

Lima, agosto de 2021

SERIE REVISIONES RÁPIDAS N° 03-2021

Eficacia y seguridad de oseltamivir para el tratamiento de influenza

(actualización al 25 de julio de 2021)



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto
Nacional de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

REVISIÓN RÁPIDA

Eficacia y seguridad de oseltamivir para el tratamiento de influenza

(actualización al 25 de julio de 2021)

Ciudad de Lima / Perú / agosto de 2021

Dr. Víctor Javier Suárez Moreno
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Luis Fernando Donaires Toscano
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Nora Reyes Puma
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación rápida fue generado en respuesta a un requerimiento de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública del Ministerio de Salud.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población.

Autor

Adolfo Aramburu¹

Revisores

Ericson Gutiérrez¹

Nora Reyes¹

Karen Huaman¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Eficacia y seguridad de oseltamivir para el tratamiento de influenza. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Agosto de 2021. Serie Revisiones Rápidas N° 03-2021.

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
I. INTRODUCCIÓN	10
II. OBJETIVO	12
III. MÉTODO	12
3.1 PREGUNTA PICO DE INVESTIGACIÓN	12
3.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
3.3 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	13
IV. RESULTADOS	13
V. CONCLUSIÓN	19
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES	20
VII. NOTAS DE ACTUALIZACIÓN	20
VIII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	20
IX. FINANCIAMIENTO	20
X. REFERENCIAS	21
ANEXO 1. Estrategia de búsqueda	23
ANEXO 2. Flujograma de selección de estudios	24
ANEXO 3. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo	25
ANEXO 4. Resumen de los hallazgos	26

MENSAJES CLAVE

- La influenza es una infección respiratoria aguda altamente contagiosa que se manifiesta generalmente en forma leve y con síntomas locales autolimitados. Sin embargo, los virus influenza A y B pueden ocasionar epidemias estacionales y pandemias debido a variaciones antigénicas que producen subtipos de influenza para los que no existe inmunidad poblacional.
- La vacunación es el método más efectivo para la prevención y control de la influenza. El uso de antivirales como inhibidores de neuraminidasa (oseltamivir, zanamivir y peramivir) e inhibidores de endonucleasa (baloxavir marboxil) puede reducir los síntomas y prevenir hospitalizaciones o muerte en pacientes con enfermedad grave. Cabe destacar que solo oseltamivir y baloxavir marboxil cuentan con registro sanitario vigente en Perú.
- Oseltamivir fue considerado como un medicamento esencial por la Organización Mundial de la Salud durante la epidemia de influenza AH1N1 en el 2009, aunque en la actualidad solo se encuentra considerado como medicamento de uso complementario.
- La presente revisión tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de oseltamivir para el tratamiento de influenza, en comparación con placebo u otros antivirales.
- Oseltamivir redujo la duración de síntomas de influenza en un promedio de un día en adultos y niños, no produjo diferencias en ancianos o pacientes de riesgo, e incrementó el riesgo de eventos adversos como náuseas y vómitos. Por otro lado, acortó el tiempo para retomar actividades normales, y redujo el riesgo de complicaciones del tracto respiratorio bajo, tos, diarrea y eventos cardiacos en adultos. Para otros desenlaces de seguridad, la evidencia no es concluyente, pudiendo observarse diferentes tamaños de efecto dependiendo de la edad, presencia de comorbilidades o factores de riesgo, y presunción o confirmación del diagnóstico de influenza.
- El uso de baloxavir marboxil tuvo una eficacia comparable a oseltamivir con un menor riesgo de eventos adversos.
- Estos hallazgos deben ser valorados desde la perspectiva de su importancia clínica para determinar el beneficio neto del uso de oseltamivir para el tratamiento de influenza.

RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES

La influenza es una infección respiratoria aguda altamente contagiosa que se manifiesta generalmente en forma leve y con síntomas locales autolimitados. Sin embargo, los virus influenza A y B pueden ocasionar epidemias estacionales y pandemias debido a constantes variaciones antigénicas que pueden producir subtipos de influenza para los cuales no existe inmunidad poblacional. La vacunación es reconocida como el método más efectivo para la prevención y control de la influenza; sin embargo, pueden emplearse antivirales como inhibidores de neuraminidasa (oseltamivir, zanamivir y peramivir) e inhibidores de endonucleasa (baloxavir marboxil) para reducir síntomas y prevenir hospitalizaciones o muerte en pacientes con enfermedad grave. Cabe destacar que solo oseltamivir y baloxavir marboxil cuentan con registro sanitario vigente en Perú. Oseltamivir fue considerado como un medicamento esencial por la Organización Mundial de la Salud durante la epidemia de influenza AH1N1 en el 2009, aunque en la actualidad solo se encuentra considerado como medicamento de uso complementario.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad de oseltamivir para el tratamiento de influenza, en comparación con placebo u otros antivirales.

MÉTODO

La presente revisión actualiza una versión previa publicada el año 2017. La revisión original desarrolló una búsqueda en Medline (Pubmed) de revisiones sistemáticas publicadas en español o inglés dentro de los cinco años previos a la fecha de búsqueda, abarcando al periodo comprendido entre el 27 de julio de 2012 y el 25 de setiembre de 2017. La presente actualización extiende el periodo de búsqueda de estudios hasta el 25 de julio de 2021, respetando los criterios metodológicos propuestos por la revisión original.

RESULTADOS

Se incluyeron dos revisiones sistemáticas no consideradas en la versión previa, completando un total de diez revisiones sistemáticas. Nueve revisiones compararon oseltamivir y placebo, mientras que una revisión comparó oseltamivir y baloxavir marboxil.

Principales hallazgos

- Oseltamivir redujo la duración de síntomas de influenza en adultos y niños alrededor de un día, sin demostrar ningún efecto en ancianos o pacientes de riesgo. Asimismo, acortó el tiempo para retomar actividades normales en alrededor de un día en niños y adultos, dos días en pacientes de riesgo, y cuatro días en ancianos.
- Oseltamivir incrementó el riesgo de vómitos y náuseas en adultos y niños, y redujo el riesgo de complicaciones del tracto respiratorio bajo, tos, diarrea y eventos cardiacos en adultos.
- Para otros desenlaces de seguridad, la evidencia no es concluyente y se puede observar diferentes tamaños de efecto dependiendo de la edad, presencia de comorbilidades o factores de riesgo y presunción o confirmación del diagnóstico de influenza.
- No se observaron diferencias entre oseltamivir y baloxavir marboxil sobre la reducción de la duración de síntomas. Sin embargo, baloxavir marboxil se asoció con una menor probabilidad de desarrollar algún evento adverso.

CONCLUSIÓN

- Oseltamivir redujo los síntomas de influenza en un promedio de un día en adultos y niños, no produjo diferencias en ancianos o pacientes de riesgo, e incrementó el riesgo de eventos adversos como náuseas y vómitos. Por otro lado, acortó el tiempo para retomar actividades normales, y redujo el riesgo de complicaciones del tracto respiratorio bajo, tos, diarrea y eventos cardiacos en adultos. El uso de baloxavir marboxil tuvo una eficacia comparable a oseltamivir con un menor riesgo de eventos adversos. Estos hallazgos deben ser valorados desde la perspectiva de su importancia clínica para determinar el beneficio neto del uso de oseltamivir para el tratamiento de influenza.

PALABRAS CLAVE: oseltamivir, virus de la influenza A, virus de la influenza B

I. INTRODUCCIÓN

La influenza es una enfermedad respiratoria aguda altamente contagiosa causada por los virus influenza A y B que producen epidemias estacionales, y por el virus influenza C que produce cuadros respiratorios agudos leves, en su mayoría autolimitados (1). Los virus influenza A se clasifican según características antigénicas de sus dos glicoproteínas de superficie: hemaglutinina y neuraminidasa, habiéndose identificado dieciséis hemaglutininas (H1 a H16) y nueve subtipos de neuraminidasa (N1 a N9) (1,2).

La presentación de la enfermedad puede variar desde una infección asintomática hasta formas graves dependiendo de características del virus y el paciente (1). Los síntomas aparecen repentinamente después de un período de incubación de 1-2 días, siendo principalmente fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, mialgia, malestar y anorexia, acompañados de síntomas respiratorios, incluyendo tos no productiva, secreción nasal y dolor de garganta (1,3). Las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de influenza incluyen pruebas rápidas, inmunofluorescencia, aislamiento viral y técnicas moleculares (4).

Los virus de influenza sufren constantes variaciones antigénicas, lo cual origina que la infección con una determinada variante no confiera inmunidad permanente. Estas variaciones pueden ser menores o mayores, emerger impredeciblemente y diseminarse rápidamente en poblaciones susceptibles. En ocasiones, pueden ocurrir variaciones antigénicas mayores o sustituciones antigénicas que implican el cambio total de los antígenos H o N, o ambos, dando lugar a un subtipo de influenza que no ha afectado previamente a las poblaciones y para el cual no existe inmunidad poblacional (5,6).

La influenza produce importantes cargas sanitarias y económicas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la influenza estacional produce mil millones de casos, de tres a cinco millones de casos de enfermedad grave y medio millón de muertes al año (7). El impacto social y económico resulta mayor en países de bajos y medianos ingresos debido al incremento de costos directos para los servicios de salud y hogares, y de costos indirectos derivados de la pérdida de productividad (8).

Los antivirales aprobados para el tratamiento de influenza consisten en derivados de adamantanos (como amantadina y rimantadina), inhibidores de la neuraminidasa (como oseltamivir oral, zanamivir inhalatorio y peramivir intravenoso) e inhibidores de endonucleasa (baloxavir marboxil) (1). Los adamantanos solo tienen actividad contra el virus influenza A y en la actualidad no se recomienda su uso debido a altas tasas de resistencia en los virus circulantes de influenza estacional (1,9). Los inhibidores de la neuraminidasa tienen actividad sobre los virus de influenza A y B, limitando la liberación del virus de las células infectadas y disminuyendo su propagación.

Tabla 1. Principales antivirales para el tratamiento de influenza

Principio activo	Edades	Ruta	Dosis en adultos	Duración	Registro Sanitario en Perú		
					Código	Nombre	Estado
Oseltamivir	≥14 días	Oral	>40 kg: 75 mg (2 v/día)	5 días	EE01363	Roxid® 75mg	Vigente
					EE02169	Tamiflu® 75 mg	Vigente
					EE08966	Oselow 75® 75mg	Vigente
Zanamivir	≥7 años	Inhalatorio	10 mg (2 v/día)	5 días	E19093	Relenza® 5 mg/dosis	Vencido
Peramivir	≥2 años	Intravenoso	12 mg/kg durante 15 a 30 min (dosis máxima: 600 mg)	1 dosis	Ninguno		
Baloxavir marboxil	≥12 años	Oral	40-79 kg: 40 mg ≥80 kg: 80 mg	1 dosis	EE08836	Xofluza® 20mg	Vigente
					EE08846	Xofluza® 40mg	Vigente

Fuente: elaboración propia con información de las siguientes referencias:

de St Maurice A, Martin-Blais R, Halasa N. Preparing for the 2020-2021 influenza season. *Pediatr Transplant.* 2021;e14025.

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx> (fecha de consulta: 25 de julio de 2021)

Aunque el método más efectivo para la prevención y control de la influenza es la vacunación (1), los antivirales se pueden utilizar para reducir síntomas y prevenir hospitalizaciones o muerte en pacientes con enfermedad grave. Sin embargo, existe un amplio debate relacionado con el pequeño efecto observado sobre la reducción de síntomas y complicaciones, el cual se logra principalmente dentro de las 48 horas del inicio de la enfermedad. Por otro lado, los síntomas de influenza suelen ser inespecíficos, autolimitados y tener una baja sensibilidad de diagnóstico clínico (10), por lo cual existe el riesgo de utilizar antivirales para infecciones respiratorias no relacionadas con influenza y fomentar el uso inapropiado de servicios de salud para infecciones no graves (11). En el año 2009, durante la epidemia de influenza AH1N1, la OMS recomendó su utilización como tratamiento o profilaxis. Sin embargo, actualmente dejó de ser considerado como un medicamento esencial para ser incluido en la categoría de medicamento “complementario” que abarca medicamentos menos costo-efectivos (12).

En nuestra revisión previa, concluimos que el uso de oseltamivir redujo en casi un día la duración de los síntomas de influenza en adultos y niños, y que no mostró un efecto significativo en ancianos o pacientes en riesgo (13). Sin embargo, el periodo de búsqueda de evidencias de dicha revisión se extendió solo hasta setiembre de 2017, por lo cual consideramos necesario su actualización para incorporar la evidencia científica más reciente.

II. OBJETIVO

Resumir la evidencia científica disponible respecto a la eficacia y seguridad de oseltamivir para el tratamiento de influenza, en comparación con placebo u otros antivirales.

III. MÉTODO

3.1 PREGUNTA PICO DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de oseltamivir para el tratamiento de influenza?

P	Pacientes con diagnóstico o sospecha de influenza
I	Oseltamivir, vía oral
C	Placebo Zanamivir, vía inhalatoria Peramivir, inyectable Baloxavir marboxil, vía oral
O	Eficacia: duración de síntomas, tiempo para volver a las actividades normales, Seguridad: riesgo de neumonía, bronquitis, sinusitis, otitis media u hospitalización, eventos adversos totales, eventos adversos serios, discontinuación del tratamiento por eventos adversos, riesgo de eventos adversos comunes (náuseas, vómitos y diarrea).

3.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La presente revisión corresponde a una actualización de la versión publicada en el año 2017 (13). La revisión original desarrolló la búsqueda sistemática de literatura en Medline (Pubmed), limitando su búsqueda a revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, publicadas en idioma español o inglés dentro de los últimos cinco años previos a la fecha de búsqueda, abarcando al periodo comprendido entre el 27 de julio de 2012 y el 25 de setiembre de 2017. Para los propósitos de la presente actualización, se extendió el periodo de búsqueda de los estudios hasta el 25 de julio de 2021, respetando los criterios metodológicos propuestos por la revisión original. La estrategia de búsqueda se describe en el **Anexo 1**.

3.3 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Criterios de inclusión

- Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos que aborden el efecto de oseltamivir como tratamiento de influenza.
- Infección producida por virus influenza A y B.
- Pacientes pediátricos o adultos.
- Uso de oseltamivir, comparado con placebo, zanamivir, peramivir o baloxavir marboxil.

Criterios de exclusión

- Revisiones sistemáticas de estudios observacionales o ensayos clínicos no controlados, o meta-análisis de comparaciones indirectas.
- Revisiones sistemáticas sobre prevención o profilaxis de influenza.
- Infección producida por virus influenza C.
- Uso de medicamentos no autorizados en Estados Unidos o Europa como laninamivir, arbidol, favipiravir; o antivirales en investigación, como anticuerpos monoclonales, nitazoxanida, DAS181 (fludase®), VX-787 o AVI-7100 (radavirsén).

IV. RESULTADOS

La presente revisión corresponde a una actualización de una versión previa desarrollada en el año 2017 (13). En la revisión original se identificó un total de ocho estudios que cumplieron los criterios de selección (14–21), mientras que para la presente actualización se identificó dos estudios adicionales (22,23), completando un total de diez estudios incluidos (14–23). En los **Anexos 2 y 3** se resume el proceso de selección de estudios para la presente revisión. Todos los estudios incluidos correspondieron a revisiones sistemáticas, de las cuales nueve compararon oseltamivir versus placebo y fueron publicadas entre los años 2013 y 2018 (14–22), mientras que una revisión publicada en el año 2021, comparó oseltamivir y baloxavir marboxil (23).

Características de los estudios incluidos

Lehnert et al. (2016) (14): revisión sistemática para examinar la eficacia y seguridad de tres medicamentos aprobados para la prevención y tratamiento de la influenza en Alemania: amantadina, oseltamivir y zanamivir. Esta revisión sistemática fue desarrollada como parte de la elaboración del Plan

Alemán de Preparación para la Pandemia de Influenza. Se consideró meta-análisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados controlados publicados en idioma inglés o alemán hasta diciembre de 2015. Los desenlaces evaluados fueron: tiempo en días hasta el primer alivio de síntomas, eventos adversos relacionados con el medicamento, eventos adversos serios, discontinuación del tratamiento por eventos adversos y riesgo de complicaciones. Los resultados fueron agrupados en adultos sin comorbilidades, niños sin comorbilidades y pacientes de alto riesgo.

Heneghan *et al.* (2016) (15): revisión sistemática para evaluar potenciales efectos beneficiosos o peligrosos de dos inhibidores de neuraminidasa: oseltamivir y zanamivir, y determinar el efecto de oseltamivir sobre la mortalidad en pacientes con influenza 2009A/H1N1. Se consideró ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo publicados y no publicados desarrollados en cualquier grupo de edad hasta julio de 2013. Los desenlaces incluidos fueron: tiempo hasta el primer alivio de síntomas, complicaciones, hospitalizaciones y eventos adversos utilizando análisis por intención de tratar.

Dobson *et al.* (2015) (16): revisión sistemática para evaluar el efecto del tratamiento con oseltamivir respecto al alivio de síntomas, complicaciones y efectos adversos. La revisión consideró ensayos clínicos aleatorizados, doble-ciego, controlados con placebo, publicados y no publicados desarrollados hasta noviembre de 2014. Para la evaluación de los desenlaces se utilizó análisis por intención de tratar en poblaciones con diagnóstico confirmado y síntomas similares a influenza.

Jefferson *et al.* (2014) (17): revisión sistemática para describir los potenciales beneficios y riesgos de oseltamivir en el tratamiento de influenza. La revisión consideró reportes de estudios clínicos, ensayos clínicos aleatorizados controlados por placebo e información regulatoria. La búsqueda sistemática de información se realizó hasta julio de 2013. Los desenlaces evaluados mediante análisis por intención de tratar fueron: tiempo hasta el primer alivio de síntomas, complicaciones, admisiones hospitalarias y eventos adversos.

Jefferson *et al.* (2014) (18): revisión sistemática para describir los potenciales beneficios y riesgos del uso de inhibidores de la neuraminidasa para el tratamiento de influenza en todos los grupos de edad. La revisión consideró ensayos clínicos aleatorizados y controlados publicados hasta julio de 2013. Los desenlaces principales evaluados fueron: alivio de síntomas, hospitalización y complicaciones, y riesgos, mientras que los desenlaces secundarios evaluados fueron: recaída de síntomas después de finalizar el tratamiento, resistencia al medicamento, excreción viral y mortalidad.

Michiels et al. (2013) (19): revisión sistemática para evaluar la evidencia disponible sobre los beneficios clínicos y desventajas del uso de dos inhibidores de neuraminidasa: oseltamivir y zanamivir para la profilaxis y tratamiento de influenza, comparado con placebo en individuos sanos y en riesgo de todas las edades. Se consideró únicamente revisiones sistemáticas principalmente basadas en ensayos clínicos aleatorizados publicadas hasta agosto de 2012 en idioma inglés, francés o alemán. Los desenlaces, evaluados mediante análisis por intención de tratar, fueron los siguientes: tiempo hasta el alivio de los síntomas, tiempo hasta retornar a la actividad normal, complicaciones y eventos adversos.

Ebell et al. (2012) (20): revisión sistemática para evaluar la efectividad del tratamiento de influenza con oseltamivir en adultos. La revisión consideró solo ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados por placebo publicados o no publicados en pacientes con diagnóstico o sospecha de influenza. Los desenlaces, evaluados mediante análisis por intención de tratar, fueron: duración de síntomas, complicaciones u hospitalizaciones.

Qiu et al. (2015) (21): revisión sistemática desarrollada para evaluar la eficacia y seguridad de oseltamivir en el tratamiento de influenza. La revisión consideró ensayos clínicos controlados por placebo u otros medicamentos y publicados hasta febrero de 2015 en idioma inglés y chino. Los desenlaces evaluados fueron: duración de la influenza, prevención de complicaciones serias y hospitalizaciones.

Malosh et al. (2018) (22): revisión sistemática para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con oseltamivir en población pediátrica con diagnóstico confirmado de influenza. La búsqueda de estudios comprendió el periodo de enero de 1997 a mayo de 2016. Los autores condujeron un meta-análisis basado en datos de pacientes individuales para evaluar el efecto de los tratamientos sobre la reducción de la duración de la enfermedad, y el riesgo de complicaciones del tracto respiratorio bajo y otitis media.

Kuo et al. (2021) (23): revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados que comparen la eficacia clínica y/o seguridad de baloxavir marboxil y otros agentes anti-influenza, incluyendo oseltamivir, para el tratamiento de la influenza. El periodo de búsqueda de estudios se extendió hasta febrero de 2021. El desenlace primario para la revisión fue el tiempo para el alivio de síntomas. Los desenlaces secundarios incluyeron el tiempo hasta la resolución de la fiebre, el tiempo hasta retornar a las actividades cotidianas, el riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la influenza (incluyendo muerte, hospitalización, neumonía confirmada radiológicamente, bronquitis, sinusitis, otitis media, encefalitis/encefalopatía, convulsiones febriles y miositis), eventos adversos totales y serios.

Resumen de los principales hallazgos

Los resultados para los diferentes desenlaces de eficacia y seguridad se presentan en el **Anexo n° 4**.

Duración de síntomas

En adultos con diagnóstico confirmado de influenza, se observó una reducción significativa de entre veinte y veinticinco horas en la duración de los síntomas de influenza en personas tratadas con oseltamivir comparado con placebo (14,16,20,21). En adultos con síntomas similares a influenza, se observó una reducción ligeramente menor, en un rango entre dieciséis y veintiún horas (15–19,21). En niños con diagnóstico confirmado de influenza, se observó una reducción significativa de alrededor de diecisiete horas (22), mientras que en niños con síntomas similares a influenza, la reducción en la duración de síntomas varió entre veintiún y veintinueve horas (14,17–19). No se observó efectos significativos de oseltamivir en ancianos y pacientes de alto riesgo, ya sea con diagnóstico confirmado o síntomas similares a influenza (14,16,19). Asimismo, no observó diferencias entre oseltamivir y baloxavir marboxil sobre la reducción de la duración de los síntomas de la enfermedad (23).

Duración de la fiebre

El tratamiento con oseltamivir se asoció con una reducción significativa del tiempo de duración de la fiebre comparado con placebo. Esta reducción varió entre dieciséis horas en adultos con diagnóstico confirmado de influenza y veintisiete horas en adultos con síntomas similares a influenza (21). No se observaron diferencias entre oseltamivir y baloxavir marboxil en pacientes adultos (23).

Tiempo para volver a las actividades normales

Comparado con placebo, oseltamivir redujo significativamente el tiempo necesario para volver a las actividades normales en pacientes con síntomas similares a influenza, tanto adultos (-31.94 horas), niños (-30.08 horas), ancianos (-98.07 horas) y pacientes de alto riesgo (-58.84 horas) (19). No se observaron diferencias significativas entre oseltamivir y baloxavir marboxil en pacientes adultos (23).

Riesgo de hospitalización

En adultos con diagnóstico confirmado de influenza, el consumo de oseltamivir produjo una disminución del riesgo de hospitalización comparado con placebo (16). No se observaron diferencias

entre oseltamivir y placebo en adultos, niños o pacientes de alto riesgo con síntomas similares a influenza (15–20).

Resultados relacionados con la seguridad

Eventos adversos totales o relacionados con el medicamento

No se reportó diferencias significativas entre oseltamivir y placebo sobre el riesgo de desarrollar algún evento adverso, tanto en adultos con diagnóstico confirmado de influenza (21), como en adultos, niños o pacientes de riesgo con síntomas similares a influenza (14,16,19,21). Del mismo modo, no se observó diferencias en el riesgo de desarrollar eventos adversos relacionados con el medicamento (14,19). Por otro lado, el consumo de baloxavir marboxil se asoció con un riesgo 18% menor de desarrollar eventos adversos, comparado con oseltamivir (23).

Eventos adversos serios

No se observaron diferencias en el riesgo de eventos adversos serios entre oseltamivir y placebo, tanto en adultos o niños con síntomas similares a influenza (14,16–19), como en niños con diagnóstico confirmado de influenza (22).

Discontinuación del tratamiento por eventos adversos

No se observaron diferencias entre oseltamivir y placebo sobre el riesgo de discontinuación del tratamiento por eventos adversos, tanto en adultos o niños con síntomas similares a influenza (18).

Riesgo de neumonía

En adultos con diagnóstico confirmado de influenza, la evidencia no fue concluyente. Dos revisiones (14,21) no encontraron diferencias entre oseltamivir y placebo, mientras que una revisión encontró que el tratamiento con oseltamivir redujo significativamente el riesgo de neumonía (20). En adultos con síntomas de influenza, tres revisiones sistemáticas (17,18,21) reportaron una disminución del riesgo de neumonía asociado al consumo de oseltamivir, mientras que tres revisiones sistemáticas (14,19,20) no hallaron diferencias significativas. No se hallaron diferencias entre oseltamivir y placebo en niños con síntomas similares a influenza (14,15,17–19) y pacientes de alto riesgo con diagnóstico confirmado o síntomas de influenza (14,19).

Riesgo de bronquitis

No se hallaron diferencias significativas entre oseltamivir y placebo sobre la reducción del riesgo de bronquitis en adultos, niños, o pacientes de alto riesgo (14,15,17–19).

Riesgo de sinusitis

No se observaron diferencias significativas entre oseltamivir y placebo sobre la reducción del riesgo de sinusitis en adultos o niños con síntomas similares a influenza (14,17,18).

Riesgo de otitis media

Comparado con placebo, se observó una disminución del riesgo de otitis media en adultos con diagnóstico confirmado de influenza tratados con oseltamivir (21). En adultos con síntomas de influenza, una revisión sistemática (21) encontró una disminución significativa del riesgo, mientras que otras tres revisiones (14,17,18) reportaron efectos no significativos. Cinco revisiones sistemáticas (14,15,17–19) en niños con síntomas similares a influenza y dos revisiones sistemáticas (14,19) en pacientes de alto riesgo no observaron diferencias significativas.

Náuseas

Comparado con placebo, oseltamivir incrementó en un 60% el riesgo de náuseas en adultos con diagnóstico confirmado de influenza y con síntomas similares a influenza (16–18). En niños, no se observaron diferencias significativas (22).

Vómitos

Comparado con placebo, oseltamivir incremento el riesgo de vómitos. En adultos, el riesgo se incrementó tres veces en personas con diagnóstico confirmado (15–18) y 2.4 veces en quienes tuvieron síntomas similares a influenza (16). En niños, se observó un incremento del riesgo de entre 60-70% (22).

Diarrea

En adultos con síntomas similares a influenza se observó una reducción significativa de entre 25% y 33% en el riesgo de diarrea en pacientes que consumieron oseltamivir comparado con placebo (15–19). No se reportó diferencias en niños con síntomas similares a influenza (15,17,18,22).

Riesgo de desórdenes neurológicos o siquiátricos

En comparación con placebo, oseltamivir no incrementó el riesgo de desórdenes neurológicos o siquiátricos en adultos con síntomas similares o con diagnóstico confirmado de influenza (16–18).

Riesgo de complicaciones del tracto respiratorio bajo

En comparación con placebo, oseltamivir redujo en alrededor del 40% el riesgo de desarrollar complicaciones del tracto respiratorio bajo en adultos con síntomas similares o con diagnóstico confirmado de influenza (16). En niños con diagnóstico confirmado de influenza, no se observaron diferencias significativas (22).

Riesgo de mareos o dolor de cabeza

No se observaron diferencias entre oseltamivir y placebo respecto al riesgo de presentar mareos o dolor de cabeza en adultos con síntomas similares a influenza (18).

Riesgo de tos

El consumo de oseltamivir redujo en alrededor de 40% el riesgo de tos en adultos con síntomas similares a influenza, comparado con placebo (18).

Riesgo de dolor abdominal

No se observaron diferencias entre oseltamivir y placebo respecto al riesgo de presentar dolor abdominal en adultos con síntomas similares a influenza (18).

V. CONCLUSIONES

- Oseltamivir redujo la duración de síntomas de influenza en adultos y niños alrededor de un día, sin demostrar ningún efecto en ancianos o pacientes de riesgo. Asimismo, acortó el tiempo para retomar actividades normales en alrededor de un día en niños y adultos, dos días en pacientes de riesgo, y cuatro días en ancianos.
- Oseltamivir incrementó el riesgo de vómitos y náuseas en adultos y niños, y redujo el riesgo de complicaciones del tracto respiratorio bajo, tos, diarrea y eventos cardiacos en adultos.

- Para otros desenlaces de seguridad, la evidencia no es concluyente y se puede observar diferentes tamaños de efecto dependiendo de la edad, presencia de comorbilidades o factores de riesgo y presunción o confirmación del diagnóstico de influenza.
- No se observaron diferencias entre oseltamivir y baloxavir marboxil sobre la reducción de la duración de síntomas. Sin embargo, baloxavir marboxil se asoció con una menor probabilidad de desarrollar algún evento adverso.

VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

Adolfo Aramburu formuló la estrategia de búsqueda, realizó la lectura crítica de artículos y redactó la versión preliminar del documento. Adolfo Aramburú, Karen Huaman y Ericson Gutiérrez revisaron y aprobaron la versión final del informe.

VII. NOTAS DE ACTUALIZACIÓN

- Se incluyó al antiviral baloxavir marboxil como comparador válido, aprobado por FDA para el tratamiento de influenza desde el 2018 (posterior a la culminación del periodo de búsqueda de la revisión previa) y con registro sanitario vigente en Perú.
- Se actualizó el periodo de búsqueda de estudios hasta el 25 de julio de 2021.

VIII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

IX. FINANCIAMIENTO

La presente revisión rápida fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Perú.

X. REFERENCIAS

1. Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet Lond Engl.* el 12 de agosto de 2017;390(10095):697–708.
2. Gamblin SJ, Skehel JJ. Influenza hemagglutinin and neuraminidase membrane glycoproteins. *J Biol Chem.* el 10 de septiembre de 2010;285(37):28403–9.
3. Moghadami M. A Narrative Review of Influenza: A Seasonal and Pandemic Disease. *Iran J Med Sci.* enero de 2017;42(1):2–13.
4. Osoreo Plenge F, Gómez Benavides J, Suarez Ognio L, Cabezas Sánchez C, Alave Rosas J, Maguiña Vargas C. A new virus A/H1N1, a new pandemic: a continuing risk to a globalized humanity. *Acta Médica Peru.* abril de 2009;26(2):97–130.
5. Salazar MI, López-Ortega O, León-Avila G, Ramírez-González JE, Castro-Mussot ME. El origen de la variabilidad genética de los virus de la influenza. *Gac Med Mex.* junio de 2010;146(3):199–206.
6. Chen J, Deng Y-M. Influenza virus antigenic variation, host antibody production and new approach to control epidemics. *Virol J.* el 13 de marzo de 2009;6:30.
7. World Health Organization. *State of the Art of Vaccine Research and Development.* Geneva: World Health Organization; 2005.
8. de Francisco Shapovalova N, Donadel M, Jit M, Hutubessy R. A systematic review of the social and economic burden of influenza in low- and middle-income countries. *Vaccine.* el 27 de noviembre de 2015;33(48):6537–44.
9. Dong G, Peng C, Luo J, Wang C, Han L, Wu B, et al. Adamantane-resistant influenza A viruses in the world (1902-2013): frequency and distribution of M2 gene mutations. *PloS One.* 2015;10(3):e0119115.
10. Ebell MH, Afonso A. A Systematic Review of Clinical Decision Rules for the Diagnosis of Influenza. *Ann Fam Med.* enero de 2011;9(1):69–77.
11. Nguyen-Van-Tam JS, Venkatesan S, Muthuri SG, Myles PR. Neuraminidase inhibitors: who, when, where? *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* marzo de 2015;21(3):222–5.
12. Kmietowicz Z. WHO downgrades oseltamivir on drugs list after reviewing evidence. *BMJ.* 2017;357:j2841.
13. Aramburu A, Gutierrez E. *Eficacia y seguridad de oseltamivir para el tratamiento de influenza.* Lima, Perú: Instituto Nacional de Salud; 2017.
14. Lehnert R, Pletz M, Reuss A, Schaberg T. Antiviral Medications in Seasonal and Pandemic Influenza. *Dtsch Arzteblatt Int.* el 25 de noviembre de 2016;113(47):799–807.
15. Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, et al. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol Assess Winch Engl.* mayo de 2016;20(42):1–242.

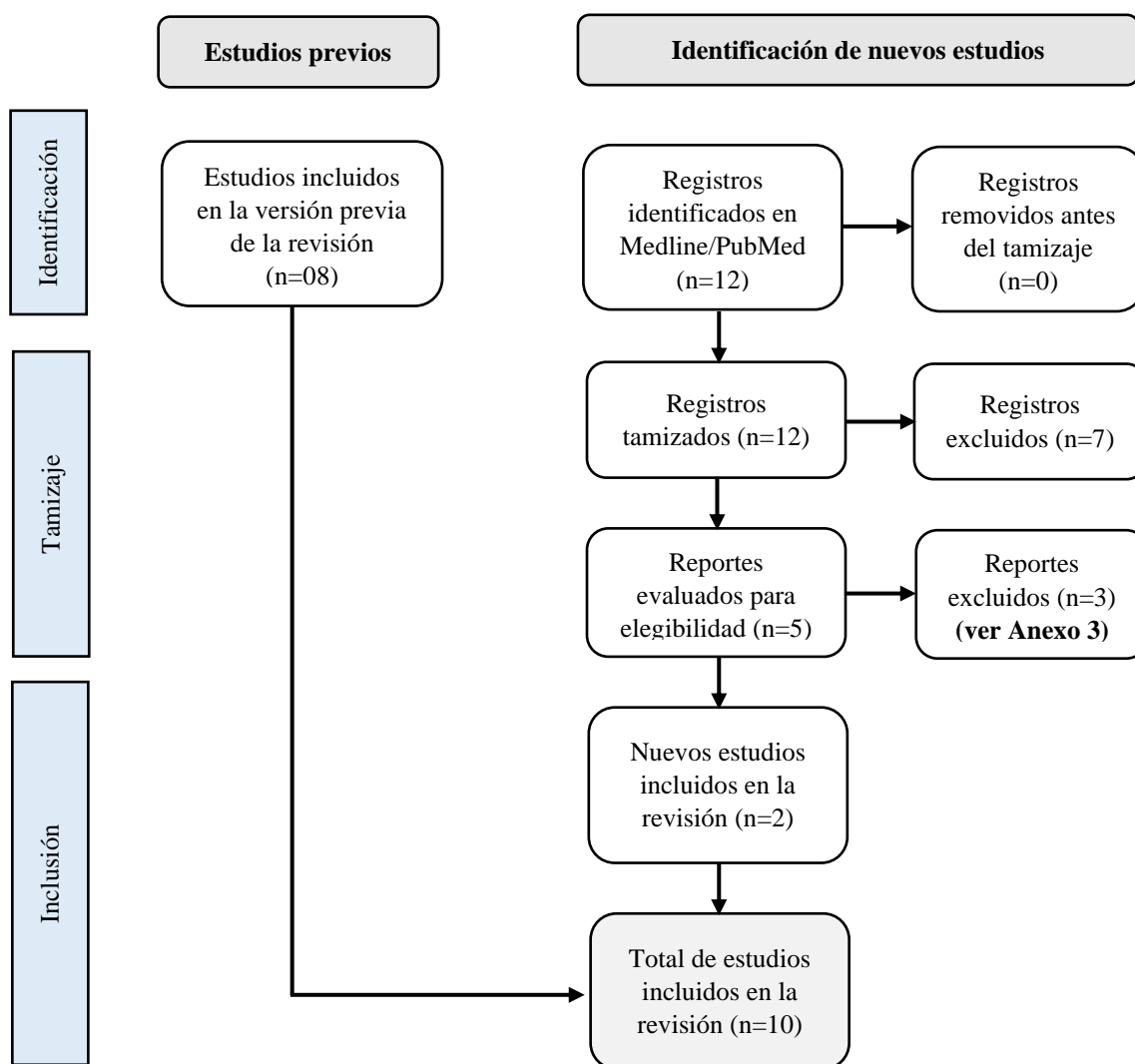
16. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Lond Engl.* el 2 de mayo de 2015;385(9979):1729–37.
17. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ.* el 9 de abril de 2014;348:g2545.
18. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* el 10 de abril de 2014;(4):CD008965.
19. Michiels B, Van Puyenbroeck K, Verhoeven V, Vermeire E, Coenen S. The value of neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of seasonal influenza: a systematic review of systematic reviews. *PloS One.* 2013;8(4):e60348.
20. Ebell MH, Call M, Shinholser J. Effectiveness of oseltamivir in adults: a meta-analysis of published and unpublished clinical trials. *Fam Pract.* abril de 2013;30(2):125–33.
21. Qiu S, Shen Y, Pan H, Wang J, Zhang Q. Effectiveness and safety of oseltamivir for treating influenza: an updated meta-analysis of clinical trials. *Infect Dis Lond Engl.* 2015;47(11):808–19.
22. Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T, Brooks WA, Whitley RJ, Monto AS. Efficacy and Safety of Oseltamivir in Children: Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2018;66(10):1492–500.
23. Kuo Y-C, Lai C-C, Wang Y-H, Chen C-H, Wang C-Y. Clinical efficacy and safety of baloxavir marboxil in the treatment of influenza: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi.* 2021;S1684-1182(21)00092-X.
24. Tejada S, Jansson M, Solé-Lleonart C, Rello J. Neuraminidase inhibitors are effective and safe in reducing influenza complications: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med.* 2021;86:54–65.
25. Beard KR, Brendish NJ, Clark TW. Treatment of influenza with neuraminidase inhibitors. *Curr Opin Infect Dis.* 2018;31(6):514–9.
26. Doll MK, Winters N, Boikos C, Kraicer-Melamed H, Gore G, Quach C. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors for influenza treatment, prophylaxis, and outbreak control: a systematic review of systematic reviews and/or meta-analyses. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(11):2990–3007.

ANEXO 1. Estrategia de búsqueda

Medline (Pubmed)

Búsqueda	Consulta	Ítems
#1	(Influenza, Human [mh] OR Influenza, Human [tiab] OR Human Influenzas [tiab] OR Influenzas, Human [tiab] OR Influenza [tiab] OR Influenzas [tiab] OR Human Flu [tiab] OR Flu, Human [tiab] OR Human Influenza [tiab] OR Influenza in Humans [tiab] OR Influenza in Human [tiab] OR Grippe [tiab])	114185
#2	(Influenza A virus [mh] OR Influenza A virus [tiab] OR Influenza A viruses [tiab] OR Influenza Viruses Type A [tiab] OR Orthomyxovirus Type A [tiab] OR Orthomyxovirus Type A, Porcine [tiab] OR Myxovirus influenzae-A suis [tiab] OR Myxovirus influenzae A suis [tiab] OR Orthomyxovirus Type A, Human [tiab] OR Myxovirus influenzae-A hominis [tiab] OR Myxovirus influenzae A hominis [tiab] OR Orthomyxovirus Type A, Avian [tiab] OR Pestis galli Myxovirus [tiab] OR Myxovirus, Pestis galli [tiab] OR Myxoviruses, Pestis galli [tiab] OR Pestis galli Myxoviruses [tiab] OR Avian Orthomyxovirus Type A [tiab] OR Fowl Plague Virus [tiab] OR Fowl Plague Viruses [tiab] OR Plague Virus, Fowl [tiab] OR Plague Viruses, Fowl [tiab] OR Virus, Fowl Plague [tiab] OR Viruses, Fowl Plague [tiab] OR Myxovirus pestis galli [tiab])	49441
#3	(Influenza B virus [mh] OR Influenza B virus [tiab] OR Influenza B viruses [tiab] OR Orthomyxoviruses Type B [tiab] OR Influenza Viruses Type B [tiab])	5401
#4	#1 OR #2 OR #3	115667
#5	therapy [Subheading] OR therapy [tiab] OR treatment [tiab]	10003918
#6	oseltamivir [mh] OR oseltamivir [tiab] OR GS 4104 [tiab] OR GS4104 [tiab] OR GS-4104 [tiab] OR Tamiflu [tiab] OR GS 4071 [tiab] OR GS4071 [tiab] OR GS-4071 [tiab]	4817
#7	oseltamivir carboxylate [Supplementary Concept]	104
#8	#6 OR #7	4817
#9	(Zanamivir [mh] OR Zanamivir [tiab] OR 2,3-Didehydro-2,4-Dideoxy-4-Guanidiny-N-Acetylneuraminic Acid [tiab] OR 4-Guanidino-2,4-Dideoxy-2,3-Didehydro-N-Acetylneuraminic Acid [tiab] OR 4-Guanidino-Neu5Ac2en [tiab] OR 4 Guanidino Neu5Ac2en [tiab] OR 2,3-Didehydro-2,4-Dideoxy-4-Guanidino-N-Acetyl-D-Neuraminic Acid [tiab] OR 4-Guanidino-2-Deoxy-2,3-Didehydro-N-Acetylneuraminic Acid [tiab] OR 4 Guanidino 2 Deoxy 2,3 Didehydro N Acetylneuraminic Acid [tiab] OR Acid, 4-Guanidino-2-Deoxy-2,3-Didehydro-N-Acetylneuraminic [tiab] OR Relenza [tiab] OR Zanamivir GlaxoSmithKline Brand [tiab] OR Zanamivir Biota Brand [tiab] OR GG 167 [tiab] OR GG167 [tiab] OR GG-167 [tiab])	1644
#10	(peramivir [Supplementary Concept] OR peramivir [tiab] OR 3-(1'-acetyl-amino-2'-ethyl)butyl-4-((aminoimino)methyl)amino-2-hydroxycyclopentane-1-carboxylic acid [tiab] OR BCX 1812 [tiab] OR BCX1812 [tiab] OR BCX-1812 [tiab] OR RWJ 270201 [tiab] OR RWJ270201 [tiab] OR RWJ-270201 [tiab] OR Rapivab [tiab])	48
#11	placebos [mh] OR placebo [tiab] OR baloxavir [Supplementary Concept] OR baloxavir [ti]	242870
#12	#4 AND #5 AND #8 AND (#9 OR #10 OR #11)	1010
#13	#12 AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Meta-Analysis[ti] OR systematic[sb] OR systematic[ti])	56
#14	#13 AND (english [lang] OR spanish [lang])	53
#15	#14 AND ("2017/09/25"[PDat] : "2021/07/25"[PDat])	12

ANEXO 2. Flujograma de selección de estudios



ANEXO 3. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo

Artículo excluido	Motivo
Tejada <i>et al.</i> (24)	No disponible a texto completo
Beard <i>et al.</i> (25)	No es una revisión sistemática
Doll <i>et al.</i> (26)	Análisis combinado de inhibidores de neuraminidasa

ANEXO 4. Resumen de los hallazgos

Oseltamivir versus placebo

1. Duración de síntomas

	Autor y referencia	N° estudios	N°	Estimador de efecto	Valor (IC 95%) ^(a)
Adultos	Diagnóstico confirmado de influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14)	6	1182	DM	-0.92 días (-1.55 a -0.29)
	Dobson <i>et al.</i> (16)	9	2860	DM	-25.2 horas (-36.2 a -16.0)
	Ebell <i>et al.</i> (20)	7	4232	DM	-20.69 horas (-28.05 a -13.33)
	Qiu <i>et al.</i> (21)	4	4173	DM	-20.92 horas (-39.14 a -2.69)
	Síntomas similares a influenza				
	Heneghan <i>et al.</i> (15)	8	3954	DM	-16.8 horas (-8.4 a -25.1)
	Dobson <i>et al.</i> (16)	9	4264	DM	-17.8 horas (-27.1 a -9.3)
	Jefferson <i>et al.</i> (17,18)	8	2208	DM	-16.8 horas (-25.1 a -8.42)
	Michiels <i>et al.</i> (19)	5	3713	DM	-21.3 horas (-29.59 a -12.98)
Qiu <i>et al.</i> (21)	2	283	DM	-18.87 horas (-25.40 a -12.34)	
Niños	Diagnóstico confirmado de influenza				
	Malosh <i>et al.</i> (22)	5	1598	DM	-17.6 horas (-34.5 a -0.7)
	Síntomas similares a influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14)	2	631	DM	-1.22 días (-1.86 a -0.49)
	Jefferson <i>et al.</i> (17,18)	1	331	DM	-29.4 horas (-47.0 a -11.8)
Michiels <i>et al.</i> (19)	2	1029	DM	-21.05 horas (-33.81 a -8.29)	
Ancianos	Diagnóstico confirmado de influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14)	1	477	DM	-1.00 días (-2.83 a 0.83)
	Síntomas similares a influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14)	4	1410	DM	-0.42 días (-1.87 a 1.04)
Michiels <i>et al.</i> (19)	2	1029	DM	-10.0 horas (-45.05 a 25.05)	
Alto riesgo	Diagnóstico confirmado de influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14)	3	907	DM	-0.59 días (-1.51 a 0.34)
	Dobson <i>et al.</i> (16) (b)	NR	795	DM	-11.2 horas (-37.5 a 18.2)
	Dobson <i>et al.</i> (16) (c)	NR	1090	DM	-18.1 horas (-39.7 a 5.1)
	Síntomas similares a influenza				
Michiels <i>et al.</i> (19)	2	1472	DM	-17.84 horas (-36.20 a 0.52)	

DM: diferencia de medias; NR: no reportado

(a) Cifras resaltadas en negritas indican diferencias estadísticamente significativas.

(b) ≥65 años/enfermedad crónica/enfermedad pulmonar obstructiva crónica

(c) ≥50 años/enfermedad crónica/enfermedad pulmonar obstructiva crónica

2. Duración de la fiebre

	Autor y referencia	Nº estudios	Nº	Estimador de efecto	Valor (IC 95%)(a)
Adultos	Diagnóstico confirmado de influenza				
	Qiu <i>et al.</i> (21)	5	515	DM	-16.82 horas (-33.24 a -0.47)
	Síntomas similares a influenza				
	Qiu <i>et al.</i> (21)	2	1223	DM	-27.08 horas (-32.70 a -21.46)

DM: diferencia de medias

(a) Cifras resaltadas en negritas indican diferencias estadísticamente significativas.

3. Tiempo para volver a las actividades normales

	Autor y referencia	Nº estudios	Nº	Estimador de efecto	Valor (IC 95%)(a)
Adultos	Síntomas similares a influenza				
	Michiels <i>et al.</i> (19)	3	951	DM	-31.94 horas (-46.95 a -16.93)
Niños	Síntomas similares a influenza				
	Michiels <i>et al.</i> (19)	1	695	DM	-30.08 horas (-43.35 a -16.81)
Ancianos	Síntomas similares a influenza				
	Michiels <i>et al.</i> (19)	3	734	DM	-98.07 horas (-170.98 a -25.16)
Alto riesgo	Síntomas similares a influenza				
	Michiels <i>et al.</i> (19)	2	1472	DM	-58.84 horas (-116.58 a -1.11)

DM: diferencia de medias

(a) Cifras resaltadas en negritas indican diferencias estadísticamente significativas.

4. Riesgo de cualquier complicación

	Autor y referencia	Nº estudios	Nº	Estimador de efecto	Valor (IC 95%)(a)
Adultos	Diagnóstico confirmado de influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14)	3	564	OR	0.75 (0.41 a 1.37)
	Qiu <i>et al.</i> (21)	3	220	RR	0.28 (0.10 a 0.80)
	Síntomas similares a influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14)	1	419	OR	0.61 (0.30 a 1.10)
	Heneghan <i>et al.</i> (15) Jefferson <i>et al.</i> (17)	8	4452	OR	0.55 (0.33 a 0.90)
	Michiels <i>et al.</i> (19)	1	419	OR	0.61 (0.32 a 1.13)
	Qiu <i>et al.</i> (21)	2	1223	RR	0.72 (0.41, 1.27)

OR: odds ratio; RR: riesgo relativo

(a) Cifras resaltadas en negritas indican diferencias estadísticamente significativas.

5. Riesgo de neumonía

	Autor y referencia	Nº estudios	Nº	Estimador de efecto	Valor (IC 95%) ^(a)
Adultos	Diagnóstico confirmado de influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14)	3	610	OR	0.33 (0.05 a 2.14)
	Ebell <i>et al.</i> (20)	6	NR	DR	-0.9 (-1.7 a -0.1)
	Qiu <i>et al.</i> (21)	2	98356	RR	0.73 (0.33 a 1.59)
	Síntomas similares a influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14) Michiels <i>et al.</i> (19)	2	784	OR	0.33 (0.03 a 3.16)
	Jefferson <i>et al.</i> (17,18)	8	4452	RR	0.55 (0.33 a 0.90)
	Ebell <i>et al.</i> (20)	4	NR	DR	-0.60 (-1.70 a 0.40)
	Qiu <i>et al.</i> (21)	2	4758	RR	0.37 (0.20 a 0.68)
Niños	Síntomas similares a influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14)	2	1029	OR	0.58 (0.26 a 1.28)
	Heneghan <i>et al.</i> (15) Jefferson <i>et al.</i> (17,18)	3	1359	OR	1.06 (0.62 a 1.83)
	Michiels <i>et al.</i> (19)	2	1029	OR	0.58 (0.26 a 1.28)
Alto riesgo	Diagnóstico confirmado de influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14)	2	728	OR	0.99 (0.36 a 2.27)
	Síntomas similares a influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14) Michiels <i>et al.</i> (19)	1	334	OR	0.48 (0.04 a 5.34)

DR: diferencia de riesgos; NR: no reportado; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo

(a) Cifras resaltadas en negritas indican diferencias estadísticamente significativas.

6. Riesgo de sinusitis

	Autor y referencia	Nº estudios	Nº	Estimador de efecto	Valor (IC 95%)
Adultos	Síntomas similares a influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14) Jefferson <i>et al.</i> (17,18)	8	4452	RR	1.03 (0.76 a 1.40)

RR: riesgo relativo

7. Riesgo de bronquitis

	Autor y referencia	Nº estudios	Nº	Estimador de efecto	Valor (IC 95%)
Adultos	Diagnóstico confirmado de influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14)	2	572	OR	0.94 (0.39 a 2.24)
	Síntomas similares a influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14) Jefferson <i>et al.</i> (17,18)	8	4752	RR	0.75 (0.56 a 1.01)
Niños	Síntomas similares a influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14) Michiels <i>et al.</i> (19)	1	334	OR	4.94 (0.57 a 42.74)
	Heneghan <i>et al.</i> (15) Jefferson <i>et al.</i> (17,18)	3	1359	RR	0.65 (0.27 a 1.55)
Alto riesgo	Síntomas similares a influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14) Michiels <i>et al.</i> (19)	1	334	OR	4.94 (0.57 a 42.7)

OR: odds ratio; RR: riesgo relativo

8. Riesgo de complicaciones del tracto respiratorio bajo

	Autor y referencia	Nº estudios	Nº participantes	Estimador de efecto	Valor (IC 95%) ^(a)
Adultos	Diagnóstico confirmado de influenza				
	Dobson <i>et al.</i> (16)	9	2807	RR	0.56 (0.42 a 0.75)
	Síntomas similares a influenza				
	Dobson <i>et al.</i> (16)	9	4202	RR	0.62 (0.49 a 0.79)
Niños	Diagnóstico confirmado de influenza				
	Malosh <i>et al.</i> (22)	5	1598	RR	0.75 (0.37 a 1.52)

RR: riesgo relativo

(a) Cifras resaltadas en negritas indican diferencias estadísticamente significativas.

9. Riesgo de exacerbación del asma

	Autor y referencia	Nº estudios	Nº participantes	Estimador de efecto	Valor (IC 95%)
Niños	Síntomas similares a influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14) Michiels <i>et al.</i> (19)	1	177	DR	-0.05 (-0.15 a 0.05)

DR: diferencia de riesgo

10. Riesgo de otitis media

	Autor y referencia	N° estudios	N°	Estimador de efecto	Valor (IC 95%) ^(a)
Adultos	Diagnóstico confirmado de influenza				
	Qiu <i>et al.</i> (21)	1	73502	RR	0.78 (0.65 a 0.93)
	Síntomas similares a influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14) Jefferson <i>et al.</i> (17,18)	6	4368	RR	1.11 (0.57 a 2.15)
	Qiu <i>et al.</i> (21)	2	1241	RR	0.68 (0.11 a 4.34)
Niños	Diagnóstico confirmado de influenza				
	Malosh <i>et al.</i> (22)	3	1359	RR	0.66 (0.47 a 0.95)
	Síntomas similares a influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14) Heneghan <i>et al.</i> (15) Jefferson <i>et al.</i> (17,18)	3	1359	RR	0.80 (0.62 a 1.02)
	Michiels <i>et al.</i> (19)	1	334	DR	-0.01 (-0.05 a 0.03)
Alto riesgo	Síntomas similares a influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14) Michiels <i>et al.</i> (19)	1	334	OR	4.94 (0.57 a 42.7)

OR: odds ratio; RR: riesgo relativo; DR: diferencia de riesgos

(a) Cifras resaltadas en negritas indican diferencias estadísticamente significativas.

11. Riesgo de sepsis, complicaciones respiratorias o deshidratación

	Autor y referencia	N° estudios	N°	Estimador de efecto	Valor (IC 95%)
Adultos	Síntomas similares a influenza				
	Ebell <i>et al.</i> (20)	6	NR	DR	0.0 (-0.5 a 0.4)

DR: diferencia de riesgos; NR: no reportado

12. Riesgo de náuseas

	Autor y referencia	N° estudios	N°	Estimador de efecto	Valor (IC 95%) ^(a)
Adultos	Diagnóstico confirmado de influenza				
	Dobson <i>et al.</i> (16)	NR	2889	RR	1.60 (1.24 a 2.07)
	Síntomas similares a influenza				
	Dobson <i>et al.</i> (16)	NR	4318	RR	1.60 (1.29 a 1.99)
	Jefferson <i>et al.</i> (17,18)	8	4452	RR	1.57 (1.14 a 2.15)
Niños	Diagnóstico confirmado de influenza				
	Malosh <i>et al.</i> (22)	5	2152	RR	1.10 (0.45 a 2.71)

RR: riesgo relativo

(a) Cifras resaltadas en negritas indican diferencias estadísticamente significativas.

13. Riesgo de complicaciones que requieren uso de antibióticos

	Autor y referencia	N° estudios	N°	Estimador de efecto	Valor (IC 95%) ^(a)
Adultos	Diagnóstico confirmado de influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14)	3	845	OR	0.52 (0.27 a 1.00)
	Ebell <i>et al.</i> (20)	6	NR	DR	-2.8 (-4.9 a -0.6)
	Qiu <i>et al.</i> (21)	5	25327	RR	0.62 (0.46 a 0.83)
	Síntomas similares a influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14) Michiels <i>et al.</i> (19)	2	1652	OR	0.37 (0.29 a 0.48)
	Qiu <i>et al.</i> (21)	3	2417	RR	0.48 (0.30 a 0.77)
Dobson <i>et al.</i> (16)	9	2807	RR	0.56 (0.42 a 0.75)	
Niños	Síntomas similares a influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14) Michiels <i>et al.</i> (19)	1	695	OR	0.96 (0.46 a 1.99)
Alto riesgo	Diagnóstico confirmado de influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14)	4	878	OR	0.57 (0.33 a 0.98)
	Síntomas similares a influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14) Michiels <i>et al.</i> (19)	1	334	OR	0.96 (0.46 a 1.99)

OR: odds ratio; RR: riesgo relativo; DR: diferencia de riesgos

(a) Cifras resaltadas en negritas indican diferencias estadísticamente significativas.

14. Riesgo de tos

	Autor y referencia	N° estudios	N°	Estimador de efecto	Valor (IC 95%) ^(a)
Adultos	Síntomas similares a influenza				
	Jefferson <i>et al.</i> (18)	6	3943	RR	0.63 (0.41 a 0.96)

RR: riesgo relativo

(a) Cifras resaltadas en negritas indican diferencias estadísticamente significativas.

15. Riesgo de dolor abdominal

	Autor y referencia	N° estudios	N°	Estimador de efecto	Valor (IC 95%)
Adultos	Síntomas similares a influenza				
	Jefferson <i>et al.</i> (18)	6	4368	RR	1.00 (0.64 a 1.55)

RR: riesgo relativo

16. Riesgo de hospitalización

	Autor y referencia	N° estudios	N°	Estimador de efecto	Valor (IC 95%) ^(a)
Adultos	Diagnóstico confirmado de influenza				
	Dobson <i>et al.</i> (16)	6	2374	RR	0.37 (0.17 a 0.81)
	Síntomas similares a influenza				
	Heneghan <i>et al.</i> (15) Ebell <i>et al.</i> (20)	7	4270	RR	0.61 (0.36 a 1.03)
	Dobson <i>et al.</i> (16) Jefferson <i>et al.</i> (17)	8	4394	RR	0.92 (0.57 a 1.50)
	Jefferson <i>et al.</i> (18)	7	2071	OR	0.97 (0.33 a 2.90)
	Michiels <i>et al.</i> (19)	3	NR	DR	0.1 (-0.5 a 0.6)
Niños	Síntomas similares a influenza				
	Heneghan <i>et al.</i> (15) Jefferson <i>et al.</i> (17,18)	3	1359	RR	1.92 (0.7 a 5.23)
	Michiels <i>et al.</i> (19)	1	695	OR	0.20 (0.01 a 4.24)
Alto riesgo	Síntomas similares a influenza				
	Michiels <i>et al.</i> (19)	1	329	OR	0.33 (0.01 a 8.14)

DR: diferencia de riesgos; NR: no reportado; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo

(a) Cifras resaltadas en negritas indican diferencias estadísticamente significativas.

17. Riesgo de mareos

	Autor y referencia	N° estudios	N°	Estimador de efecto	Valor (IC 95%)
Adultos	Síntomas similares a influenza				
	Jefferson <i>et al.</i> (18)	8	4452	RR	0.77 (0.51 a 1.18)

RR: riesgo relativo

18. Riesgo de dolor de cabeza

	Autor y referencia	N° estudios	N°	Estimador de efecto	Valor (IC 95%)
Adultos	Síntomas similares a influenza				
	Jefferson <i>et al.</i> (18)	8	4452	RR	1.17 (0.72 a 1.90)

RR: riesgo relativo

19. Riesgo de diarrea

	Autor y referencia	N° estudios	N°	Estimador de efecto	Valor (IC 95%) ^(a)
Adultos	Síntomas similares a influenza				
	Heneghan <i>et al.</i> (15) Jefferson <i>et al.</i> (17,18)	8	4452	RR	0.67 (0.46 a 0.98)
	Dobson <i>et al.</i> (16)	NR	4318	RR	0.75 (0.60 a 0.95)
	Michiels <i>et al.</i> (19)	9	5651	OR	0.72 (0.53 a 0.97)
Niños	Diagnóstico confirmado de influenza				
	Malosh <i>et al.</i> (22)	4	2232	RR	0.89 (0.74–1.08)
	Síntomas similares a influenza				
	Heneghan <i>et al.</i> (15) Jefferson <i>et al.</i> (17)	3	1358	RR	0.87 (0.58 a 1.28)
	Jefferson <i>et al.</i> (18)	2	737	RR	0.52 (0.15 a 1.75)

OR: odds ratio; RR: riesgo relativo

(a) Cifras resaltadas en negritas indican diferencias estadísticamente significativas.

20. Riesgo de eventos cardiacos

	Autor y referencia	N° estudios	N°	Estimador de efecto	Valor (IC 95%) ^(a)
Adultos	Síntomas similares a influenza				
	Dobson <i>et al.</i> (16)	NR	4318	RR	0.49 (0.25 a 0.98)
	Jefferson <i>et al.</i> (17,18)	6	3943	RR	0.49 (0.25 a 0.97)

NR: no reportado; RR: riesgo relativo

(a) Cifras resaltadas en negritas indican diferencias estadísticamente significativas.

21. Riesgo de infecciones e infestaciones

	Autor y referencia	N° estudios	N°	Estimador de efecto	Valor (IC 95%)
Adultos	Síntomas similares a influenza				
	Dobson <i>et al.</i> (16)	n.d.	4318	RR	0.84 (0.70 a 1.00)
	Jefferson <i>et al.</i> (18)	8	4452	RR	0.85 (0.71 a 1.01)

RR: riesgo relativo

22. Riesgo de desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino

	Autor y referencia	N° estudios	N°	Estimador de efecto	Valor (IC 95%) ^(a)
Adultos	Síntomas similares a influenza				
	Dobson <i>et al.</i> (16)	n.d.	4318	RR	0.74 (0.60 a 0.93)

RR: riesgo relativo

(a) Cifras resaltadas en negritas indican diferencias estadísticamente significativas.

23. Riesgo de cualquier evento adverso

	Autor y referencia	N° estudios	N°	Estimador de efecto	Valor (IC 95%)
Adultos	Diagnóstico confirmado de influenza				
	Qiu <i>et al.</i> (21)	3	4635	RR	1.01 (0.94 a 1.08)
	Síntomas similares a influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14) Michiels <i>et al.</i> (19)	4	1623	OR	0.81 (0.59 a 1.12)
	Dobson <i>et al.</i> (16)	NR	4318	RR	0.97 (0.91 a 1.04)
	Qiu <i>et al.</i> (21)	3	2415	RR	1.12 (0.72 a 1.76)
Niños	Síntomas similares a influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14) Michiels <i>et al.</i> (19)	1	334	OR	0.91 (0.59 a 1.40)
Alto riesgo	Síntomas similares a influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14) Michiels <i>et al.</i> (19)	2	452	RR	0.96 (0.63 a 1.46)

NR: no reportado; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo

24. Riesgo de eventos adversos relacionados con el medicamento

	Autor y referencia	N° estudios	N°	Estimador de efecto	Valor (IC 95%)
Adultos	Síntomas similares a influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14) Michiels <i>et al.</i> (19)	2	509	OR	1.45 (0.83 a 2.53)

OR: odds ratio

25. Riesgo de eventos adversos serios

	Autor y referencia	N° estudios	N°	Estimador de efecto	Valor (IC 95%)
Adultos	Síntomas similares a influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14) Michiels <i>et al.</i> (19)	3	985	OR	0.32 (0.03 a 1.17)
	Dobson <i>et al.</i> (16)	NR	4318	RR	0.79 (0.43 a 1.47)
	Jefferson <i>et al.</i> (17)	6	3675	RR	0.91 (0.40 a 2.06)
	Jefferson <i>et al.</i> (18)	7	4394	RR	0.96 (0.51 a 1.80)
Niños	Diagnóstico confirmado de influenza				
	Malosh <i>et al.</i> (22)	2	1029	RR	1.98 (0.59 a 6.52)
	Síntomas similares a influenza				
	Lehnert <i>et al.</i> (14)	2	1029	RR	1.97 (0.59 a 6.56)
	Jefferson <i>et al.</i> (17)	3	1359	RR	1.98 (0.58 a 6.72)

OR: odds ratio; RR: riesgo relativo

26. Riesgo de discontinuación del tratamiento por eventos adversos

	Autor y referencia	N° estudios	N°	Estimador de efecto	Valor (IC 95%)
Adultos	Síntomas similares a influenza				
	Jefferson <i>et al.</i> (18)	8	4452	RR	0.91 (0.56 a 1.48)
Niños	Síntomas similares a influenza				
	Jefferson <i>et al.</i> (18)	2	1029	RR	0.99 (0.33 a 3.01)

RR: riesgo relativo

27. Riesgo de vómitos

	Autor y referencia	N° estudios	N°	Estimador de efecto	Valor (IC 95%) ^(a)
Adultos	Diagnóstico confirmado de influenza				
	Dobson <i>et al.</i> (16)	NR	2889	RR	3.00 (2.11 a 4.26)
	Síntomas similares a influenza				
	Heneghan <i>et al.</i> (15) Jefferson <i>et al.</i> (17,18)	8	4452	RR	2.43 (1.75 a 3.38)
	Dobson <i>et al.</i> (16)	NR	4318	RR	2.43 (1.83 a 3.23)
Niños	Diagnóstico confirmado de influenza				
	Malosh <i>et al.</i> (22)	5	2558	RR	1.63 (1.30–2.04)
	Síntomas similares a influenza				
	Heneghan <i>et al.</i> (15) Jefferson <i>et al.</i> (17)	3	1358	RR	1.7 (1.23 a 2.35)
	Michiels <i>et al.</i> (19)	3	1435	DR	0.06 (0.03 a 0.10)

DR: diferencia de riesgo; NR: no reportado; RR: riesgo relativo

(a) Cifras resaltadas en negritas indican diferencias estadísticamente significativas.

28. Riesgo de desórdenes neurológicos

	Autor y referencia	N° estudios	N°	Estimador de efecto	Valor (IC 95%)
Adultos	Diagnóstico confirmado de influenza				
	Dobson <i>et al.</i> (16)	NR	2889	RR	0.95 (0.70 a 1.29)
	Síntomas similares a influenza				
	Dobson <i>et al.</i> (16)	NR	4318	RR	1.00 (0.76 a 1.30)
	Jefferson <i>et al.</i> (18)	8	4452	RR	1.05 (0.80 a 1.38)

NR: no reportado; RR: riesgo relativo

29. Riesgo de desórdenes psiquiátricos

	Autor y referencia	N° estudios	N°	Estimador de efecto	Valor (IC 95%)
Adultos	Diagnóstico confirmado de influenza				
	Dobson <i>et al.</i> (16)	NR	2889	RR	0.81 (0.31 a 2.08)
	Síntomas similares a influenza				
	Jefferson <i>et al.</i> (17,18)	7	4426	RR	0.93 (0.43 a 2.03)

NR: no reportado; RR: riesgo relativo;

Oseltamivir versus baloxavir marboxil

	Autor y referencia	N° estudios	N°	Estimador de efecto	Valor (IC 95%) ^(a)
Adultos	Duración de los síntomas				
	Kuo <i>et al.</i> (23)	3	1648	DM	-1.29 (-6.80 a 4.21)
	Duración de la fiebre				
	Kuo <i>et al.</i> (23)	3	1629	DM	-0.64 (-3.13 a 1.86)
	Tiempo para retornar a las actividades normales				
	Kuo <i>et al.</i> (23)	3	1305	DM	-0.42 (-8.39 a 7.54)
	Riesgo de complicaciones relacionadas con la influenza				
	Kuo <i>et al.</i> (23)	3	1614	OR	0.93 (0.47 a 1.86)
	Riesgo de eventos adversos				
	Kuo <i>et al.</i> (23)	3	2747	OR	0.82 (0.69 a 0.98)
	Riesgo de eventos adversos serios				
Kuo <i>et al.</i> (23)	3	2747	OR	0.95 (0.19 a 4.66)	

DM: diferencia de medias; OR: odds ratio

(a) Cifras resaltadas en negritas indican diferencias estadísticamente significativas.