

# Complicaciones asociadas al tratamiento en niños con nutrición parenteral domiciliaria

J.M. Moreno Villares, M.Á. Valero Zanuy, M. León Sanz  
Unidad de Nutrición Clínica. Hospital Universitario «Doce de Octubre». Madrid

## Resumen

Cuando no se puede conseguir un estado nutricional adecuado por la vía enteral como consecuencia de una situación de fracaso intestinal, el único medio de mantener una situación nutricional correcta es la nutrición parenteral (NP). No obstante, su uso prolongado puede ocasionar complicaciones graves.

**Objetivo:** Conocer la tasa de incidencia de complicaciones asociadas a la nutrición parenteral domiciliaria (NPD) en el periodo 1993-2005.

**Material y métodos:** Análisis retrospectivo de las historias clínicas de los 22 pacientes (13 niñas y 9 niños) que recibieron NPD en ese periodo.

**Resultados:** La duración total del programa fue de 4.324 días, con una duración media por paciente de 196 días. En 19 niños el acceso venoso fue un catéter tunelizado y en 3 un reservorio subcutáneo. Encontramos un total de 23 complicaciones, con una media de 1,95 por paciente y año. La tasa de complicaciones infecciosas fue de 3 por cada 1.000 días de NPD (11 bacteriemias y 2 infecciones en el punto de salida). Las complicaciones mecánicas supusieron 1,8 episodios por cada 1.000 días. En cinco ocasiones en que se produjo la rotura del catéter fue posible repararlo con el *kit* de reparación. No se produjo ningún episodio de trombosis venosa. Sólo dos pacientes presentaron complicaciones hepáticas graves, y uno de ellos precisó trasplante hepatointestinal. Ninguna de las complicaciones fue causa de muerte. Sólo en dos ocasiones fue preciso el recambio del catéter, en una por pérdida accidental y en otra por obstrucción del catéter. Cuatro niños continúan actualmente en el programa de NPD.

**Conclusiones:** La NPD es una técnica segura con bajo índice de complicaciones, por lo que continúa siendo una alternativa válida al trasplante intestinal. Las complicaciones más frecuentes fueron las de causa infecciosa.

## Palabras clave

Nutrición parenteral, catéter, infección, fracaso intestinal, trombosis

## Abstract

**Title:** Complications associated with the treatment of children on home parenteral nutrition

When it is not possible to achieve an adequate nutritional status via the enteral route as a consequence of intestinal failure, the only way to maintain a satisfactory nutritional situation is through parenteral nutrition (PN). Nevertheless, its long-term use may lead to serious complications.

**Objective:** to determine the incidence rate of complications associated with home parenteral nutrition (HPN) during the period 1993-2005.

**Materials and methods:** the retrospective analysis of the medical histories of the 22 patients (13 girls and 9 boys) who received HPN during that period.

**Results:** the total duration of the programme was 4,324 days, with an average duration per patient of 196 days. In the case of 19 children the venous access was a tunnelled catheter and in the case of 3 children a subcutaneous reservoir. We found a total of 23 complications, with an average of 1.95 per patient and year. The rate of infectious complications was 3 for every 1,000 days of HPN (11 bacteraemias and 2 exit site infections). Mechanical complications accounted for 1.8 episodes for every 1,000 days. On 5 of the occasions when the catheter broke it was possible to repair it using the repair *kit*. There were no episodes of venous thrombosis. Only two patients developed severe hepatic complications, and one of those patients required an hepatointestinal transplantation. None of the complications resulted in death. Only on two occasions was a catheter exchange required, in one case as a result of accidental loss and in the other as a result of the occlusion of the catheter. Four children are currently still on the HPN programme.

**Conclusions:** the HPN is a safe technique with a low complication rate and, therefore, continues to be a valid alternative to an intestinal transplantation. The most common complications were those caused by infections.

## Keywords

Parenteral nutrition, catheter, infection, intestinal failure, thrombosis

## Introducción

La nutrición parenteral domiciliaria (NPD) constituye el patrón de referencia en el tratamiento de situaciones de fracaso intestinal, siempre y cuando los requerimientos nutricionales para garantizar un crecimiento y un desarrollo adecuados no puedan conseguirse mediante el uso de la vía enteral<sup>1</sup>.

Se entiende por fracaso intestinal una situación de malabsorción grave que precisa nutrición parenteral (NP) mientras persista. Si el fracaso intestinal es prolongado o permanente, el uso de NPD puede dar lugar a complicaciones. La disponibilidad del trasplante intestinal obliga a considerar cuál es el tratamiento más adecuado en casos de fracaso intestinal irreversible o en presencia de complicaciones graves<sup>2</sup>.

En la mayoría de las ocasiones, sin embargo, la NPD constituye una alternativa terapéutica «puente» hasta conseguir la adaptación intestinal. La existencia de programas de NPD para pacientes pediátricos puede contribuir a minimizar el riesgo de complicaciones mientras se obtiene la autonomía digestiva.

Revisamos en este trabajo las complicaciones asociadas a la técnica desde el inicio del programa en 1993 (periodo 1993-2005).

## Pacientes y métodos

Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de los 22 niños (13 niñas y 9 niños) que recibieron NPD en ese periodo. Tres pacientes recibieron NPD en distintos periodos separados más de 6 meses. En el análisis fueron considerados como pacientes distintos. Seis pacientes presentaban un trastorno grave de la motilidad gastrointestinal, cinco un síndrome de intestino corto, cinco una diarrea grave, cuatro una desnutrición grave con hepatopatía crónica en espera de trasplante (en ellos había fracasado la nutrición enteral), un paciente presentaba fibrosis quística de páncreas, y otro una atresia ileal y una fibrosis quística de páncreas, receptora de trasplante hepático, que desarrolló un linfoma durante su evolución. La técnica de NPD ha sido detallada en otras publicaciones<sup>3,4</sup>.

La tasa de complicaciones se expresa como número de episodios por cada 1.000 días de NP. Se definió como infección asociada a catéter la presencia de fiebre con un cultivo positivo, en ausencia de otro foco en la exploración física o demostrado por las exploraciones complementarias. Se estableció bacteriemia asociada a catéter si se encontraba un hemocultivo positivo extraído del catéter ± hemocultivo positivo extraído de la vía periférica en presencia de síndrome febril >38,5 °C sin focalidad. Se consideró que había infección del punto de salida por la piel en presencia de signos inflamatorios (dolor, calor, rubor) a <2 cm del punto de salida en la piel o en presencia de exudado en dicho punto, no acompañado de fiebre, y en los que el cultivo de la zona fue positivo. Se estimó que era infección del trayecto tunelizado si la sintomatología anterior se producía a >2 cm de la salida por la piel. Se estableció rotura del

**TABLA 1**

### Infecciones asociadas a catéter en niños con nutrición parenteral domiciliaria

Bacteriemias asociadas a catéter	11
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5
<i>Candida albicans</i>	2
<i>Streptococcus viridans</i>	1
<i>Staphylococcus hominis</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
Infecciones del punto de salida en piel del catéter tunelizado	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2

catéter ante la presencia de una fisura o una fuga en cualquier punto de la porción externa del catéter, y desplazamiento si se producía la pérdida del catéter por una tracción involuntaria o provocada. Se consideró que había obstrucción parcial si se encontraba dificultad para aspirar o infundir a través del catéter, obstrucción completa si no podía realizarse ninguna de las maniobras anteriores, y trombosis venosa ante la presencia de un trombo en la luz de la vena en la que estuviera localizado el catéter, demostrada por técnicas de imagen, aun en ausencia de síntomas. Se estableció como hepatopatía asociada a la NP o, más correctamente, hepatopatía asociada al fracaso intestinal, la elevación mantenida en el tiempo (2 veces el valor máximo de normalidad) de las enzimas de colestasis o de citólisis en ausencia de hepatopatía de base.

## Resultados

La duración total acumulada de la NPD fue de 4.324 días, con una duración media por paciente de 196 días. En 19 niños el acceso venoso fue un catéter tunelizado tipo Broviac/Hickman® de una luz electivamente implantado para la infusión de la NP en el domicilio, y en 3 casos se utilizó el reservorio subcutáneo que ya estaba implantado por otros motivos.

Encontramos un total de 23 complicaciones, con una media de 1,95 por paciente y año. La tasa de complicaciones infecciosas fue de 3 por cada 1.000 días de NPD (11 y 2 infecciones en el punto de salida) (tabla 1). Las complicaciones mecánicas supusieron 1,8 episodios por cada 1.000 días (tabla 2). En las cinco ocasiones en que produjo la rotura del catéter fue posible repararlo con el *kit* de reparación (figuras 1 y 2). No se diagnosticó ningún episodio de trombosis venosa. Sólo en dos ocasiones fue preciso el recambio del catéter, en una por una pérdida accidental y en otra por una obstrucción del catéter que no

**TABLA 2**

### Complicaciones mecánicas asociadas a la nutrición parenteral domiciliaria

Rotura	5
Pérdida accidental	1
Obstrucción del catéter	1



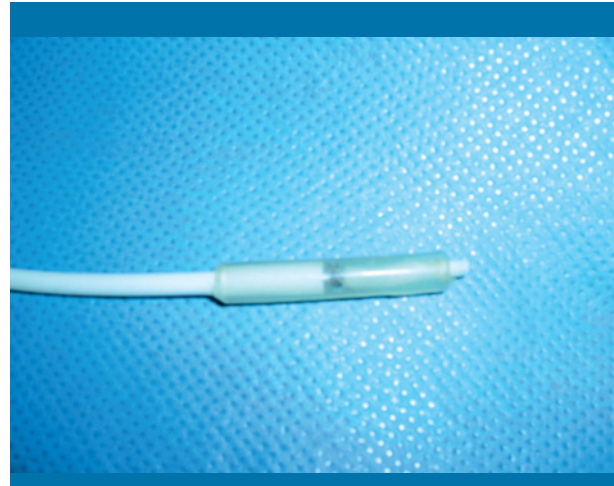
**Figura 1.** Kit de reparación para catéteres tunelizados tipo Hickman

pudo resolverse con fibrinolíticos. Dos pacientes presentaron episodios de acidosis D-láctica caracterizados clínicamente, aunque no pudieron determinarse los niveles de ácido D-láctico en plasma. Tres pacientes presentaron complicaciones hepáticas graves, uno de ellos afectado de una dismotilidad intestinal en el seno de una gastrosquisis, que precisó trasplante hepatointestinal. En los otros dos niños, la evolución fue hacia la normalización de la función una vez que se consiguió la adaptación intestinal y pudo suspenderse la NP. Ninguna de las complicaciones fue causa de muerte. Cuatro niños continúan actualmente en el programa de NPD.

## Discusión

El fracaso intestinal crónico significa una reducción crítica de la masa intestinal funcionante necesaria para una digestión y una absorción adecuadas con el fin de satisfacer los requerimientos de líquidos y nutrientes. Su diagnóstico implica el uso prolongado de NP. La NPD constituye la piedra angular del tratamiento del fracaso intestinal, independientemente de su causa. Puede ser total o complementaria a la alimentación enteral, temporal o permanente<sup>5,6</sup>. El objetivo final del tratamiento es conseguir la autonomía digestiva con la consiguiente retirada de la NP. El desarrollo de programas medicoquirúrgicos de rehabilitación intestinal permite que muchos de los pacientes con fracaso intestinal consigan la adaptación, evitando el trasplante intestinal<sup>7</sup>. En nuestra serie sólo se consideraron los pacientes que se incluyeron en el programa de NPD, lo que explicaría que la causa más frecuente de fracaso intestinal fueran los trastornos de la motilidad, por encima del síndrome de intestino corto de causa congénita o adquirida, que constituye la primera causa de fracaso intestinal en el niño en la mayoría de las series<sup>8,9</sup>.

La NPD no está exenta de complicaciones. Entre ellas destacan la infección y la trombosis asociadas a catéter, la lesión



**Figura 2.** Imagen de un catéter previamente reparado. Se aprecia el elemento metálico que sirve de guía para introducirse en la parte del catéter anclado en el paciente y el dispositivo de goma que recubre la parte reparada

hepática y la enfermedad ósea<sup>10-12</sup>. La tasa de complicaciones es, por lo general, superior en las series pediátricas que en las que incluye exclusivamente a pacientes adultos. La tasa de complicaciones depende, en gran medida, de la experiencia de los programas de NPD<sup>13</sup>. Las complicaciones más frecuentes son las asociadas al catéter, fundamentalmente las complicaciones infecciosas<sup>14</sup>. En las series más amplias publicadas, la frecuencia de complicaciones es inferior a un episodio por paciente y año<sup>15</sup>; nuestros datos son similares a los de otras series de la bibliografía<sup>16</sup>. Las series más amplias con pacientes adultos muestran una incidencia de 0,38-0,50 infecciones por catéter y año, con un promedio de 0,37. Para la obstrucción del catéter la tasa media es de 0,071 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,059-0,083) por catéter y año<sup>17</sup>. Cuando la obstrucción no puede resolverse mediante la administración de trombolíticos, se precisa la retirada del catéter y la sustitución por uno nuevo. La tasa de trombosis de una vena central es de 0,027 (IC del 95%: 0,02-0,034) episodios por catéter y año. Los episodios repetidos de trombosis pueden dificultar el mantenimiento de una NP prolongada, por falta de accesos venosos centrales. La pérdida irreversible de dos territorios venosos centrales es una de las indicaciones actuales del trasplante intestinal. No hay datos disponibles en la bibliografía sobre la incidencia de otras complicaciones mecánicas. La rotura de un catéter tunelizado puede resolverse mediante el empleo de los accesorios diseñados para su reparación, como ocurrió en cinco ocasiones en nuestra serie.

La utilización de guías de práctica clínica, como las elaboradas por la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN), son una ayuda fundamental para el control del soporte nutricional a domicilio y, por tanto, para la prevención de complicaciones<sup>18</sup>, así como disponer de programas adecuados de educación y entrenamiento para los pacientes y sus

familias<sup>19</sup>, incluido el material informativo adecuado a la edad. Sin embargo, hay un factor individual en los pacientes que determina que algunos de ellos presenten una tasa de complicaciones por encima de la habitual, incluso siguiendo los mismos protocolos de cuidados<sup>20</sup>. Los factores individuales relacionados con la inmunidad podrían justificar estas diferencias<sup>21</sup>.

El trasplante intestinal puede ser una alternativa en niños con fracaso intestinal crónico que dependen indefinidamente de la NP, aunque tendrá que considerarse cada situación de forma individualizada. El uso de los nuevos tratamientos inmunosupresores ha mejorado el pronóstico de los receptores de un trasplante intestinal<sup>22</sup>, aunque los resultados de supervivencia a 5 años continúan siendo mejores con NPD. La frecuencia de complicaciones asociadas a la NPD depende de la experiencia del centro, por lo que parece necesario centralizar la asistencia de los niños dependientes de NPD en centros experimentados, con el fin de mejorar la calidad de la NPD y disminuir el número de trasplantes debidos o precipitados por las complicaciones asociadas a ésta. En unos tiempos en que el trasplante intestinal está disponible y con cifras de supervivencia que alcanzan hasta el 70-80% el primer año y el 50-60% a los 3 años<sup>23,24</sup>, parece necesario evaluar la calidad de vida en los pacientes con NPD, así como en los que reciben trasplante. La valoración de la calidad de vida debe incluir parámetros físicos, emocionales, sociales y de ocupación laboral<sup>25</sup>.

## Conclusiones

La NPD es una técnica segura, con un bajo índice de complicaciones. Las más frecuentes en nuestra serie fueron las de causa infecciosa, con una incidencia aproximada de un episodio por cada año de NPD. No se produjo ningún fallecimiento a causa de la técnica en los 14 años de existencia del programa. Sólo uno de los 22 niños requirió un trasplante hepatointestinal.

## Bibliografía

1. August D, Teitelbaum D, Albina J, Bothe A, Guenter P, Heitkemper M, et al. 230 patient years of experience with home long-term parenteral nutrition in childhood: natural history and life of central venous catheters. En: Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN. 2002; 26: 1A-138A.
2. Goulet O, Ruemmele F. Causes and management of intestinal failure in children. Gastroenterology. 2006; 130: 16S-28S.
3. Moreno JM, Gomis P, Rey L, Manzanares J. Nutrición parenteral domiciliar en pediatría. An Esp Pediatr. 1995; 43: 81-86.
4. Moreno Villares JM, Galiano Segovia MJ, Urruzuno Tellería P, Gomis Muñoz P, León Sanz M. Alternativas terapéuticas en el fracaso intestinal. An Pediatr (Barc). 2004; 60: 550-554.
5. Howard L, Ament M, Fleming R, Shike M, Steiger E. Current use and clinical outcome of home parenteral and enteral nutrition therapy in the United States. Gastroenterology. 1995; 109: 355-365.
6. Goulet O, Ruemmele F, Lacaille F. Irreversible intestinal failure. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004; 38: 250-269.
7. Torres C, Sudan D, Vanderhoof J, Grant W, Botha J, Rayner S, et al. Role of an intestinal rehabilitation program in the treatment of advanced intestinal failure. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007; 45: 204-212.
8. DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome (I). Am J Gastroenterol. 2004; 99: 1.386-1.395.
9. Vanderhoof JA. New and emerging therapies for short bowel syndrome in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004; 39: 769S-771S.
10. Shulman RJ, Phillips S. Parenteral nutrition in infants and children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003; 36: 587-607.
11. Apolinar E, García Almiñana L, Balaguer J, Dalmau J. Protocolo de prevención y tratamiento de las complicaciones del síndrome de intestino corto (I). Acta Pediatr Esp. 2004; 62: 284-287.
12. Apolinar E, García Almiñana L, Balaguer J, Dalmau J, Monteagudo E. Protocolo de prevención y tratamiento de las complicaciones del síndrome de intestino corto (y II). Acta Pediatr Esp. 2004; 62: 333-335.
13. Candusso M, Giglio L, Faraguna D. Long-term home parenteral nutrition in children. Clin Nutr. 1995; 14 Supl 1: 28-32.
14. Beghetto MG, Victorino J, Teixeira L, De Axevedo MJ. Parenteral nutrition as a risk factor for central venous catheter-related infection. JPEN. 2005; 29: 367-373.
15. Moukarzel AA, Haddad I, Ament ME, Buchman AL, Rey L, Maggioni A, et al. J Pediatr Surg. 1994; 29: 1.323-1.327.
16. Schmidt-Sommerfeld E, Snyder G, Rossi TM, Lebentahl E. Catheter-related complications in 35 children and adolescents with gastrointestinal disease on home parenteral nutrition. JPEN. 1990; 14: 148-151.
17. Richards DM, Deeks JJ, Sheldon TA, Shaffer JL. Home parenteral nutrition: a systematic review. Health Technol Assess. 1997; 1: 1-59.
18. Kovacevich DS, Frederick A, Nelly D, Nishikawa R, Young L. Standards for specialized nutrition support: home care patients. Nutr Clin Pract. 2005; 20: 579-590.
19. Björnsnestam B, Hedborg K, Ransjö U, Finkel Y. The effect of a 1-hour training program in the incidence of bacteraemia in pediatric patients receiving parenteral nutrition. J Intrav Nurs. 2000; 23: 154-157.
20. Van Way CW. Socioeconomic effects on home parenteral nutrition. JPEN. 2005; 29: 456-457.
21. Hise ME, Compber C, Harlan L, Kohlmeier JE, Benedict SH, Gajewski B, et al. Inflammatory mediators and immune function are altered in home parenteral nutrition patients. Nutrition. 2006; 22: 97-103.
22. Goulet O, Lacaille F, Jan D, Ricour C. Intestinal transplantation: indications, results and strategy. Cur Opin Clin Nutr Metab Care. 2000; 3: 329-338.
23. Sudan DL, Kaufman SS, Shaw BW, Fox IJ, McCashland TM, Schaffer DF, et al. Isolated intestinal transplantation for intestinal failure. Am J Gastroenterol. 2000; 95: 1.506-1.515.
24. Kato T, Ruiz P, Thompson JF, Eskin LB, Weppler D, Khan FA, et al. Intestinal and multivisceral transplantation. World J Surg. 2002; 26: 226-237.
25. Richards DM, Irving MH. Assessing the quality of life of patients with intestinal failure on home parenteral nutrition. Gut. 1997; 40: 218-222.



## La salud de Dani no debe complicarse por culpa de la gripe

En gripe  
**Tamiflu**  
oseltamivir  
Tratar y Proteger  
**¡Cuanto antes,  
mejor!**

**Tamiflu**® es un novedoso inhibidor de la neuraminidasa que interrumpe la replicación viral y **detiene la propagación del virus de la gripe**<sup>1</sup>.

**Tamiflu**® administrado en las primeras horas de la infección reduce:

- la **duración de la gripe** en un 26%<sup>2</sup>
- la **gravedad de la gripe** en un 29%<sup>2</sup>
- el **riesgo de sufrir otitis media** en un 44%<sup>2</sup>
- el **uso de antibióticos** en un 24%<sup>2</sup>

En gripe

**Tamiflu**®  
oseltamivir

Tratar y Proteger

Para más información puede consultar [www.tengogripe.es](http://www.tengogripe.es)

**DENOMINACIÓN MEDICAMENTO:** Tamiflu 75 mg cápsulas duras. Tamiflu 12 mg/ml polvo para suspensión oral. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada cápsula dura contiene una cantidad de oseltamivir fosfato, equivalente a 75 mg de oseltamivir. 1 g de polvo para suspensión oral contiene una cantidad de oseltamivir fosfato equivalente a 30 mg de oseltamivir. Tras la reconstitución, cada ml de suspensión contiene 12 ml de oseltamivir. Un frasco de suspensión reconstituida (75 ml) contiene 900 ml de principio activo (oseltamivir). **DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** *Tratamiento de la gripe* en pacientes de uno o más años de edad, que presentan los síntomas característicos de la gripe, cuando el virus influenza está circulando en la población. Se ha demostrado la eficacia cuando el tratamiento se inicia en el periodo de dos días tras la aparición de los primeros síntomas. Esta indicación se basa en los ensayos clínicos de gripe adquirida naturalmente en los que la infección predominante fue por el virus influenza A. *Prevención de la gripe* -Prevención postexposición en personas de uno o más años de edad tras el contacto con un caso de gripe diagnosticado clínicamente, cuando el virus influenza está circulando en la población. El uso apropiado de Tamiflu en la prevención de la gripe se determinará caso por caso en función de las circunstancias y la población que necesite protección. En situaciones excepcionales (ej. en caso de no coincidir las cepas del virus circulante y de la vacuna, y en situación de pandemia) se podría considerar una prevención estacional en personas de uno o más años de edad. Tamiflu no es un sustituto de la vacuna de la gripe. El uso de antivirales para el tratamiento y prevención de la gripe debe determinarse basándose en las recomendaciones oficiales, teniendo en cuenta la variabilidad epidemiológica y el impacto de la enfermedad en las diferentes áreas geográficas y poblaciones de pacientes. **Posología y forma de administración:** Tamiflu cápsulas y Tamiflu suspensión son formulaciones bioequivalentes; las dosis de 75 mg se pueden administrar en forma de una cápsula de 75 mg, o en forma de una dosis de 30 mg y otra de 45 mg de la suspensión. Los adultos, adolescentes o niños (> 40 kg) que no puedan tragar las cápsulas pueden recibir las dosis apropiadas de Tamiflu suspensión. Tamiflu no está recomendado para uso en niños menores de un año de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia. **Tratamiento de la gripe.** El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible dentro de los dos primeros días desde que aparecen los síntomas de la gripe. Para adolescentes (de 13 a 17 años de edad) y adultos: la dosis oral recomendada de oseltamivir es de 75 mg dos veces al día, durante 5 días. Para niños de 1 a 12 años de edad: la dosis recomendada de Tamiflu suspensión oral se indica en la tabla 1. Se recomienda la siguiente posología en función del peso. Para dosificar, se incluye dentro de la caja un dispensador oral con graduaciones en 30 mg, 45 mg, y 60 mg. Para una dosificación exacta, solo deberá utilizarse el dispensador oral que se suministra. Para el tratamiento, y como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu suspensión, los niños que pesen > 40 kg y puedan tragar las cápsulas pueden recibir la dosificación de adultos de una cápsula de 75 mg dos veces al día durante 5 días. *Prevención de la gripe. Prevención postexposición.* Para adolescentes (de 13 a 17 años de edad) y adultos: la dosis recomendada para prevenir la gripe tras un contacto directo con un individuo infectado es de 75 mg de oseltamivir una vez al día, durante 10 días. El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible dentro de los dos días posteriores a la exposición a un individuo infectado. Para la prevención, y como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu suspensión, los niños con un peso mayor de 40 kg que puedan tragar las cápsulas pueden tomar también una cápsula de 75 mg una vez al día durante 10 días. La dosis de profilaxis recomendada de Tamiflu suspensión en niños de uno o más años de edad se indica en la tabla 2. Para dosificar, se incluye dentro de la caja un dispensador oral con graduaciones en 30 mg, 45 mg y 60 mg. Para una dosificación exacta, solo deberá utilizarse el dispensador oral que se suministra. Antes de administrar al paciente se recomienda que Tamiflu polvo para suspensión oral se reconstituya por un farmacéutico (ver Apartado Instrucciones de uso y manipulación y eliminación). *Prevención durante una epidemia de gripe en la población:* la dosis recomendada para la prevención de la gripe durante un brote en la población es de 75 mg de oseltamivir una vez al día hasta seis semanas. **Poblaciones especiales. Insuficiencia hepática.** No es necesario ajustar la dosis ni para el tratamiento ni para la prevención, en los pacientes con insuficiencia hepática. No se han realizado ensayos en niños con alteraciones hepáticas. **Insuficiencia renal.** *Tratamiento de la gripe:* se recomienda ajustar la dosis en adultos con insuficiencia renal grave. Las dosis recomendadas se detallan en la tabla 3. *Prevención de la gripe:* se recomienda ajustar la dosis en adultos con insuficiencia renal grave, como se detalla en la tabla 4. **Ancianos.** No es necesario ajustar la dosis, a menos que exista evidencia de insuficiencia renal grave. **Niños.** No existen datos suficientes en niños con insuficiencia renal para poder establecer la dosis recomendada. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Oseltamivir es eficaz únicamente frente a la enfermedad causada por el virus influenza. No existe evidencia de la eficacia de oseltamivir en otras enfermedades causadas por agentes distintos del virus influenza. No se ha establecido la eficacia y seguridad de oseltamivir en el tratamiento y prevención de la gripe en niños de menos de 1 año de edad. No hay información disponible respecto a la seguridad y eficacia de oseltamivir en pacientes con alguna afección médica suficientemente grave o inestable que se considere que están en riesgo inminente de requerir hospitalización. No se ha establecido la seguridad y eficacia de oseltamivir ni en el tratamiento ni en la prevención de la gripe, en pacientes inmunocomprometidos. No se ha establecido la eficacia de oseltamivir en el tratamiento de sujetos

Tabla 1

Peso corporal	Dosis recomendada para 5 días
≤ 15 kg	30 mg dos veces al día
> 15 kg a 23 kg	45 mg dos veces al día
> 23 kg a 40 kg	60 mg dos veces al día
> 40 kg	75 mg dos veces al día

Tabla 2

Peso corporal	Dosis recomendada para 10 días
≤ 15 kg	30 mg una vez al día
> 15 kg a 23 kg	45 mg una vez al día
> 23 kg a 40 kg	60 mg una vez al día
> 40 kg	75 mg una vez al día

con enfermedad cardíaca crónica y/o enfermedad respiratoria. No se observó en esta población ninguna diferencia en la incidencia de complicaciones entre los grupos de tratamiento activo y placebo. Tamiflu no es un sustituto de la vacuna de la gripe. El uso de Tamiflu no debe afectar a la valoración de las personas sobre la vacunación anual de la gripe. La protección frente a la gripe se mantiene solamente mientras se esté administrando Tamiflu. Solo debe administrarse Tamiflu como tratamiento y prevención de la gripe cuando los datos epidemiológicos fiables indiquen que el virus influenza está circulando en la población. **Insuficiencia renal grave.** Se recomienda ajustar las dosis de prevención y tratamiento en adultos con insuficiencia renal grave. No existen datos suficientes en niños con insuficiencia renal para poder establecer la dosis recomendada (ver Apartado Posología y forma de administración). Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Las propiedades farmacocinéticas de oseltamivir, como son la escasa unión a proteínas y el metabolismo independiente de los sistemas del citocromo P450 y de la glucuronidación sugieren que las interacciones clínicamente relevantes a través de estos mecanismos son poco probables. No se requieren ajustes de dosis en la administración concomitante con probenecid en pacientes con la función renal normal. La administración concomitante de probenecid, un potente inhibidor de los transportadores aniónicos de la secreción tubular renal, aproximadamente duplica la exposición al metabolito activo de oseltamivir. Oseltamivir no presenta ninguna interacción cinética con amoxicilina, que se elimina a través de la misma vía, lo que sugiere que la interacción de oseltamivir con esta vía es limitada. Las interacciones medicamentosas clínicamente importantes basadas en una competición por la secreción tubular renal son poco probables, dado el margen de seguridad conocido de la mayoría de estas sustancias, las características de eliminación del metabolito activo (filtración glomerular y secreción tubular aniónica) y la capacidad excretora de estas vías. Sin embargo, se deben tomar precauciones cuando se prescriba oseltamivir en sujetos que toman con un estrecho margen terapéutico y que se eliminan conjuntamente (p.ej. clorpropamida, metotrexato, fenilbutazona). No se han observado interacciones farmacocinéticas entre oseltamivir o su principal metabolito cuando oseltamivir se administra conjuntamente con paracetamol, ácido acetil salicílico, cimetidina o antiácidos (hidróxidos de aluminio o magnesio y carbonatos cálcicos). **Embarazo y lactancia.** No existen datos suficientes sobre la utilización de oseltamivir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal. No debe utilizarse oseltamivir durante el embarazo salvo que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto. En ratas lactantes, oseltamivir y el metabolito activo se excretan en la leche. Se desconoce si oseltamivir o el metabolito activo se excretan en la leche humana. Oseltamivir solo debe administrarse durante la lactancia si el beneficio potencial para la madre lactante justifica el posible riesgo para el lactante. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Tamiflu no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **Reacciones adversas.** *Tratamiento de la gripe en adultos y adolescentes:* un total de 2.107 pacientes participaron en estudios fase III para el tratamiento de la gripe. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron náuseas, vómitos y dolor abdominal. La mayoría de estas reacciones se notificaron en una única ocasión bien el primer o segundo día de tratamiento y se resolvieron espontáneamente en 1-2 días. Todos los acontecimientos notificados frecuentemente (con una incidencia de al menos el 1%, independientemente de la causalidad) en sujetos que recibían oseltamivir 75 mg dos veces al día, se listan en la tabla 5. *Tratamiento de la gripe en ancianos:* en general, el perfil de seguridad en los pacientes ancianos fue similar al de los adultos de hasta 65 años de edad: la incidencia de náuseas fue menor en las personas ancianas tratadas con oseltamivir (6,7%) que en los que tomaron placebo (7,8%) mientras que la incidencia de los vómitos fue mayor en los que recibieron oseltamivir (4,7%) que entre los que recibieron placebo (3,1%). El perfil de reacciones adversas en adolescentes y en pacientes con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónica fue cualitativamente similar al de los

Tabla 3

Aclareamiento de creatinina	Dosis recomendada para el tratamiento
> 30 (ml/min)	75 mg dos veces al día
> 10 a ≤ 30 (ml/min)	75 mg una vez al día o 30 mg de suspensión dos veces al día
≤ 10 (ml/min)	No recomendado
pacientes en diálisis	No recomendado

Tabla 4

Aclareamiento de creatinina	Dosis recomendada para la prevención
> 30 (ml/min)	75 mg una vez al día
> 10 a ≤ 30 (ml/min)	75 mg cada dos días o 30 mg de suspensión una vez al día
≤ 10 (ml/min)	No recomendado
pacientes en diálisis	No recomendado

adultos jóvenes sanos. *Prevención de la gripe:* en los ensayos de prevención, en los que la dosis de oseltamivir fue de 75 mg una vez al día hasta 6 semanas de duración, las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en sujetos que recibían oseltamivir comparado con los que recibían placebo (además de los acontecimientos listados en la tabla 5) fueron: dolor, rinoarrea, dispepsia e infección del tracto respiratorio superior. No hubo diferencias clínicamente relevantes en el perfil de seguridad de los sujetos ancianos que recibieron oseltamivir o placebo, comparado con la población joven. *Tratamiento de la gripe en niños:* Un total de 1.032 niños con edades comprendidas entre 1 y 12 años de edad (incluyendo 695 niños sanos con edades entre 1 y 12 años y 334 niños asmáticos con edades entre 6 y 12 años) participaron en ensayos fase III con oseltamivir administrado como tratamiento de la gripe. Un total de 515 niños recibieron tratamiento con oseltamivir en forma de suspensión. Los acontecimientos adversos que ocurrieron en el más del 1% de los niños que recibieron oseltamivir se listan en la tabla 6. La reacción adversa más frecuentemente notificada fueron los vómitos. Otras reacciones adversas notificadas más frecuentemente en niños tratados con oseltamivir incluyeron el dolor abdominal, epistaxis, trastornos auditivos y conjuntivitis. Estas reacciones adversas generalmente aparecieron una única vez, resolviéndose a pesar de continuar con la administración y no dieron lugar a interrupción del tratamiento en la gran mayoría de los casos. En general, el perfil de reacciones adversas en los niños con asma fue cualitativamente similar al de los niños sanos. *Prevención de la gripe en niños:* En un ensayo de prevención postexposición en familias en el que participaron pacientes pediátricos de 1 a 12 años, los acontecimientos adversos más frecuentemente notificados, tanto en los casos manifiestos (n = 134) como en los de contactos (n = 222), fueron los gastrointestinales, en concreto los vómitos. Los acontecimientos adversos fueron consistentes con los observados previamente (ver tabla 6). *Reacciones adversas observadas durante la práctica clínica:* se han comunicado las siguientes reacciones adversas durante la comercialización de oseltamivir: dermatitis, rash, eritema, urticaria, edema angioneurótico, reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, así como casos con una frecuencia rara de trastornos graves de la piel, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme. Además, se han notificado casos con una frecuencia muy rara de trastornos del sistema hepatobiliar, incluyendo hepatitis y aumento de las enzimas hepáticas en pacientes con enfermedad psudoprogrediva. Estos casos incluyen desde insuficiencia hepática a hepatitis fulminante mortal. Durante el tratamiento con Tamiflu se han notificado convulsiones y trastornos psiquiátricos tales como disminución del nivel de consciencia, alteraciones del comportamiento, alucinaciones y delirio. En raras

Tabla 5: Acontecimientos adversos más frecuentes en estudios de gripe adquirida naturalmente

Clasificación	Acontecimiento adverso	Tratamiento		Prevención	
		Placebo (N = 1.050)	Oseltamivir 75 mg dos veces al día (N = 1.057)	Placebo (N = 1.434)	Oseltamivir 75 mg una vez al día (N = 1.480)
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	3,0 %	8,0 %	1,0 %	2,1 %
	Náuseas <sup>1,2</sup>	5,7 %	7,9 %	3,9 %	7,0 %
	Diarrea	8,0 %	5,5 %	2,6 %	3,2 %
	Dolor abdominal	2,0 %	2,2 %	1,6 %	2,0 %
Infecciones e Infestaciones	Bronquitis	5,0 %	3,7 %	1,2 %	0,7 %
	Bronquitis aguda	1,0 %	1,0 %	-	-
	Tos	1,1 %	0,9 %	6,0 %	5,6 %
Trastornos generales	Mareo	3,0 %	1,9 %	1,5 %	1,6 %
	Cansancio	0,7 %	0,8 %	7,5 %	7,9 %
Trastornos neurológicos	Dolor de cabeza	1,5 %	1,6 %	17,5 %	20,1 %
	Insomnio	1,0 %	1,0 %	1,0 %	1,2 %
	Vértigo	0,6 %	0,9 %	0,2 %	0,3 %

1 Sujetos que experimentaron sólo náuseas; se excluyen los sujetos que experimentaron náuseas asociadas con vómitos.  
2 La diferencia entre los grupos de placebo y oseltamivir fue estadísticamente significativa

Tabla 6: Acontecimientos adversos más frecuentes en niños en estudios de gripe adquirida naturalmente [acontecimientos adversos aparecidos en el tratamiento en > 1% de pacientes pediátricos]

Acontecimiento adverso	Tratamiento <sup>a</sup>		Tratamiento <sup>b</sup>		Prevención <sup>b</sup>	
	Placebo N = 517	Oseltamivir 2 mg/kg dos dosis diarias N = 515	Oseltamivir 30 a 75 mg <sup>c</sup> N = 158	Oseltamivir 30 a 75 mg <sup>c</sup> N = 99	Oseltamivir 30 a 75 mg <sup>c</sup> N = 99	Oseltamivir 30 a 75 mg <sup>c</sup> N = 99
Vómitos	48 (9,3%)	77 (15,0%)	31 (19,6%)	10 (10,1%)	10 (10,1%)	10 (10,1%)
Diarreas	55 (10,6%)	49 (9,5%)	5 (3,2%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)
Otitis media	58 (11,2%)	45 (8,7%)	2 (1,3%)	2 (2,0%)	2 (2,0%)	2 (2,0%)
Dolor abdominal	20 (3,9%)	24 (4,7%)	3 (1,9%)	3 (3,0%)	3 (3,0%)	3 (3,0%)
Asma (incluyendo empeoramiento)	19 (3,7%)	18 (3,5%)	-	1 (1,0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)
Náuseas	22 (4,3%)	17 (3,3%)	10 (6,3%)	4 (4,0%)	4 (4,0%)	4 (4,0%)
Epistaxis	13 (2,5%)	16 (3,1%)	2 (1,3%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)
Neumonía	17 (3,3%)	10 (1,9%)	-	-	-	-
Trastorno del oído	6 (1,2%)	9 (1,7%)	-	-	-	-
Sinusitis	13 (2,5%)	9 (1,7%)	-	-	-	-
Bronquitis	11 (2,1%)	8 (1,6%)	3 (1,9%)	-	-	-
Conjuntivitis	2 (0,4%)	5 (1,0%)	-	-	-	-
Dermatitis	10 (1,9%)	5 (1,0%)	1 (0,6%)	-	-	-
Linfadenopatía	8 (1,5%)	5 (1,0%)	1 (0,6%)	-	-	-
Trastorno de la membrana timpánica	6 (1,2%)	5 (1,0%)	-	-	-	-

a Datos de estudios de tratamiento con Tamiflu, fase III, de la gripe adquirida naturalmente.  
b Estudio no controlado para comparar tratamiento (administrado dos veces al día, durante 5 días) con prevención (administrado una vez al día, durante 10 días).  
c 30 a 75 mg = administración según la edad.  
Los acontecimientos adversos incluidos son todos los notificados con una frecuencia ≥ 1% en el grupo de oseltamivir 2 mg/kg dos dosis diarias.

ocasiones, el delirio dio como resultado lesiones por accidente. Estos síntomas se han notificado principalmente en niños y adolescentes. También se han notificado convulsiones y síntomas psiquiátricos en pacientes con gripe que no estaban tomando Tamiflu. En raras ocasiones se han notificado casos de hemorragia gastrointestinal y de colitis hemorrágica tras el uso de Tamiflu. **Sobredosis:** No se dispone de ninguna experiencia con casos de sobredosis. No obstante, cabe anticipar que las manifestaciones de intoxicación aguda consistirán en náuseas, con o sin vómitos, y vértigos. Los pacientes deben interrumpir el tratamiento en el caso de sobredosis. No se conoce el antídoto específico. **Incompatibilidades:** No procede. **Instrucciones de uso y manipulación y eliminación:** Cápsula dura: Ninguna especial. Polvo para suspensión oral: Se recomienda que Tamiflu suspensión oral sea reconstituida por el farmacéutico antes de su dispensación al paciente. **Preparación de la Suspensión Oral:** 1. Golpear suavemente el frasco cerrado, varias veces, para desmenuar el polvo. 2. Medir 52 ml de agua llenando el vaso medidor hasta el nivel indicado (vaso medidor incluido en la caja). 3. Añadir los 52 ml de agua dentro del frasco, cerrar y agitar bien el frasco cerrado durante 15 segundos. 4. Retirar la tapa y presionar el adaptador del frasco dentro del cuello del mismo. 5. Cerrar totalmente el frasco con el tapón (sobre la parte superior del adaptador). Esto asegurará que el adaptador encaja en el frasco en la posición adecuada. La suspensión oral de Tamiflu tendrá un aspecto opaco y un color blanco o amarillento después de la reconstitución. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Roche Registration Limited. 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Reino Unido. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Octubre 2007. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). **PRESENTACIONES, PVP Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN:** Tamiflu 75 mg cápsula dura. Presentación de 10 capsulas de 75 mg. PVP (+IVA): 31,56 euros. Tamiflu 12 mg/ml polvo para suspensión oral. Presentación de 100 ml. PVP (+ IVA): 31,56 euros. Con receta médica. Sin reembolso SNS.