

# Capítulo 6. Tratamiento con medicamentos antivirales

## 6.1. ¿Qué tratamientos farmacológicos se han mostrado eficaces para combatir la gripe pandémica A (H1N1)?

### Opciones terapéuticas frente al virus de la gripe pandémica A (H1N1)

La vacunación antigripal es la actividad de salud pública más eficaz para el control de la gripe (1). En espera de la producción de una vacuna eficaz frente a la gripe pandémica, los medicamentos antivirales se presentan como la única opción terapéutica específica frente al virus.

El virus de la gripe pandémica A (H1N1) es resistente a los adamantanos (amantadina y rimantadina), por lo que estos fármacos no están recomendados (2,3) En caso de estar indicado el tratamiento con antivirales se usarán los inhibidores de la neuraminidasa (IN): oseltamivir (O) y zanamivir (Z). Se ha estudiado el efecto de estos fármacos para la gripe estacional, no habiéndose publicado hasta la fecha ningún ensayo clínico sobre su utilidad en la gripe pandémica.

a) Oseltamivir (Tamiflu®). Se administra por vía oral y está indicado para la profilaxis estacional, profilaxis postexposición y el tratamiento de la gripe en niños mayores de un año (4). Hay una presentación en suspensión oral (12 mg/ml) y cápsulas de 30, 45 y 75 mg. El MSPS, del mismo modo que en otros países, ha aceptado el uso de O de emergencia para la profilaxis y el tratamiento de la gripe pandémica en niños menores de un año (5,6), ya que se considera que su beneficio puede superar los riesgos.

En niños pequeños se puede utilizar el jarabe y, si no se dispone de él, se puede preparar a partir de los comprimidos como explica un documento del MSPS (7).

b) Zanamivir (Relenza®). Se administra por vía inhalada mediante dispositivo Diskhaler, como polvo seco. Cada inhalación aporta 5 mg del producto. Está indicado para la profilaxis estacional, profilaxis postexposición y el tratamiento de la gripe en niños mayores de cinco años (8).

### **Utilización de antivirales para la prevención (Tabla 1)**

El uso de estos fármacos se ha estudiado en la gripe estacional, no existiendo ensayos clínicos realizados en gripe pandémica. Las recomendaciones sobre su uso en esta última se han extrapolado, por tanto, de los resultados obtenidos para la gripe estacional.

Se pueden utilizar tras estar en contacto (quimioprofilaxis postexposición) o cuando hay virus circulante (quimioprofilaxis estacional) (2).

La quimioprofilaxis postexposición se administra en las primeras 48 horas tras un contacto cercano con un caso confirmado o con sospecha clínica de infección por el virus H1N1, durante 10 días. Se considera que el periodo infeccioso de las personas infectadas por el virus de la gripe pandémica es similar al observado en los estudios de la gripe estacional, en la que la transmisión puede ocurrir desde el día antes de que se manifiesten los síntomas hasta siete días después de que se enfermen, aunque los niños, especialmente los más pequeños, pueden contagiar durante periodos más largos.

En la quimioprofilaxis previa a la exposición, se deben administrar los medicamentos antivirales durante el periodo previsto de exposición y continuarse hasta 10 días después. Según la ficha técnica el O se puede administrar durante seis semanas y el Z durante 28 días.

### **Utilización de antivirales en el tratamiento (Tabla 2)**

Se recomienda en el caso de gripe confirmada o sospecha clínica, antes de las 48 horas del inicio de los síntomas. Se puede usar O en todas las edades o Z en mayores de cinco años, durante cinco días.

Los efectos adversos son:

O: se presentan en un 5-10% de los pacientes y consisten en general en náuseas, vómitos y cefaleas. También se han descrito comportamientos extraños en niños que lo recibían (alucinaciones, delirio, comportamiento anormal) (9-11).

Z: son poco frecuentes y consisten en broncoespasmo y síntomas alérgicos. Debido a la escasa experiencia, considerar cuidadosamente en pacientes con asma grave o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pues pueden producir broncoespasmo.

Presentación y posología: ver tablas 1 y 2 (12,13).

En cuanto a la utilización en el embarazo y lactancia, no parece asociarse con efectos secundarios en el feto (14). La utilización en las embarazadas se debe individualizar ya que son un grupo de riesgo al igual que en la gripe estacional. En caso de utilizarlos, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) recomienda Z durante el embarazo, ya que al ser una medicación inhalada, alcanza menores concentraciones en sangre. Para las madres lactantes, recomienda O, aunque si está tomando Z, no es preciso cambiarlo (6).

## **6.2. ¿Previenen los antivirales la enfermedad si se administran de forma profiláctica?**

En agosto de 2009 (15) fue publicada una revisión sistemática (RS), que amplía otra realizada por la Colaboración Cochrane en 2007 (16) y que aporta información de calidad sobre la profilaxis y el tratamiento de la gripe estacional en niños. En cuanto a la profilaxis, la RS incluye únicamente tres ensayos clínicos aleatorios (ECA) sobre profilaxis postexposición en niños convivientes con un caso índice. El criterio de inclusión en los tres fue que un conviviente tuviera un síndrome gripal cuando había la confirmación de la transmisión del virus de la gripe en su área de residencia.

En uno de los tres estudios se excluyeron los niños con inmunodeficiencias, en otro los asmáticos y en el tercero los niños con inmunodeficiencias y los que tenían enfermedades renales, hepáticas y cardíacas con repercusión clínica.

El tratamiento profiláctico utilizado fue en dos estudios Z (10 mg inhalado, durante 10 días) y en un estudio O: 30 mg (niños de 1-3 años), 45 mg (niños de 4-5 años) o 60 mg (niños de 6-12 años), una vez al día durante 10 días.

Un tratamiento profiláctico de 10 días de duración con Z u O se asoció con una disminución del 8% del riesgo de desarrollar una gripe confirmada en los convivientes de un caso índice que presentaba síndrome gripal (no confirmado). Es decir, para prevenir un caso de gripe sintomática confirmada en un niño conviviente es necesario tratar a 13 niños (NNT: 13; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]:

9-20). Esta eficacia podría mejorar en el caso de la gripe pandémica en la que, en teoría, la tasa de ataque entre los convivientes sería mayor (17).

En cuanto a la quimioprofilaxis preexposición, solo debe usarse en circunstancias limitadas y después de consultar con las autoridades médicas o de salud pública de la localidad. En una RS sobre la eficacia de su utilización en adultos durante periodos prolongados (más de cuatro semanas) se encuentran diversas limitaciones metodológicas en los estudios incluidos (18).

Ciertas personas que corren un riesgo ocupacional continuo y que también tienen un riesgo elevado de complicaciones por la gripe (es decir, personal de atención médica, trabajadores de salud pública o personal de emergencia que trabajan en comunidades donde haya brotes de gripe) deben seguir las directrices sobre el uso del equipo de protección personal adecuado o pedir una reasignación temporal (2).

La guía NICE tiene un informe acerca de la prevención (19) en la que la utilización de IN en ambas situaciones, pre y postexposición, tiene una evidencia limitada.

### **6.3. ¿Acortan los antivirales la duración de la enfermedad?**

En la RS citada previamente (15) se presentan cuatro ECA sobre tratamiento de la gripe estacional en niños: dos con O y dos con Z. Tres ensayos se realizaron con niños sanos y uno con niños asmáticos.

Tres de los cuatro estudios utilizaron criterios clínicos para la selección de pacientes, las pruebas de confirmación se realizaron con posterioridad y se efectuó un análisis *post hoc* con estos niños. El cuarto utilizó una prueba de detección rápida para la selección de pacientes.

El tratamiento se inició antes de las 48 h del comienzo de los síntomas (fiebre > 37,8 °C, coriza, tos) en tres de ellos y antes de 36 h en el cuarto. Edad de los pacientes: un estudio de O de 1 a 12 años. Un estudio de O y dos de Z de 5-12 años.

Dosis utilizadas: Z: 10mg inhalado dos veces al día durante 5 días. O: 2mg/Kg (dosis máxima 100 mg) dos veces al día durante 5 días.

Los efectos del tratamiento considerados son:

- Sobre el tiempo de resolución de los síntomas, de la enfermedad y vuelta a la actividad normal, el tratamiento con O y Z disminuyó la mediana de la duración de los síntomas entre 0,5-1,5 días. Dos de los estudios informaron sobre la evolución natural sin tratamiento de la enfermedad. La resolución de la enfermedad se producía en el 75% de los niños a los 8,7 días (90% a los 14,2 días) mientras que la mejoría de todos los síntomas se producía en el 75% de los pacientes a los 7,3 días (90% a los 13 días).
- Sobre la disminución de la tos y la fiebre: en dos estudios valoraban la duración de la fiebre; un estudio de O mostró una reducción de un día en la mediana de duración de la fiebre; un estudio de Z mostró una reducción de medio día en la mediana de duración de la fiebre.

#### **6.4. ¿Disminuyen los antivirales las complicaciones?**

Los efectos del tratamiento en la gripe estacional:

- Sobre la gravedad del asma: un estudio de O se realizó con niños asmáticos. El tratamiento con O no redujo el número de crisis asmáticas en niños con gripe confirmada, aunque identificó una pequeña mejoría en el FEV1 entre el primero y sexto día, en comparación con el grupo control. Un estudio de Z en niños con patología pulmonar crónica no redujo el número de crisis asmáticas.
- Sobre el uso de antibióticos: un estudio con O demostró una disminución del 10% en niños con gripe confirmada, mientras que un estudio con Z no lo disminuyó.
- Sobre la otitis media: dos estudios, uno con O y otro con Z no demostraron diferencias en la incidencia de otitis media (niños de 5 a 12 años). Un tercer estudio sobre niños de 1 a 12 años no encontró diferencia en los niños de 6 o más años, pero sí una disminución del 31% al 15% en los niños < 6 años.
- Sobre la necesidad de hospitalización: no existe información suficiente, ni en niños ni en adultos, obtenida a partir de ECA sobre pacientes sanos o de riesgo, para poder responder a esta pregunta. El informe de la OMS cita varios estudios observacionales en relación a las complicaciones que quedan sin respuesta a partir de las RS. Debemos recordar que estos estudios no están recogidos en las RS porque se consideran de poco valor en relación con los ECA para responder a preguntas sobre tratamiento, por su mayor

probabilidad de incurrir en sesgos. Otro detalle a tener en cuenta es que varios de estos estudios con efectos positivos de O están relacionados con la casa comercial que lo produce, lo que aumenta la posibilidad de sesgo (20).

En una RS reciente la utilización de IN en adultos tanto sanos como de riesgo redujo la duración de los síntomas, sin embargo es escasa la información disponible acerca del efecto del tratamiento en la incidencia de complicaciones (21).

### **6.5. ¿Disminuyen los antivirales la mortalidad?**

Existe información insuficiente, tanto en niños como en adultos, a partir de ECA sobre pacientes sanos o de riesgo (15,21) para contestar esta pregunta. El informe de la OMS cita un estudio observacional en el que se estudió la evolución de 512 pacientes con gripe. De los 185 niños (<15 años) estudiados, ninguno recibió antivirales y ninguno falleció (22).

### **6.6. ¿Cuál es la incidencia de resistencias a estos fármacos?**

La cepa más frecuente en la temporada 2008-2009 es una variante del H1N1 conocida como A/Brisbane. Esta cepa ha sufrido una mutación espontánea que ha causado resistencia a O. Para el Z se citan resistencias en el 2,3% de las cepas aisladas en un estudio australiano (23).

El nuevo virus pandémico A/H1N1, de momento, es sensible a O y Z. Sin embargo, ya han aparecido resistencias a O. Las primeras que se han conocido se han producido en Dinamarca, Japón (en personas que estaban tomando el medicamento como profilaxis) y Hong Kong. Éste último caso es más preocupante porque apareció en una mujer que no había tomado el medicamento (24).

El 6 de agosto el CDC ha detectado dos cepas resistentes a O en dos pacientes inmunocomprometidos de Seattle (Washington) que estaban tomando la medicación (25).

El desarrollo de resistencias parece ser independiente de la prevalencia de uso de antivirales y no altera las características clínicas de la gripe (virulencia, grupos de riesgo) (26,27)

## **6.7. ¿Se han de administrar antivirales a todos los pacientes o sólo a los incluidos en grupos de riesgo?**

### **a) Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud**

En un informe con fecha del 21 de mayo de 2009 (28), la OMS recomendó tratamiento con IN en la gripe pandémica, para prevenir la evolución a enfermedad grave y muerte en los pacientes con enfermedades crónicas, embarazadas y en pacientes con infecciones respiratorias de vías bajas o neumonías.

A primeros de agosto se publican dos RS que revisan las evidencias acerca de la utilidad de los IN tanto en niños (15) como en adulto (21), en los que concluyen que los IN acortan la duración de la enfermedad (algo más en los grupos de riesgo) sin que exista evidencia de que prevenga las complicaciones, ni disminuya la mortalidad.

El 20 de agosto, la OMS publica las nuevas directrices (29) para el tratamiento farmacológico de la gripe pandémica y por otros virus gripales. En cuanto a la utilización de antivíricos en los niños declara que la publicación de las RS descritas ha suscitado algunas dudas con respecto a administrar antivíricos. A pesar de ello, en los grupos de elevado riesgo de complicaciones, incluyendo los niños menores de cinco años y los neonatos, la OMS recomienda el tratamiento con IN desde el inicio de los síntomas gripales y como profilaxis postexposición.

### **b) Recomendaciones para la profilaxis y el tratamiento del Ministerio de Sanidad y Política Social**

El subcomité de vigilancia en su Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una pandemia de gripe del 28 de julio de 2009, en el documento: “Actuaciones ante la detección de casos de infección por nuevo virus de la gripe A (H1N1)”, hace las siguientes recomendaciones respecto a la profilaxis y tratamiento con antivirales (3):

- “Aunque al comienzo de la pandemia se recomendó el uso de antivirales profilácticos como medida de contención, en la situación actual “debe limitarse la profilaxis con antivirales y reservar estos fármacos para el tratamiento de los pacientes”.

- “En general, únicamente se administrará tratamiento con antivirales a los casos que requieran hospitalización o a los que tengan un riesgo más elevado de sufrir complicaciones por gripe (ver grupos de riesgo más adelante)”.
- “en cualquier caso, la administración de antivirales es un acto terapéutico individual que debe ir asociado al correspondiente juicio clínico y valoración del riesgo”.

Los grupos de población de alto riesgo de complicaciones por gripe, aprobado por la Comisión de Salud Pública el 6 de agosto de 2009 incluyen (3):

- Mujeres embarazadas
- Enfermedades cardiovasculares crónicas (excluyendo la hipertensión)
- Enfermedades respiratorias crónicas (incluyendo displasia bronco-pulmonar, fibrosis quística y asma moderada-grave persistente)
- Diabetes mellitus tipo I y tipo II con tratamiento farmacológico
- Insuficiencia renal moderada-grave
- Hemoglobinopatías y anemias moderadas-graves
- Asplenia
- Enfermedad hepática crónica avanzada
- Enfermedades neuromusculares graves
- Pacientes con inmunosupresión
- Obesidad mórbida (índice de masa corporal igual o superior a 40)
- Niños y adolescentes menores de 18 años, que reciben tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico, por la posibilidad de síndrome de Reye.

Respecto a los niños, la definición de grupo de riesgo no es igual para todos los organismos con guías de actuación frente a la pandemia (OMS, CDC, ECDC,...) lo que demuestra la gran incertidumbre que existe al respecto de la gravedad, pronóstico, factores de riesgo, y necesidad y eficacia del tratamiento con IN.

## **Conclusiones:**

- Los IN están autorizados en el tratamiento y prevención de las infecciones por virus de la gripe. En la actual pandemia gripal, el virus de la gripe A (H1N1) es sensible a los IN.
- La utilización de los IN en niños y adolescentes acorta la duración de la enfermedad entre 0,5 y 1,5 días. No hay evidencia en el momento actual de que prevenga las complicaciones, la hospitalización o muerte, tanto en la gripe estacional como pandémica. La profilaxis postexposición reduce el riesgo de infección en un 8% (NNT: 13).
- Durante el otoño, tras el comienzo de la escolarización, los niños pequeños experimentan numerosos procesos febriles que cursan con síntomas respiratorios de forma similar a la gripe. A diferencia de un adulto o un niño mayor en los que la clínica puede ser más definida, no se podrá diferenciar en base a la clínica si se trata de una infección por gripe pandémica o por otros virus.
- En estudios realizados de aislamientos en niños con síntomas gripales, tan solo en el 30-39% se aisló el virus de la gripe (30). Recientemente en Argentina, el 80% de los virus aislados en menores de cinco años correspondían al VRS. En los mayores de esta edad esta situación cambiaba, detectando un mayor aislamiento de virus gripales (31).
- Un problema que se plantea especialmente en los niños pequeños con episodios febriles de repetición es que, al tratarse de un diagnóstico clínico (sobre todo a nivel ambulatorio) la definición de si se trata de una gripe pandémica y la decisión de si se trata de un paciente de riesgo a quien convendría administrar antivirales, queda a criterio del médico. Esto podría conllevar a que, en la práctica, se administrasen antivirales ante un proceso no gripal, y en cambio, en otro proceso que sí fuera gripe no se administrasen. En la actualidad no hay estudios que contemplen esta eventualidad, y describan su eficacia y la ausencia de efectos adversos.
- Con los conocimientos actuales la utilización de antivirales debe restringirse a los casos graves y a los pacientes de los grupos de riesgo del MSPS y siempre haciendo una valoración individual de a quiénes y cuándo.
- Considerando las dudas sobre la relación coste-beneficio (o la relevancia clínica de su efecto) del tratamiento con IN, su prescripción generalizada en población de riesgo puede aumentar de forma

importante su uso, a diferencia de una indicación restringida a casos graves. Por ello debe valorarse de forma individualizada en cada caso la verosimilitud del diagnóstico (a ser posible en casos confirmados), el nivel de riesgo de la enfermedad de base y el grado de afectación del paciente.

## Cuadro resumen

### **Evidencias** (en la gripe estacional):

- En niños con gripe estacional, la administración de IN al comienzo de la enfermedad acorta la duración de los síntomas entre 0,5 y 1,5 días (nivel de evidencia 1a )
- En niños asmáticos con gripe estacional la utilización de O no fue eficaz en la prevención de las crisis asmáticas (nivel de evidencia 1a).
- En niños con gripe estacional, la administración de IN podría tener algún efecto en la disminución de la prescripción de antibióticos (nivel de evidencia 1b-).
- En niños con gripe estacional, no hay información suficiente acerca de que la administración de IN reduzca el riesgo de hospitalización (nivel de evidencia 4)
- En niños con gripe estacional, no hay información suficiente acerca de que la administración de IN reduzca la mortalidad
- La profilaxis postexposición con IN tiene una eficacia limitada en la prevención de la gripe estacional en niños (NNT = 13) (nivel de evidencia 1a)

### **Recomendaciones** (en la gripe pandémica):

- No se recomienda el uso general de IN en pacientes con gripe pandémica. (Grado de recomendación D; nivel de evidencia 5)
- En niños pertenecientes a grupos de riesgo de complicaciones de la gripe, de forma individualizada, podrían recomendarse los IN para la profilaxis postexposición comenzando en las primeras 48 horas tras el contacto (Grado de recomendación D; nivel de evidencia 5)
- En niños pertenecientes a grupos de riesgo de complicaciones de la gripe, podrían utilizarse los IN para el tratamiento, valorando individualmente en cada caso la verosimilitud del diagnóstico (a ser posible casos confirmados), la enfermedad de base y el grado de afectación del paciente, comenzando el tratamiento en las primeras 48 horas del inicio de la sintomatología (Grado de recomendación D; nivel de evidencia 5)"
- En los menores de un año se puede utilizar el O para el tratamiento y profilaxis postexposición de la gripe pandémica (Grado de recomendación C; nivel de evidencia 4)
- Durante el embarazo y la lactancia se pueden utilizar los IN para el tratamiento y prevención de la gripe pandémica (Grado de recomendación C; nivel de evidencia 4)

**Tabla 1. Antivirales para la profilaxis postexposición de la gripe A/H1N1  
Dosis recomendadas por la guía IDSA ( IDSA guidelines for seasonal influenza )**

| Oseltamivir (Tamiflu®) |  |  |
|------------------------|--|--|
| Niños ≥ 12 meses       | < 15 kg  | 30 mg (dosis única diaria) durante 10 días |
|                        | 16-23 kg   | 45 mg (dosis única diaria) durante 10 días |
|                        | 24-40 kg   | 60 mg (dosis única diaria) durante 10 días |
|                        | > 40 kg  | 75 mg (dosis única diaria) durante 10 días |
| Niños < 3 meses        | No recomendado excepto en situación crítica por falta de datos         |  |
| Niños 3-5 meses        | 20 mg (dosis única diaria) durante 10 días                             |  |
| Niños 6-11 meses       | 25 mg (dosis única diaria) durante 10 días                             |  |
| Zanamivir (Relenza®)   |  |  |
| Niños > 5 años         | 2 inhalaciones de 5 mg (10 mg en total) una vez al día durante 10 días |  |

**Tabla 2. Antivirales para el tratamiento de la gripe A/H1N1  
Dosis recomendadas por el MSC. Nota informativa de AEMPS(08/05/2009)**

| Oseltamivir (Tamiflu®) |   |   |
|------------------------|---|---|
| Niños ≥ 12 meses       | < 15 kg   | 30 mg, dos dosis al día, durante 5 días |
|                        | 16-23 kg  | 45 mg, dos dosis al día, durante 5 días |
|                        | 24-40 kg  | 60 mg, dos dosis al día, durante 5 días |
|                        | > 40 kg   | 75 mg, dos dosis al día, durante 5 días |
| Niños < 3 meses*       | 12 mg, dos dosis al día, durante 5 días                                       |   |
| Niños 3-5 meses*       | 20 mg , dos dosis al día, durante 5 días                                      |   |
| Niños 6-11 meses*      | 25 mg , dos dosis al día, durante 5 días                                      |   |
| Zanamivir (Relenza®)   |   |   |
| Niños > 5 años         | 2 inhalaciones de 5 mg (10 mg en total) , dos dosis al día,<br>durante 5 días |   |

\* Cantidades aproximadas. En menores de un año, se administrará según el peso del niño, tal y como se describe en la nota informativa de la AEMPS (08/05/2009)

## Bibliografía

- 1.- National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of Influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. MMWR Recomm Rep. 2009;58(RR-10):1-8.
- 2.- Centers for Diseases Control and Prevention. Antiviral medication dosing recommendations for treatment or chemoprophylaxis of novel influenza A (H1N1) infection. [consultado 2 sep 2009]. Disponible en <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm#table1> (inglés. Disponible en <http://www.cdc.gov/h1n1flu/espanol/recomendaciones.htm> (español)
- 3.- Ministerio de Sanidad y Política Social. Actuaciones ante la detección de casos de infección por nuevo virus de la gripe A (H1N1). Subcomité Vigilancia. Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una pandemia de gripe. 28 de julio de 2009 [consultado 26 ago 2009]. Disponible en [http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/ActuacionesanteDeteccionCasos\\_AH1N1\\_090728.pdf](http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/ActuacionesanteDeteccionCasos_AH1N1_090728.pdf)
- 4.- Agencia Europea del Medicamento. Oseltamivir, ficha técnica para profesionales sanitarios [consultado 2 sep 2009]. Disponible en <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/emea-combined-h402es.pdf>
- 5.- Centers for Disease Control and Prevention. Emergency use authorization of Tamiflu (oseltamivir). 4 de agosto 2009 [consultado 26 ago 2009]. Disponible en <http://www.cdc.gov/h1n1flu/eua/tamiflu.htm>
- 6.- Department of health. Pandemic influenza. Recommendations on the use of antiviral medicines for pregnant women, women who are breastfeeding and children under the age of one year. 5 June 2009 [consultado 20 ago 2009]. Disponible en [http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/documents/digitalasset/dh\\_100360.pdf](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/documents/digitalasset/dh_100360.pdf)
- 7.- Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa para profesionales sanitarios 08/05/2009. Uso de oseltamivir y zanamivir en niños de cualquier edad, en mujeres gestantes y mujeres en periodo de lactancia y en personas con problemas de deglución [consultado 19 ago 2009]. Disponible en [http://www.agemed.es/actividad/documentos/notasPrensa/notaOseltamivir-Zanamivir\\_2.htm](http://www.agemed.es/actividad/documentos/notasPrensa/notaOseltamivir-Zanamivir_2.htm) y en <http://www.pap.es/documentos/Articulos/PDF/1050.pdf>
- 8.- Ministerio de Sanidad y Política Social. Zanamivir, ficha técnica para profesionales sanitarios [consultado 2 de sep 2009]. Disponible en <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62712&formato=pdf&formulario=FICHAS>
- 9.- Yorifuji T, Suzuki E, and Tsudab T. Oseltamivir and Abnormal Behaviors. True or Not? Epidemiology. 2009; 20:619-21. [consultado 20 ago 2009]. Disponible en [http://journals.lww.com/epidem/Abstract/2009/07000/Oseltamivir\\_and\\_Abnormal\\_Behaviors\\_\\_True\\_or\\_Not\\_\\_23.aspx](http://journals.lww.com/epidem/Abstract/2009/07000/Oseltamivir_and_Abnormal_Behaviors__True_or_Not__23.aspx)
- 10.- Wallensten A, Oliver I, Lewis D, Harrison S. Compliance and side effects of prophylactic oseltamivir treatment in a school of south west England. Euro Surveill. 2009;14(30) [consultado 25 ago 2009]. Disponible en <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V14N30/art19285.pdf>
- 11.- Kitching A, Roche A, Balasegaram S, Heathcock R, Maguire H. Oseltamivir adherence and side effects among children in three London Schools affected by influenza A(H1N1)v, May 2009- an internet-based cross-sectional survey. Euro Surveill. 2009;14(30) [consultado 25 ago 2009]. Disponible en <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V14N30/art19287.pdf>
- 12.- Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG et al. Seasonal influenza in adults and children. Diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guideline of the infectious diseases society of America. IDSA guidelines. Clinical Infectious Diseases. 2009;48:103-32. [consultado 20 ago 2009]. Disponible en <http://www.journals.uchicago.edu/doi/pdf/10.1086/598513>
- 13.- Ministerio de Sanidad y Política Social. Actuaciones ante la detección de casos de infección por nuevo virus de la gripe A (H1N1) [consultado 31 ago 2009]. Disponible en [http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/ActuacionesanteDeteccionCasos\\_AH1N1\\_090728.pdf](http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/ActuacionesanteDeteccionCasos_AH1N1_090728.pdf)
- 14.- Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-bournissen F, Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. CMAJ. 2009;181:55-8. [consultado 19 ago 2009]. Disponible en

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=2704420&blobtype=pdf>

15.- Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Harnden A, Mant D. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3172. Disponible en [http://www.bmj.com/cgi/reprint/339/aug10\\_1/b3172.pdf](http://www.bmj.com/cgi/reprint/339/aug10_1/b3172.pdf)

16.- Matheson NJ, Harnden A, Perera R, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD002744. Disponible en: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD002744/frame.html>

17.- World Health Organization. Assessing the severity of an influenza pandemic (11 mayo 2009). Global Alert Response (GAR) [consultado 20 ago 2009]. Disponible en: [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/assess/disease\\_swineflu\\_assess\\_20090511/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/assess/disease_swineflu_assess_20090511/en/index.html)

18.- Khazeni N, Bravata DM, Loti JC, Uyeki TM, Stave CD, Gould MK. Safety and efficacy of extended-duration antiviral chemoprophylaxis against pandemic and seasonal influenza. *Ann Intern Med*. 2009 151(7) [Epub ahead of print] [consultado 19 ago 2009]. Disponible en <http://www.annals.org/cgi/content/full/0000605-200910060-00143v1>

19.- Nacional Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Oseltamivir, amantadine (review) and zanamivir for the prophylaxis of influenza. NICE technology appraisal guidance 158. September 2008 [consultado 26 ago 2009]. Disponible en <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA158Guidance.pdf>

20.- Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003;326:1167-70.

21.- Burch J, Corbett M, Stock Ch, Nicholson K, Elliot AJ, Duffy S, et al. Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:537-45.

22.- McGeer A, Green KA, Plevneshi A, Shigayeva A, Siddiqi N, Raboud J, et al; Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalisation in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1568-75.

23.- Hurt AC, Holien JK, Parker M, Kelso A, Barr IG. Zanamivir-Resistant Influenza Viruses with a Novel Neuraminidase Mutation. *J Virol*. doi:10.1128/JVI.01200-09. [consultado 5 sep 2009]. Disponible en <http://jvi.asm.org/cgi/content/abstract/JVI.01200-09v1>.

24.- World Health Organization. Drug Resistance Expected in H1N1 Pandemic [consultado 5 sep 2009]. Disponible en [http://www.natap.org/2009/newsUpdates/070909\\_04.htm](http://www.natap.org/2009/newsUpdates/070909_04.htm).

25.- Centers for Diseases Control and Prevention. Oseltamivir-Resistant Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection in Two Immunosuppressed Patients --- Seattle, Washington, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(32):893-6. Disponible en <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0814a1.htm>

26.- European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC INTERIM GUIDANCE. Public health use of influenza antivirals during influenza pandemics [consultado 5 sep 2009]. Disponible en [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC\\_DispForm.aspx?ID=377](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=377)

27.- Moscona A. Global transmission of Oseltamivir-resistant influenza. *N Engl J Med*. 2009; 360:953-6 . [consultado 2 sep 2009]. Disponible en <http://content.nejm.org/cgi/reprint/360/10/953.pdf>

28.- World Health Organization. Clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus: initial guidance. Mayo 2009 [consultado 20 ago 2009]. Disponible en [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical\\_managementH1N1\\_21\\_May\\_2009.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_managementH1N1_21_May_2009.pdf)

29.- World Health Organization. WHO Guidelines for Pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. 20 agosto 2009. (H1N9 2009. Nota informativa num.8) [consultado 14 ago 2009]. Disponible en [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\\_guidelines\\_pharmaceutical\\_mngt.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf)

30.- Zambon M, Hays J, Webster A, Newman R, Keene O. Diagnosis of influenza in the community: relationship of clinical diagnosis to confirmed virological, serologic, or molecular detection of influenza. *Arch Intern Med*. 2001;161: 2116-22. [consultado 5 sep 2009]. Disponible en <http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/161/17/2116>

31.- Ministerio de Salud de Argentina. Informe de situación. Influenza pandémica (H1N1) 5-08-2009 [consultado 28 ago 2009]. Disponible en [http://www.msal.gov.ar/archivos/INFORME%20INFLUENZA%20PANDÉMICA%20\\_H1N1\\_%2005-08-2009.pdf](http://www.msal.gov.ar/archivos/INFORME%20INFLUENZA%20PANDÉMICA%20_H1N1_%2005-08-2009.pdf)