente dentro de los 2 días de inicio de los síntomas, con una dosis de 75 mg cada 12 horas por 5 días en pacientes adultos con peso corporal mayor a 40 kg. Se puede considerar una duración más prolongada del tratamiento con oseltamivir para infecciones en pacientes críticos o inmunodeprimidos. Destaca que en pacientes con infección grave por el virus de la influenza, el tratamiento con oseltamivir puede reducir la duración de la hospitalización <sup>(21)</sup>.

Dado que los pacientes con influenza grave tienen un riesgo sustancial de morir y considerando la probabilidad de efectos adversos mínimos, incluso con evidencia de muy baja certeza, el GDG (Grupo de Desarrollo de Directrices) consideró que la mayoría de los pacientes optarían por usar el medicamento debido a la posibilidad de beneficio. El GDG destacó que hay una considerable experiencia en el uso de oseltamivir para pacientes con influenza grave <sup>(21)</sup>.

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomienda el tratamiento antiviral en pacientes hospitalizados con influenza, independientemente de la duración de la enfermedad previo al ingreso (A-II). No se recomienda la utilización de dosis altas (300 mg/día) rutinariamente (A-II). En cuanto a la duración del tratamiento, señala que podría considerarse el tratamiento prolongado (mayor a 5 días) en pacientes con insuficiencia respiratoria severa o inmunocomprometidos (C-III) <sup>(22)</sup>.

---

### Discusión y conclusión- Posicionamiento de la UAFT

La evidencia del beneficio de oseltamivir en pacientes con infección grave por influenza es limitada. Los ensayos clínicos son pobres y la mayoría de los estudios son retrospectivos. Por lo tanto, el impacto sobre la mortalidad parece incierto, pudiendo reducir la duración de la hospitalización en pacientes en cuidados moderados 1 día. Cabe cuestionarse si esta reducción es clínicamente significativa y si el beneficio se mantiene en pacientes críticos.

No hay evidencia de beneficio de 300 mg/día en comparación a 150 mg/día.

Si bien la evidencia está a favor de mayor eficacia del tratamiento antiviral en los 2 primeros días de iniciado los síntomas, en los pacientes hospitalizados se podría considerar su indicación independientemente del inicio de la enfermedad de forma precoz (no mayor a 48 horas hospitalizado). Impresiona que el mayor beneficio sería pacientes graves con requerimiento de ventilación mecánica en los 2 primeros días de la enfermedad pero si somos estrictos con esto, entonces la indicación de oseltamivir sería limitada a muy pocos escenarios clínicos.

La seguridad no aparece como un atributo de mayor riesgo en los pacientes que presenten una indicación de uso clara como se ha intentado definir en este documento. Sobre su conveniencia, cabe la duda, al menos en un paciente grave, del comportamiento farmacocinético de la presentación oral y por tanto, las implicancias en alcanzar adecuadas concentraciones plasmáticas para lograr el efecto terapéutico deseado, por lo que abre la puerta del escenario de uso de antivirales intravenosos como zanamivir, que aún no contamos en nuestro país.

Quedan incertidumbres del beneficio en pacientes con factores predisponentes (obesidad, embarazo e inmunodeprimidos) a enfermedad grave que aún presentan síntomas leves.

El impacto sobre la mortalidad parece incierto, pudiendo reducir la duración de la hospitalización en pacientes en cuidados moderados 1 día. Cabe cuestionarse si esta reducción es clínicamente significativa y si el beneficio se mantiene en pacientes críticos.

El costo, dado que es un medicamento incluido en el FTM, no aparece como un factor desequilibrante para el usuario final. No obstante, ante el escaso beneficio reportado, sería adecuado revisar la necesidad de su inclusión en un listado nacional de medicamentos esenciales, considerando además que la OMS lo retiró de su lista en el año 2018 <sup>(23)</sup>.

---

### Cómo citar este artículo

Unidad Académica de Farmacología y Terapéutica. Informe de posicionamiento terapéutico. Oseltamivir para el tratamiento de la infección en el paciente crítico por virus de la influenza [Internet]. 2024. [Citado: año, mes]. Disponible en: <https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/>

---

**Autores/as:** Asist. Dr. Ángel Leal, Asist. Dra. Maite Inthamoussu. Prof. Dra. Noelia Speranza

---

## Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Gripe (estacional) [Internet]. Febrero 2025. Consultado noviembre 2024. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
  2. Pardo P, Robino L, Notejane M, Koziol S, Methol G, Giachetto G. Uso racional de oseltamivir. Eficacia e impacto junto a la evidencia actual. Arch. Pediatr. Urug. vol.88 no.1 2017. [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-12492017000100008](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492017000100008)
  3. Sociedad Uruguaya de Pediatría. Recomendaciones ante el aumento de infecciones respiratorias en niños, niñas y adolescentes. Junio 2023. Disponible en: <https://www.sup.org.uy/2023/06/16/recomendaciones-ante-el-aumento-de-infecciones-respiratorias-en-ninos-ni-nas-y-adolescentes/>
  4. Ministerio de Salud Pública. Situación actual de infecciones respiratorias agudas [Internet]. Diciembre 2024. Uruguay. Consultado noviembre 2024. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/situacion-actual-irag-uruguay-2024>
  5. Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Virus Influenza (Gripe). Disponible en: <https://www.infectologia.edu.uy>
  6. Vásquez Cubas H. Controversia sobre oseltamivir y su efectividad contra influenza. An. Fac. med. vol.80 no.2 Lima. 2019. [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-55832019000200018#:~:text=%2D%20%22El%20uso%20de%20oseltamivir%20aumenta.horas%20del%20inicio%20del%20tratamiento](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832019000200018#:~:text=%2D%20%22El%20uso%20de%20oseltamivir%20aumenta.horas%20del%20inicio%20del%20tratamiento)
  7. European Medicines Agency. Ficha técnica Tamiflu®. Consultada noviembre 2024. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tamiflu#product-details>
  8. Food and Drug Administration. Ficha técnica Tamiflu®. Consultada noviembre 2024. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/021087s057lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021087s057lbl.pdf)
  9. Swierczynska M, Mirowska-Guzel DM, Pindelska E. Antiviral Drugs in Influenza. Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19(5), 3018. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/5/3018>
  10. Ministerio de Salud Pública. Formulario Terapéutico de Medicamentos [Internet]. Consultado noviembre 2024. Disponible en:
  11. Ministerio de Salud Pública. Listado de Medicamentos [Internet]. Consultado noviembre 2024. Disponible en: <https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/ListadoMedicamentos/servlet/com.listadomedicamentos.listadomedicamentos>
  12. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. JAMA. 2000;283(8):1016-1024. doi:10.1001/jama.283.8.1016
  13. Gao Y, Guyatt G, Uyeki TM, et al. Antivirals for treatment of severe influenza: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Lancet. 2024;404(10454):753-763. doi:10.1016/S0140-6736(24)01307-2
  14. Louie JK, Yang S, Acosta M, Yen C, Samuel MC, Schechter R, et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. Clin Infect Dis. 2012;55(9):1198-204. <https://doi.org/10.1093/cid/cis636> PMID: 22843781
  15. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically Ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. JAMA. 2009;302(17):1880-1887. doi:10.1001/jama.2009.1536
  16. South East Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial. BMJ. 2013 May 30;346:f3039. doi: 10.1136/bmj.f3039. PMID: 23723457; PMCID: PMC3668094.
  17. Kositpantawong N, Surasombatpattana S, Siripaitoon P, et al. Outcomes of early oseltamivir treatment for hospitalized adult patients with community-acquired influenza pneumonia. PLoS One. 2021;16(12):e0261411. Published 2021 Dec 15. doi:10.1371/journal.pone.0261411
  18. Moreno G, Carbonell R, Díaz E, et al. Effectiveness of prolonged versus standard-course of oseltamivir in critically ill patients with severe influenza infection: A multicentre cohort study. J Med Virol. 2023;95(8):e29010. doi:10.1002/jmv.29010
  19. Organización Mundial de la Salud. VigiAccess. Consultado agosto 2024.
  20. Pardo L., et al. Uso racional de oseltamivir: Eficacia e impacto junto a la evidencia actual. Arch. Pediatr. Urug. [online]. 2017, vol.88, n.1 [citado 2024-08-23], pp.39-43. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-12492017000100008&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492017000100008&lng=es&nrm=iso). ISSN 0004-0584.
  21. Clinical practice guidelines for influenza. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
-

- 
22. Infectious Diseases Society of America. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza: 2018 Update by IDSA. 2018. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/influenza/#>
  23. Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS actualiza la Lista de Medicamentos Esenciales. Ginebra: OMS; 6 de junio de 2017. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/essential-medicines-list/es/> [Consultado el 20 de agosto de 2017].
- 

## Anexos

### Anexo 1. Pregunta de investigación en formato PICO.

- P: Pacientes con infección respiratoria baja grave.
- I: Oseltamivir.
- C: Medidas de soporte.
- O: Mejoría de los síntomas, mortalidad, efectos adversos generales y/o graves .

### Anexo 2. Estrategia de búsqueda utilizada en PubMed.

("Oseltamivir"[Mesh] OR oseltamivir[tiab]) AND ("Critical Illness"[Mesh] OR "Critical Care"[Mesh] OR "intensive care"[tiab] OR "critical care"[tiab]) AND ("Influenza, Human"[Mesh] OR influenza[tiab] OR flu[tiab]) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])).