

Eficacia de los antivirales en el tratamiento de la gripe

JAVIER PÉREZ-FRÍAS^{a,b} Y ANA CORDÓN^b

^aDepartamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. Málaga.

^bHospital Regional Universitario Carlos Haya (Materno-Infantil). Málaga. España.
fperezf@airtel.net ; cordonana@eresmas.com

Matheson NJ, Symmonds-Abrahams M, Sheikh A, Shepherd S, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. Cochrane Database Syst Rev 2003;(3):CD002744.

Tipo de artículo: Revisión sistemática y metaanálisis.

Objetivos: Eficacia, seguridad y tolerabilidad de los inhibidores de la neuraminidasa en el tratamiento y profilaxis de la gripe en niños.

Estrategia de búsqueda: Revisión del Cochrane Acute Respiratory Infections Group Specialised Trials Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, y el GlaxoSmithKline Clinical Trials Register, hasta diciembre de 2002.

Criterios de selección: Ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego que comparasen los inhibidores de la neuraminidasa con placebo u otros fármacos antivirales en niños menores de 12 años.

Recogida y análisis de datos: Cuatro revisores aplicaron los criterios de inclusión a los estudios elegidos y aseguraron la calidad del ensayo y la fiabilidad de los datos. Estos últimos se analizaron separadamente para oseltamivir y zanamivir.

Resultados: Identificaron 3 ensayos clínicos aleatorizados con datos de 1.500 niños con diagnóstico clínico de gripe (*clinical case definition*), de los cuales en 798 se confirmó por tests de laboratorio. Dos estudios analizaban el oseltamivir (en niños sanos y en niños con asma) y el otro, el zanamivir (en niños sanos). La calidad de los ensayos se consideró buena. El oseltamivir redujo la duración media de la enfermedad en un 26% (36 h) en niños previamente sanos con diagnóstico confirmado de gripe por el laboratorio ($p < 0,0001$) y en un 17% (21 h) si se considera la población por intención de tratar ($p = 0,0002$). El zanamivir redujo la duración media de la enfermedad en un 24% (1,25 días) en niños previamente sanos con diagnóstico confirmado de gripe por el laboratorio ($p < 0,001$) y en un 10% (0,5 días) si se considera la población por intención de tratar ($p = 0,011$). Ambos fármacos redujeron significativamente el tiempo de retorno a la actividad normal. Sólo el oseltamivir produjo una reducción significativa en las complicaciones (especialmente otitis media), con tendencia a pro-

ducir el mismo beneficio con zanamivir. La reducción en el tiempo de la enfermedad en niños con riesgo (asma) tratados con oseltamivir no fue significativa. No existen datos del uso de zanamivir en niños con riesgo (asma). Se encontraron 3 ensayos con inhibidores de la neuraminidasa para la prevención de la gripe en familias (incluidos niños), pero sus promotores no permitieron dar a conocer los resultados para la población pediátrica y, por tanto, no se incluyen en la revisión. En cuanto a los efectos adversos, el zanamivir no fue peor que placebo y no se encontraron datos de inducción de broncospasmo en niños. Fueron más comunes los vómitos en niños tratados con oseltamivir que con placebo ($p = 0,008$), pero las retiradas del estudio fueron similares (< 2%).

Conclusiones: Los inhibidores de la neuraminidasa fueron efectivos en acortar la duración de la enfermedad y en la disminución del tiempo para recuperar la actividad normal en niños previamente sanos con diagnóstico de gripe clínico o de laboratorio. El oseltamivir fue efectivo en la reducción de complicaciones secundarias de la gripe. La eficacia en niños de riesgo no se ha demostrado. Ambos fármacos son seguros, pero el oseltamivir puede causar vómitos.

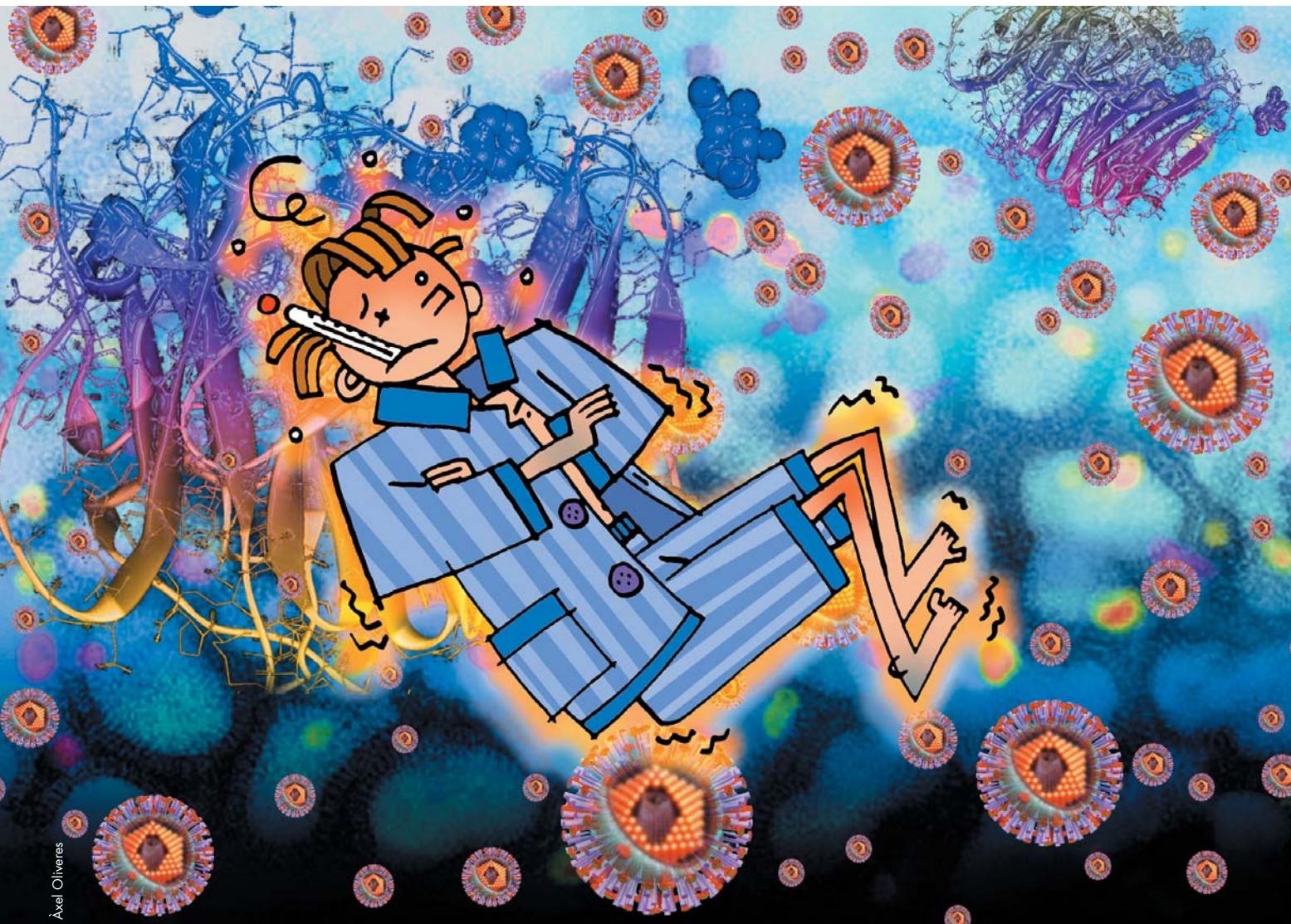
Puntos clave

● Los inhibidores de la neuraminidasa son efectivos a la hora de acortar la duración de la enfermedad y disminuir el tiempo para recuperar la actividad normal en niños previamente sanos con diagnóstico de gripe.

● No se ha probado la eficacia en niños de riesgo de ninguno de los fármacos antivirales contra la gripe.

● La evidencia es limitada para el tratamiento de ciertos grupos de población y para la prevención.

● No existen, hasta el momento, datos de su uso en niños menores de 1 año de edad.



Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003;326:1-7.

Tipo de artículo: Revisión sistemática y metaanálisis.

Objetivo: Revisar la eficacia clínica del oseltamivir y zanamivir para el tratamiento y la prevención de la gripe A y B.

Diseño: Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados.

Estrategia de búsqueda: Estudios publicados obtenidos de bases computarizadas de datos bibliográficos; se obtuvieron datos supplementarios de casas comerciales productoras de medicamentos.

Criterios de selección: Ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego publicados en inglés antes del 31 de diciembre de 2001 que evaluarán el tratamiento y la prevención de la gripe naturalmente adquirida con zanamivir u oseltamivir, con la formulación y dosis habituales aprobadas para su uso.

Recogida y análisis de datos: El principal punto de relevancia a considerar fue el tiempo medio de desaparición de los síntomas

(ensayos clínicos de tratamiento) y el número de episodios de gripe evitados (ensayos de prevención). Se definen 3 grupos de población: niños de 12 años o menores; pacientes previamente sanos mayores de 12 años y menores de 65, y pacientes de riesgo en ciertas condiciones médicas o de 65 o más años.

Resultados: Se revisan 17 ensayos clínicos de tratamiento y 7 sobre prevención identificados bajo los criterios de inclusión. Todos los ensayos incluidos comparan uno de los fármacos frente a placebo o cuidados médicos habituales. El tratamiento de los niños con gripe previamente sanos con zanamivir redujo la duración media de los síntomas en 1,0 días (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,5-1,5) y en 0,9 días (IC del 95%, -0,1 a 1,9) si se considera la población por intención de tratar. Para el oseltamivir los resultados fueron, respectivamente, de 0,9 días (IC del 95%, 0,3-1,5) y de 0,4 (IC del 95%, -0,7 a 1,4). La administración como profilaxis de zanamivir y oseltamivir dio lugar a una reducción del 70-90% en el riesgo relativo de contraer la gripe, dependiendo de la estrategia adoptada y la población de estudio.

Conclusiones: La evidencia obtenida de los ensayos clínicos aleatorizados sustenta de forma consistente la afirmación de que tanto el zanamivir como el oseltamivir son clínicamente efectivos para el tratamiento y la prevención de la gripe. Sin embargo, esta evidencia es limitada para el tratamiento de ciertos grupos de población y para todas las estrategias de prevención.

Uyeki TM. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:164-77.

Tipo de artículo: Revisión.

Objetivos: Revisar los datos publicados sobre tests de diagnóstico de uso clínico y tratamiento antiviral en casos de infección por el virus de la gripe en niños.

Métodos: Se revisaron estudios publicados desde 1966 hasta septiembre de 2002 que trataran de criterios clínicos de diag-

nóstico, inmunofluorescencia y tests rápidos de diagnóstico para gripe y tratamiento antiviral en niños infectados con gripe.

Resultados: No se encontraron ensayos clínicos aleatorizados placebo/control con amantadina o rimantadina para el tratamiento de la gripe A en niños. En unos pocos estudios controlados, tomados por separado, el oseltamivir, el zanamivir y la rivotrilina redujeron la duración de los síntomas de la gripe cuando se los comparó con placebo.

Conclusiones: Se necesitan datos adicionales para asegurar el diagnóstico clínico de la gripe en niños. Asimismo hacen falta más estudios controlados sobre la eficacia, los efectos adversos y la aparición de resistencias antivirales durante el tratamiento de la gripe con antivirales, para todos los fármacos estudiados.

Comentario

La gran cantidad de información científica hace cada vez más difícil mantenerse bien informado para tomar decisiones clínicas y sanitarias. Además, hay otros problemas derivados del proceso en el cual se comunican los resultados de la investigación. Todo esto ha llevado a replantearse y reforzar el papel que las revisiones sistemáticas y su expresión numérica y cuantitativa –el metaanálisis– pueden desempeñar en el proceso de sintetizar la información y utilizarla de manera adecuada.

El escalonamiento de las evidencias científicas (niveles de evidencia) ha ido afinándose cada vez más; la clasificación que hemos utilizado es la del Canadian Asthma Consensus Group (1999).

Situación actual

La gripe es responsable, en términos de morbilidad y mortalidad, de más casos en el mundo occidental que el resto de enfermedades respiratorias juntas, lo cual da como resultado un tremendo coste económico tanto en hospitalizaciones como en productividad perdida. Las estrategias de prevención han ido dirigidas sobre todo a la vacunación, pero ante el paciente individual el médico se enfrenta a una carencia de medios de tratamiento efectivos, lo que ha dado lugar a la producción de fármacos antivirales cuya eficacia pretendemos valorar en niños, en quienes durante los años con epidemia de gripe la tasa de infección supera el 40%.

Los virus gripales –A y B– son virus ARN pertenecientes al grupo de los ortomixovirus, son responsables de la enfermedad en humanos con afectación respiratoria y causan complicaciones frecuentes como procesos neumónicos y otitis media por infección bacteriana secundaria. En su composición existen 2 importantes proteínas de superficie: la hemaglutinina y la neuraminidasa. La hemaglutinina es la responsable de la adherencia viral a las células del epitelio respiratorio vía receptores específicos. La neuraminidasa es una enzima que favorece su capacidad de infección¹.

La prevención con inmunización choca con la gran facilidad mutágena de estos agentes y el tratamiento con fármacos antivirales se ha visto frenado en su desarrollo hasta la elucidación de la estructura cristalográfica de la neuraminidasa, lo cual ha permitido el desarrollo de medicamentos que inhiben esta enzima (inhibidores de la neuraminidasa). Otras investigaciones han

permitido actuaciones sobre la hemaglutinina del virus gripe, responsable también de su capacidad mutagénica, lo que ha originado prometedores avances en la farmacopea antiviral.

Así pues, 2 son las principales clases de fármacos que interfieren con la infección por el virus de la gripe:

1. Bloqueadores de los canales iónicos (amantadina y rimantadina), que inhiben la función de la proteína M₂ y, por tanto, el proceso de replicación vírica. Son efectivos contra el virus gripe del tipo A, pero no contra el tipo B, que no posee en su composición la proteína M₂, sino un sustituto de ésta –proteína NB– a la que no afectan dichos fármacos². El primer fármaco de este tipo que se desarrolló fue la amantadina, cuyos primeros estudios se realizaron en la década de los sesenta (1960)³. La rimantadina, fármaco derivado del anterior pero con menores efectos secundarios, se ha aprobado en Estados Unidos pero no en otros países. Ambos fármacos se administran por vía oral.

2. Inhibidores de la neuraminidasa (zanamivir y oseltamivir), que son efectivos contra los virus gripales del tipo A y B. Ambos fármacos son capaces de actuar sobre los receptores enzimáticos de la neuraminidasa, lo que provoca la agregación viral a la superficie celular y la reducción del número de virus liberados por la célula infectada. El zanamivir (Relenza[®]) se administra por vía inhalada con un dispositivo de polvo seco, y el oseltamivir (Tamiflu[®]), por vía oral⁴.

Las opciones para la prevención y el tratamiento de la gripe incluyen la inmunización, amantadina, rimantadina e inhibidores de la neuraminidasa: zanamivir y oseltamivir. Nuestro objetivo es valorar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de los fármacos antivirales en el tratamiento y la profilaxis de la gripe en niños, excluida la inmunización.

Hasta el momento se están utilizando los 4 fármacos antivirales anteriormente indicados, con distintos grados de recomendación para su uso⁵.

En la tabla 1 se exponen las actuales recomendaciones para niños, con algunas acotaciones particulares⁶.

Varios ensayos clínicos han demostrado la eficacia de los 4 fármacos para reducir la duración de los síntomas cuando se utili-

zan para el tratamiento de la gripe y 3 de ellos –no el zanamivir– han sido aprobados para su uso en la profilaxis⁷.

Se han aprobado los 4 antivirales (amantadina, rimantadina, zanamivir y oseltamivir) para el tratamiento de la gripe en adultos, pero cabe destacar que no se ha aprobado su administración en niños menores de 1 año de edad, pese a que los niños de 6 a 23 meses de edad se enfrentan a un mayor riesgo de hospitalización por la gripe.

Inhibidores de la neuraminidasa (zanamivir y oseltamivir)

Son fármacos químicamente relacionados con actividad contra los virus gripales A y B. El zanamivir se administra en forma de polvo seco para inhalación y se ha aprobado su uso para el tratamiento de la gripe en mayores de 7 años y no para la quimioprofilaxis en ningún grupo de edad. El oseltamivir se administra por vía oral y está aprobado por la Food and Drug Administration para su uso en el tratamiento de la gripe en mayores de 1 año y como quimioprofilaxis en mayores de 13 años⁸ (nivel de evidencia 4).

Existen revisiones previas⁹ de su efectividad en adultos sanos y, como las referidas, nuestro artículo principal proviene de la

Cochrane¹⁰ en su Systematic Reviews sobre inhibidores de neuraminidasa para el tratamiento de la gripe en niños del año 2003. Los criterios de selección del metaanálisis fueron: ensayos clínicos doble ciego con inhibidores de la neuraminidasa frente a placebo u otro fármaco antiviral en niños menores de 12 años de vida; los datos para el oseltamivir y zanamivir se analizaron por separado. Se revisan 3 ensayos clínicos con datos de 1.500 niños con definición clínica de gripe, en 798 de los cuales se confirmó por datos de laboratorio. Dos eran ensayos con oseltamivir (en niños sanos y en niños con asma) y uno con zanamivir (en niños sanos).

Los resultados concluyen que el oseltamivir redujo en un 26% la duración media de la enfermedad (36 h) en niños previamente sanos con gripe confirmada por datos de laboratorio ($p < 0,0001$); el zanamivir redujo la duración media de la enfermedad en un 24% (1,25 días) en el mismo grupo. Ambos también redujeron el tiempo de retorno a la actividad normal, pero sólo el oseltamivir redujo las complicaciones de la gripe (particularmente la otitis media), si bien existía tendencia a que el zanamivir también lo hiciera (nivel de evidencia 1).

No existen datos en la revisión sobre el zanamivir en niños con riesgo (asmáticos), y la reducción en el tiempo de la enfermedad en niños asmáticos tratados con oseltamivir no fue estadísticamente significativa.

Tabla 1. Recomendaciones de dosis diaria y profilaxis de los antivirales para el tratamiento y la profilaxis de la gripe en niños

Antiviral	Edad (años)			
	1-6	7-9	10-12	> 13
Amantadina				
Tratamiento de la gripe A	5 mg/kg/día con 150 mg como dosis límite dividida en 2 dosis	5 mg/kg/día con 150 mg como dosis límite dividida en 2 dosis	100 mg 2 veces al día	100 mg 2 veces al día
Profilaxis de la gripe A	5 mg/kg/día con 150 mg como dosis límite dividida en 2 dosis	5 mg/kg/día con 150 mg como dosis límite dividida en 2 dosis	100 mg 2 veces al día	100 mg 2 veces al día
Rimantadina				
Tratamiento de la gripe A (sólo adultos)	No se ha aprobado No aplicable	No se ha aprobado	No se ha aprobado	100 mg 2 veces al día ^a
Profilaxis de la gripe A	5 mg/kg/día con 150 mg como dosis límite dividida en 2 dosis	5 mg/kg/día con 150 mg como dosis límite dividida en 2 dosis	100 mg 2 veces al día	100 mg 2 veces al día
Zanamivir^b				
Tratamiento de la gripe A y B	No se ha aprobado	10 mg 2 veces al día	10 mg 2 veces al día	10 mg 2 veces al día
Oseltamivir^c				
Tratamiento de la gripe A y B	Dosis variable según el peso	Dosis variable según el peso	Dosis variable según el peso	75 mg en 2 dosis
Profilaxis de la gripe A y B	No se ha aprobado	No se ha aprobado	No se ha aprobado	75 mg al día

^aLa rimantadina ha sido aprobada por la Food and Drug Administration para el tratamiento sólo en adultos. Sin embargo, existen recomendaciones de expertos para su uso en niños (American Academic of Paediatrics⁶; nivel de evidencia 4); vía inhalada. No aprobada para quimioprofilaxis; ^bla dosis para niños de 15 kg de peso o menos es de 30 mg 2 veces al día; para los de 15 a 23 kg, de 45 mg 2 veces al día; para los de 23 a 40 kg, de 60 mg 2 veces al día, y para los de más de 40 kg, de 75 mg 2 veces al día. Fuente: Centers for Disease Control and Prevention⁵.

Los efectos adversos con zanamivir no fueron peores que con placebo y no se encontraron evidencias de que produjera broncospasmo en niños. Los vómitos fueron más frecuentes en niños tratados con oseltamivir (nivel de evidencia 1).

Datos de recientes revisiones en niños y adultos, que constituyen nuestro segundo artículo a considerar¹¹, indican que ambos fármacos, cuando se usan antes de las 48 h de evolución de la enfermedad, disminuyen la diseminación y reducen los síntomas en aproximadamente un día en comparación con placebo (nivel de evidencia 1). Para ambos medicamentos la duración del tratamiento se establece en 5 días.

Este estudio recoge datos sólo de la bibliografía publicada en inglés y abarca únicamente datos publicados hasta diciembre de 2001. Por ello, pese a la considerable polémica suscitada, lo consideramos de menor relevancia que el metaanálisis de la colaboración Cochrane, con todas las precauciones que para los autores supone la emisión de una opinión subjetiva.

En adultos se recogen datos similares en estudios previos¹² y en alguno la reducción de complicaciones en pacientes de riesgo alto –beneficio relativo de 0,68 (IC del 95%, 0,45-1,02)– no fue significativamente mayor que con placebo¹³. Sobre el impacto en las tasas de hospitalización, el oseltamivir se ha mostrado beneficioso¹⁴.

En cuanto a los datos de profilaxis, cabe destacar el estudio de Hayden et al¹⁵ en familias que incluían obligatoriamente al menos un niño. En él se concluye que el tratamiento preventi-

vo con zanamivir tiene resultados positivos (un 79% de reducción de riesgo frente a placebo).

Amantadina y rimantadina

Si bien existen revisiones sistemáticas sobre el uso de estos fármacos en adultos sanos¹⁶, no hemos encontrado estudios aleatorizados fiables de la utilización de amantadina o rimantadina para el tratamiento de la gripe A en niños. Por lo tanto, son necesarios ulteriores estudios controlados para evaluar su efectividad con un grado de evidencia aceptable, como se recoge en la revisión que supone el tercer artículo considerado (Uyeki)¹⁷.

Si bien la amantadina y la rimantadina se han mostrado efectivas en el tratamiento y la profilaxis de la gripe A en adultos, ninguno de los 2 fármacos ha tenido una amplia aceptación debido al rápido desarrollo de resistencias, también confirmadas en niños¹⁸, a la pérdida de efectividad contra la gripe B y, en el caso de la amantadina, a los efectos secundarios¹⁹. Dentro de las recomendaciones actuales la amantadina y la rimantadina actúan contra la proteína M₂ sólo de los virus gripales A y son eficaces si se administran en las primeras 48 h. Sin embargo, tienen importantes efectos secundarios (5-10%), tales como nerviosismo, ansiedad, insomnio y trastornos gastrointestinales, y además pueden desarrollar rápidamente resistencia intrínseca y cruzada, con lo que el tratamiento ya no sería efectivo. Por todas estas razones, estos fármacos se utilizan poco.

Conclusiones

Los inhibidores de la neuraminidasa se mostraron efectivos si se considera el acortamiento de la duración de la enfermedad y el retorno a la actividad normal en niños previamente sanos con diagnóstico confirmado por laboratorio de gripe (Cochrane, 2003) (nivel de evidencia 1).

El oseltamivir fue efectivo al reducir la incidencia de complicaciones secundarias, pero su eficacia en niños de riesgo (asma) aún no se ha constatado. El zanamivir y el oseltamivir son seguros pero el segundo puede causar vómitos (Cochrane, 2003).

En función de la evidencia actual y siguiendo las más recientes recomendaciones de los Centers for Disease Control²⁰ estadounidenses (nivel de evidencia 4), debemos decir que existen pocos datos sobre el uso de fármacos antivirales antigripales en mujeres embarazadas y no existen, hasta el momento, datos sobre su uso en niños menores de 1 año de edad.

Según las recomendaciones de los Centers for Disease Control (nivel de evidencia 4) no es necesaria la confirmación virológica de cada paciente para iniciar el tratamiento; la decisión de cuándo y cómo utilizar estos fármacos antivirales debe adoptarse siempre de forma individualizada, dado que existen muchos factores implicados, y teniendo en cuenta que los fármacos antivirales referidos difieren en términos de vías de utilización, usos aceptados, edades de utilización, efectos secundarios y costes.

En lo que concierne a niños, se consideran las siguientes situaciones en las cuales *deben utilizarse* los fármacos antigripales aquí mencionados (nivel de evidencia 4):

1. Epidemias en instituciones cerradas con pacientes de riesgo alto, entre las cuales se incluyen guarderías y hospitales. Los antivirales deben administrarse a todas las personas que tengan síntomas de gripe con menos de 48 h de evolución. El tratamiento se debe mantener al menos 5 días.
2. Se debe iniciar quimioprofilaxis en todos los pacientes ingresados durante el tiempo de diseminación en la institución, cualquiera que sea su estado de vacunación, y administrarla en los todavía no vacunados.

Las situaciones en que *podría considerarse* la administración de los fármacos antigripales son las siguientes (nivel de evidencia 4):

1. Para el tratamiento de personas de riesgo alto mayores de 1 año de edad con gripe. El tratamiento debe iniciarse en las primeras 48 h desde el inicio de la enfermedad y continuar durante 5 días.
2. Para la quimioprofilaxis en personas de riesgo alto no vacunadas mayores de 1 año de edad en diversas circunstancias durante las épocas de diseminación epidémica o en situaciones de epidemia en instituciones tales como hospitales, campamentos, cruceros o internados. Idealmente las personas de alto riesgo en estas situaciones deben ser vacunadas y la quimioprofilaxis ha de mantenerse durante 2 semanas tras la vacunación si ésta se realiza con virus inactivados; en el caso de que la vacuna sea con virus vivos atenuados, no se debe administrar quimioprofilaxis, ya que puede disminuir la eficacia de la vacuna.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado

1. Gubareva LV, Kaiser L, Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 2000;355:827-35.
2. ●● Stiver G. The treatment of influenza with antiviral drugs. *CMAJ* 2003;168:49-57.
3. Grunert RR, McGahen JW, Davies WL. The in vivo antiviral activity of 1-adamantanamine (amantadine). I. Prophylactic and therapeutic activity against influenza viruses. *Virology* 1965;26:262-9.
4. Colacicco JM, Staschke KA, Laver WG. Approaches and strategies for the treatment of influenza virus infections. *Antivir Chem Chemother* 1999;10:155-85.
5. ● Centers for Disease Control and Prevention. Antiviral agents for influenza: background information for clinicians; 2003, December 16. Atlanta: Department of Health and Human Services, 2003.
6. ● American Academy of Pediatrics. Influenza. En: Pickering LK, editor. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003; p. 382-91.
7. ● Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52(RR-08):1-36.
8. CDC. Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48(RR-14):1-9

9. Jefferson T, Demicheli V, Deeks J, Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 1, 2001.
10. Matheson NJ, Symmonds-Abrahams M, Sheikh A, Shepperd S, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. The Cochrane Database of Systematic Reviews 3:2003;CD:00274.
11. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner DA, Nicholson KG. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *BMJ* 2003;326:1-7.
12. MIST study group. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *Lancet* 1998;352:1877-81. ECC
13. FG Hayden, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. *N Engl J Med* 1997;337:874-80.
14. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003;163:1667-72.
15. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TC, Elliot MJ, et al. Zanamivir Family Study Group. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1282-9.
16. Jefferson TO, Demicheli V, Deeks JJ, Rivetti D. Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 1, 2002.
17. ●● Uyeki TM. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:164-77.
18. ● Shiraishi K, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Goto H, Sugaya N, Kawaoka Y. High frequency of resistant viruses harboring different mutations in amantadine-treated children with influenza. *J Infect Dis* 2003;188:57-61.
19. Fleming DM. Managing influenza: amantadine, rimantadine and beyond. *Int J Clin Pract* 2001;55:189-95.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines & Recommendations. Influenza antiviral medications: interim chemoprophylaxis and treatment guidelines; 2003, December 17. Atlanta: Department of Health and Human Services, 2003.