



 [Enviar un comentario sobre esta revisión](#)

 [Visualizar esta revisión en formato PDF](#)

 [Versión para imprimir](#)

Inhibidores de la neuraminidasa para la prevención y el tratamiento de la gripe en niños

Matheson NJ, Harnden AR, Perera R, Sheikh A, Symmonds-Abrahams M



Fecha de la modificación más reciente: 20 de setiembre de 2006

Fecha de la modificación significativa más reciente: 20 de setiembre de 2006

Esta revisión debería citarse como: Matheson NJ, Harnden AR, Perera R, Sheikh A, Symmonds-Abrahams M. Inhibidores de la neuraminidasa para la prevención y el tratamiento de la gripe en niños (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

RESUMEN

Antecedentes

Durante los años de epidemia, las tasas de ataque de gripe en los niños superan el 40%. Las opciones para la prevención y el tratamiento incluyen los inhibidores de la neuraminidasa: zanamivir y oseltamivir.

Objetivos

El objetivo de esta revisión fue evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de los inhibidores de la neuraminidasa para el tratamiento y la prevención de la infección por gripe en niños.

Estrategia de búsqueda

Se hicieron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL) (*The Cochrane Library* número 1, 2005); MEDLINE (1966 hasta abril 2005); EMBASE (enero 1980 hasta diciembre 2004); el on-line GlaxoSmithKline Clinical Trials Register; el on-line Roche Clinical Trial Protocol Registry y Clinical Trial Results Database (agosto 2005); y en las listas de referencias de artículos. También se buscó en los sitios web de los organismos regulatorios de los EE.UU. y Europa y se estableció contacto con los fabricantes y los autores.

Criterios de selección

Ensayos controlados aleatorios doble ciegos que compararon inhibidores de la neuraminidasa con placebo u otros fármacos antivirales en niños menores de 12 años de edad. También se incluyeron datos adicionales sobre seguridad y tolerabilidad provenientes de otras fuentes.

Recopilación y análisis de datos

Cuatro autores aplicaron los criterios de inclusión a los estudios recuperados, evaluaron la calidad de los ensayos y extrajeron los datos. Los datos de oseltamivir y zanamivir se analizaron por separado.

Resultados principales

Se incluyeron tres ensayos que presentaron datos de 1 500 niños con una definición clínica de caso de gripe, de los cuales 977 presentaron infección por el virus de la gripe confirmada por el laboratorio. En términos generales, la calidad de los ensayos fue buena. El oseltamivir disminuyó la mediana de la duración de la enfermedad en un 26% (36 horas) en niños anteriormente sanos con gripe confirmada por el laboratorio ($p < 0,0001$). La reducción fue sólo de 7,7% (10 horas) en niños "en riesgo" (asmáticos), y este resultado no alcanzó significación estadística (valor $p = 0,54$). El zanamivir disminuyó la mediana de la duración de la enfermedad en un 24% (1,25 días) en niños anteriormente sanos con gripe confirmada por el laboratorio ($p < 0,001$). No hubo datos de los niños "en riesgo". Sólo el oseltamivir produjo una reducción significativa de las complicaciones de la gripe (en particular otitis media), aunque hubo una tendencia a beneficiarse con el zanamivir. Se identificó un ensayo controlado con asignación al azar de oseltamivir para la prevención de la transmisión de la gripe en las viviendas, que informó datos de 222 contactos en edad pediátrica. Cuando los casos índices tenían gripe confirmada por el laboratorio se observó una eficacia de la protección de un 55%, resultado que no alcanzó significación estadística (valor $p = 0,089$). El perfil de eventos adversos del zanamivir no fue peor que el del placebo, pero los vómitos fueron más frecuentes en los niños tratados con oseltamivir.

Conclusiones de los autores

Los inhibidores de la neuraminidasa son efectivos para acortar la duración de la enfermedad en niños sanos con gripe, pero la eficacia en niños "en riesgo" todavía no ha sido probada. El oseltamivir también es efectivo para disminuir la incidencia de complicaciones secundarias y puede ser efectivo para la profilaxis de la gripe.

Esta revisión debería citarse como:

Matheson NJ, Harnden AR, Perera R, Sheikh A, Symmonds-Abrahams M Inhibidores de la neuraminidasa para la prevención y el tratamiento de la gripe en niños (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Inhibidores de la neuraminidasa para la prevención y el tratamiento de la gripe en niños

La gripe es una infección de las vías respiratorias causada por un virus. La infección se puede tratar con los inhibidores de la neuraminidasa (zanamivir y oseltamivir), un grupo de fármacos contra la gripe. Esta revisión encontró que ambos fármacos redujeron en alrededor de un día la duración de la enfermedad en niños anteriormente sanos. El oseltamivir también previno las complicaciones de la gripe, en particular las infecciones del oído. Se necesita más investigación para determinar si los fármacos son también útiles para: los niños "en riesgo" (con un trastorno médico preexistente); y la prevención (en lugar del tratamiento) de la gripe en niños. Ningún fármaco causó efectos secundarios graves.

ANTECEDENTES

El virus de la gripe se ha reconocido durante mucho tiempo como una causa significativa de morbilidad y mortalidad en poblaciones de adultos sanos, pero sólo recientemente se ha intentado cuantificar la carga de la enfermedad en los niños ([Izurieta 2000](#); [Neuzil 2000](#)). La gripe en los niños ha sido mal documentada debido a sus síntomas no específicos, la gran variedad de otros virus circulantes (que a menudo incluyen un predominio del virus sincitial respiratorio), la ausencia de una prueba de diagnóstico fácilmente accesible y la percepción de que es una enfermedad benigna en la niñez. No obstante, se reconoce que los niños en edad escolar son la fuente principal de la introducción de la gripe en el hogar ([Longini 1982](#)).

Durante los años epidémicos, las tasas de ataque a menudo superan el 40% en los niños en edad preescolar y el 30% en los niños en edad escolar ([Glezen 1978](#)). Un estudio de cohorte retrospectivo de una gran población de niños en los Estados Unidos calculó (mediante diferencias de tasas entre estaciones de gripe y perigripe) que el número anual de hospitalizaciones atribuibles a la gripe para las enfermedades cardiopulmonares agudas varió de 4 a 104 cada 10 000 niños, según la edad ([Neuzil 2000](#)). Los niños menores de seis meses tuvieron más probabilidades de hospitalización. Es más, la gripe representó un aumento del 35% de las visitas ambulatorias para los niños menores de tres años de edad y un aumento del 10% al 30% del uso de antibióticos en los niños menores de 15 años de edad.

Durante las estaciones predominantes de gripe, los niños con enfermedades crónicas (asma, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares, inmunosupresión, cáncer, nefropatía, hemoglobinopatías, enfermedades neurológicas) y los recién nacidos prematuros tienen entre 4 y 21 veces más probabilidad de ser hospitalizados por complicaciones respiratorias que los niños sanos ([Izurieta 2000](#)). En los estudios prospectivos de niños con asma infectados con gripe, la incidencia informada de las exacerbaciones ha variado mucho del 7% al 86% ([Pattemore 1992](#)). Estudios más recientes han detectado el virus de la gripe en 5% al 7% de todas las exacerbaciones de asma en niños ([Freythuth 1999](#); [Johnston 1995](#)), aunque es de esperar que esta proporción cambie de acuerdo con la prevalencia puntual de la gripe y puede ser considerablemente mayor durante las epidemias anuales.

Las complicaciones de la gripe en los niños incluyen otitis media aguda, convulsiones febriles, sinusitis, bronquitis, bronquiolitis, crup, neumonía (viral y bacteriana) y síndrome de Reye. Las incidencias de otitis media aguda en los niños con infección confirmada de gripe (hasta seis años de edad) han variado del 21% a más del 50%; la incidencia más elevada se registró en los niños menores de dos años de edad ([Belshe 1998](#); [Henderson 1982](#); [Neuzil 2002](#); [Ruuskanen 1989](#)).

En estudios epidemiológicos se ha detectado sistemáticamente la presencia de virus respiratorios en las muestras de hisopados nasofaríngeos en el 30% al 50% de los niños con otitis media aguda y estudios recientes han detectado tasas de infección viral hasta del 90% con la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) ([Heikkinen 2000](#); [Henderson 1982](#); [Uhari 1995](#)). Por lo tanto, aunque las bacterias pueden aislarse del oído medio en aproximadamente el 70% de los casos de otitis media aguda, una proporción apreciable de éstos en realidad puede ser secundaria a la infección viral ([Heikkinen 2000](#)). Se piensa que el mecanismo es una combinación de efectos citopáticos directos, disfunción de la trompa de Eustaquio inducida por la respuesta inflamatoria del huésped a la infección viral y alteración de la sensibilidad a la colonización y la adherencia bacteriana, que origina una invasión bacteriana en el oído medio ([Hayden 2001a](#); [Heikkinen 2000](#)).

Los virus de la gripe A y B representan aproximadamente del 8% al 13% de los virus aislados en la otitis media aguda ([Heikkinen 1999](#); [Henderson 1982](#); [Uhari 1995](#)) pero esta proporción puede variar de acuerdo con la prevalencia puntual de gripe. En efecto, los estudios de la vacuna contra la gripe, en los cuales se inmunizaron niños de hasta seis años de edad antes del comienzo de la estación de gripe, demostraron una reducción del 30% al 36% de la incidencia general de la otitis media aguda ([Belshe 1998](#); [Clements 1995](#); [Heikkinen 1991](#)).

El componente central del ácido ribonucleico (ARN) del virus de la gripe está rodeado por una proteína, el antígeno de la nucleoproteína, que determina el tipo (A, B o C) de virus. La superficie exterior del virus comprende una membrana de lípidos con dos antígenos de glucoproteína adheridos a ella. Uno de éstos, la neuraminidasa, tiene un rol importante en la liberación y la propagación de los viriones de las células infectadas, mientras que el otro, la hemaglutinina, ayuda en la entrada a las células del huésped. Los antígenos de la neuraminidasa y de la hemaglutinina ayudan a determinar la cepa del virus de la gripe. La epidemiología particular de la gripe se debe a la capacidad del virus de cambiar su capa antigénica lentamente mediante la mutación o repentinamente mediante el cambio antigénico que causa la reclasificación (generalmente en el interior de los patos y cerdos que actúan como reservorios de la enfermedad en el sur de China). Es este último fenómeno el que puede dar lugar a una pandemia.

La inhibición de los fármacos de la enzima neuraminidasa interrumpe la propagación de los virus de la gripe A y B dentro de las vías respiratorias. Los inhibidores de la neuraminidasa han sido utilizados para la profilaxis y el tratamiento de la gripe causada por el virus de la gripe A y B. En cambio, los fármacos antivirales como la amantadina y la rimantadina son inactivos contra la gripe B. En los EE.UU. se autorizó el uso de zanamivir (GlaxoSmithKline) administrado por inhalación para el tratamiento de la gripe en niños mayores de siete años, pero en Europa actualmente no se recomienda su uso en niños menores de 12 años de edad. En ninguno de los dos se autoriza para la profilaxis de la gripe. El oseltamivir (Roche) administrado por vía oral está autorizado en los EE.UU. para el tratamiento de la

gripe en niños mayores de un año y ha recibido la misma licencia para su uso en Europa. También está autorizado en ambas áreas para la profilaxis de la gripe en adolescentes y adultos de 13 años de edad o más, pero no en los niños. El desarrollo del peramivir (BioCryst), un tercer inhibidor de la neuraminidasa, se interrumpió después de que los hallazgos iniciales de un ensayo clínico de fase III (en adultos) no demostraran diferencias estadísticas en el alivio de los síntomas de gripe entre el peramivir y el control ([BioCryst 2002](#)). No se reclutaron pacientes pediátricos en los ensayos del fármaco (A.K. Schleusner, BioCryst, comunicación personal, 2002).

Una revisión Cochrane sobre el uso de inhibidores de la neuraminidasa para la prevención y el tratamiento de la gripe en adultos sanos ([Jefferson 2002](#)) encontró que los fármacos redujeron la duración de los síntomas de gripe en un día y que fueron efectivos para prevenir el 60% de los casos de gripe confirmada por el laboratorio. Esta revisión evaluará los ensayos de zanamivir y oseltamivir en niños menores de 12 años de edad.

OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión fue evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de los inhibidores de la neuraminidasa para el tratamiento y la prevención de la gripe en niños sanos y "en riesgo" (niños con una enfermedad crónica subyacente) menores de 12 años de edad, en base a las pruebas obtenidas de los ensayos controlados aleatorios (ECA) disponibles. También se pretendió calcular toda reducción de las tasas de ataque domésticas secundarias en el tratamiento de los niños que padecen gripe con inhibidores de la neuraminidasa.

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios

ECA doble ciego que comparaban inhibidores de la neuraminidasa con placebo u otros fármacos antivirales. En los ensayos que compararon los inhibidores de la neuraminidasa con otros fármacos antivirales se debe haber probado con el uso de diseños de estudios apropiados que estos fármacos son superiores al placebo.

También se incluyeron datos adicionales sobre seguridad y tolerabilidad provenientes de otras fuentes: estudios no cegados, no aleatorios, no controlados con placebo; informes posteriores a la comercialización; informes de casos; declaraciones de la compañía; y declaraciones de las agencias regulatorias.

Tipos de participantes

Niños menores de 12 años de edad.

En los estudios que analizaron la eficacia para el tratamiento de la gripe se estipuló que los pacientes debían tener: un diagnóstico clínico de gripe (temperatura mayor de 37,8 °C; al menos dos de los siguientes síntomas: tos, cefalea, mialgia, dolor de garganta o fatiga; y no debían tener manifestaciones clínicas de infección bacteriana) realizado por un profesional de la asistencia sanitaria en una comunidad en la que había un brote de gripe; y con confirmación por el laboratorio o por diagnóstico inmediato de gripe.

En los estudios que examinaron la eficacia de la profilaxis, los niños debían satisfacer todos los criterios siguientes: residencia en una comunidad en la que haya un brote de gripe; profilaxis administrada antes, al comienzo o durante el brote; confirmación de la gripe por el laboratorio o por diagnóstico inmediato.

Tipos de intervención

Inhibidores de la neuraminidasa para el tratamiento o la profilaxis.

Tipos de medidas de resultado

Las medidas de resultado primarias para el tratamiento fueron: tiempo hasta la resolución (definido como ausencia por más de 24 horas) de los síntomas importantes (tos, temperatura mayor de 37,8 °C, cefalea, mialgia, dolor de garganta, fatiga); tiempo para retornar a las actividades normales o para retornar a la escuela; tasas de ataque secundario en el domicilio.

Las medidas de resultado secundarias para el tratamiento fueron: tiempo hasta la reducción de la gravedad de los síntomas importantes; calificaciones de los síntomas; temperatura máxima diaria; trastorno del sueño; uso de paracetamol (antipirético/analgésico) (mg/24 horas); proporción que usaba antibióticos; proporción que ingresó en el hospital; duración de la estancia hospitalaria e incidencia de complicaciones (otitis media aguda, neumonía, muerte). Además, para los niños con enfermedad crónica, puntuaciones de los síntomas y mediciones fisiológicas relevantes (por ejemplo, en el asma, puntuaciones de los síntomas y pruebas de función pulmonar).

Las medidas de resultado de la profilaxis fueron: incidencia de la gripe confirmada por el laboratorio o por diagnóstico inmediato, o de la enfermedad de tipo gripal.

Las medidas de resultado de los eventos adversos fueron: incidencia de la interrupción del tratamiento/retiro del estudio y de los eventos locales y sistémicos registrados en los ensayos clínicos; evaluación cualitativa de los datos de seguridad y tolerabilidad a partir de otras fuentes.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Ver: estrategia de búsqueda [Cochrane Acute Respiratory Infections Group](#)

Para esta revisión, se hicieron búsquedas en el Registro Cochrane Central Cochrane de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL) (*The Cochrane Library* Número 1, 2005); MEDLINE (1966 hasta abril 2005); EMBASE (enero 1980 hasta diciembre 2004); el registro en línea GlaxoSmithKline Clinical Trials Register; y los registros en línea Roche Clinical Trial Protocol Registry y Clinical Trial Results Database (agosto de 2005). Se estableció un diálogo con Roche y GlaxoSmithKline y cuando fue pertinente se estableció contacto con los primeros autores de los estudios recuperados.

Se hicieron búsquedas en MEDLINE y CENTRAL utilizando los siguientes términos de búsqueda, que se adaptaron para otras bases de datos electrónicas. No hubo restricciones de idioma.

MEDLINE (WebSpirs)

#1 oseltamivir

#2 zanamivir

#3 neuraminidase inhibitors

#4 #1 or #2 or #3

#5 explode 'Influenza-' / all subheadings in MIME,MJME

#6 influenz*

#7 #5 or #6

#8 explode 'Neuraminidase-' / all subheadings in MIME,MJME

#9 neuraminidase

#10 #8 or #9

#11 #7 and #10

#12 #4 and #7

#13 #11 or #12

También se buscó la bibliografía de los ensayos incluidos, dos UK National Health Service (NHS) Health Technology Assessment (HTA) Reports encargados por el UK National Institute of Clinical Excellence (NICE) ([Burls 2002](#); [Turner 2002](#) - resumen también publicado como [Cooper 2003](#)) y dos Canadian Coordinating Office for HTA (CCOHTA) Reports ([Brady 2001](#); [Husereau 2001](#)) en busca de algún ensayo pertinente adicional. Se estableció contacto con los autores del NHS HTA Report más reciente ([Turner 2002](#)).

Se realizaron búsquedas en los sitios Web de la Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU. (<http://www.fda.gov>), incluido MedWatch (Programa de Informes sobre Eventos Adversos e Información de Seguridad de la FDA; <http://www.fda.gov/medwatch>) y la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) (<http://www.emea.eu.int>) para obtener referencias sobre ensayos/datos adicionales e informes sobre eventos adversos posteriores a la comercialización (octubre 2005).

Además, se estableció contacto con UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) para recuperar algún informe de eventos adversos de las empresas o los profesionales vía el Yellow Card Scheme (Esquema de la Tarjeta Amarilla) (agosto de 2005).

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Selección de los ensayos

Uno de los autores de la revisión (MA) examinó los títulos y los resúmenes identificados en las búsquedas electrónicas iniciales (2002). Cuando el estudio era posiblemente pertinente para incluirlo en la revisión o cuando los parámetros no eran explícitos, se obtuvo el artículo completo. La incertidumbre sobre la elegibilidad se aclaró mediante discusión entre tres autores de la revisión (MA, NM, AH). Los títulos y los resúmenes identificados cuando la revisión se actualizó (2005) fueron revisados por uno de los autores de la revisión (NM).

Evaluación de la calidad de los ensayos

Se evaluó la calidad de los ensayos controlados con un formulario estandarizado que incluyó la generación del programa de la asignación, el ocultamiento de la asignación/ejecución del cegamiento y el cumplimiento del ensayo. La escala de Jadad de 0 a 5 puntos ([Jadad 1996](#)) se usó para evaluar la calidad de los ensayos. También se documentó la calidad metodológica de los estudios mediante los siguientes criterios: las diferencias iniciales entre los grupos experimentales, los criterios de diagnóstico utilizados y la duración del seguimiento. No se realizó una evaluación formal de la calidad de los estudios no controlados que contribuyeron sólo con datos de seguridad.

Recopilación de datos

Tres autores de la revisión (MA, NM, AH) extrajeron datos de forma independiente utilizando formularios estandarizados de extracción de datos. Un revisor (NM) compiló y verificó los datos. Cuando diversas fuentes describieron el mismo ensayo, se combinaron en una única extracción de datos (NM). Un segundo revisor (MA) los verificó de forma independiente. Un autor de la revisión (NM) extrajo los datos de los ensayos identificados cuando se actualizó la revisión (2005).

Algunos datos sólo estaban informados en fuentes secundarias ([NA130009](#) - FDA 2003; [WV15758](#)) - EMA 2005 y FDA 2004) y no estaban disponibles en fuentes primarias (artículos de revistas con revisión por pares, informes de congresos). Si el ensayo principal (ID del estudio) fue mencionado explícitamente y si el estudio cumplió con los criterios de inclusión, los datos se incorporaron en el formulario de extracción de datos apropiado. Sin embargo, si el ensayo principal no se mencionó explícitamente o si los detalles del estudio no estaban disponibles, los datos se registraron por separado en la sección "Resultados".

Cuando los aspectos metodológicos o la presentación de los datos eran inciertos o cuando hubo discrepancias numéricas significativas entre las fuentes que informaron los resultados del mismo ensayo se estableció contacto con las compañías farmacéuticas responsables y se les solicitó información adicional o una aclaración.

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Fuentes

La estrategia de búsqueda electrónica amplia inicial recuperó 3 723 citas (2002). Se identificaron 879 citas adicionales cuando las búsquedas se actualizaron (2005). Estas citas incluían referencias de: cuatro ensayos controlados de inhibidores de la neuraminidasa para el tratamiento de la infección por gripe en niños ([Imamura 2003](#); [NA130009](#); [WV15758](#); [WV15759/WV15871](#)); cinco ensayos no controlados, estudios observacionales de inhibidores de la neuraminidasa para el tratamiento de la gripe en niños ([Kawai 2003](#); [Machado 2004](#); [Mitamura 2002](#); [Vogel 2002](#); [Yamaura 2003](#)); cinco ensayos controlados de inhibidores de la neuraminidasa para la prevención de la transmisión de la gripe en las familias ([Monto 2002](#); [NAI30010](#); [Welliver 2001](#); [WV16193](#)) y en enfermos hospitalizados pediátricos ([Shinjo 2004](#)); un estudio no controlado observacional de oseltamivir para la prevención de la transmisión de la gripe en pacientes ambulatorios pediátricos ([Chik 2004](#)); tres estudios farmacocinéticos de inhibidores de la neuraminidasa ([Oo 2001](#); [Oo 2003](#); [Peng 2000](#)); un estudio descriptivo de cepas de virus de la gripe resistentes que aparecían en niños tratados con oseltamivir ([Kiso 2004](#)); un informe de caso de un niño tratado con zanamivir ([Gubareva 1998](#)); tres estudios retrospectivos de datos de reclamaciones al seguro de salud por pacientes tratados con inhibidores de la neuraminidasa, que incluían niños ([Cole 2002](#); [Loughlin 2002](#); [Nordstrom 2004](#)); y un estudio sobre la fiabilidad de una prueba de diagnóstico rápido de la gripe en niños tratados con oseltamivir ([Hata 2004](#)). No se pudo recuperar un resumen de congreso posiblemente pertinente, a pesar de búsquedas exhaustivas en el Reino Unido, Australia y los EE.UU. ([Von Bremen 2003](#)). Los datos de los ensayos estaban publicados en múltiples artículos de revistas [WV15758](#) (Dutkowski 2003; Erratum 2001; Reisinger 2004; Whitley 2001) y [WV15759/WV15871](#) (Dutkowski 2003; Johnston 2005). En esta revisión, los ensayos han sido denominados por la identificación del estudio en lugar del nombre de su referencia primaria.

Además de los artículos publicados, Roche suministró ocho presentaciones en congresos que proporcionaron datos de ensayos [WV15758](#) (Hayden 2000; Reisinger 2000a; Whitley 2000a; Whitley 2000b; Winther 2000), [WV15759/WV15871](#) (Whitley 2000a) y [WV16193](#) (Belshe 2001; Hayden 2002) y una presentación en un congreso que informó un análisis agrupado de los datos de seguridad de ensayos controlados de oseltamivir en niños y adultos ([Waskett 2001](#)). La búsqueda bibliográfica identificó un resumen adicional con los datos de [WV15758](#) (Reisinger 2000b) y GlaxoSmithKline suministró una presentación en un congreso que proporcionó datos del ensayo [NAI30010](#) (Hayden 1999). Una búsqueda del GlaxoSmithKline Clinical Trial Register identificó un ensayo controlado adicional del zanamivir para el tratamiento de la infección por gripe en niños ([NAI30028](#)) y una búsqueda en la Roche Clinical Trial Results Database identificó un ensayo controlado adicional de oseltamivir para el tratamiento de la gripe en niños y adolescentes ([NV16871](#)). Los autores principales de los estudios patrocinados por compañías farmacéuticas no proporcionaron directamente ninguna información adicional.

El análisis del sitio Web de la FDA identificó la información Current Label de la aprobación del oseltamivir ([WV15758](#) - FDA 2004) y zanamivir ([NA130009](#) - FDA 2003). Además, la revisión del sitio EMEA en la web identificó un European Public Assessment Report del oseltamivir ([WV15758](#) - EMEA 2005). Estos informes incluyeron una discusión sobre la eficacia y la seguridad del fármaco para el tratamiento de la gripe en los niños. No se presentaron informes sobre los eventos adversos posteriores a la comercialización en niños por la FDA o EMEA, ni se identificaron en una búsqueda realizada en la UK MHRA Adverse Drug Reactions On-line Information Tracking database (comunicación personal de Mark Loughrey, MHRA: Post Licensing Division, 2005).

Los autores del más reciente UK NHS HTA Report ([Turner 2002](#)) confirmaron que, hasta donde se conoce, estas búsquedas estaban completas (Dr. A. Sutton, comunicación personal, 2002). Finalmente, tanto Roche como GlaxoSmithKline comprobaron que estas búsquedas no omitieron algún ensayo de conocimiento público (Dr. A. Webster, GlaxoSmithKline y Dr. Z. Panahloo, Roche, comunicaciones personales, 2005). En particular, la aprobación inicial del uso del zanamivir en niños fue en febrero de 2000 (en México) y diciembre de 2000 para el oseltamivir (en los EE.UU.). Los ensayos clínicos no podían haber comenzado antes de estas fechas sin el conocimiento de las compañías farmacéuticas.

Ensayos de tratamiento

En total, se identificaron seis ensayos controlados de inhibidores de la neuraminidasa para el tratamiento de la gripe en niños ([Imamura 2003](#); [NA130009](#); [NAI30028](#); [NV16871](#); [WV15758](#); [WV15759/WV15871](#)). De estos ensayos, tres fueron elegibles para la revisión:

[WV15758](#) era un ECA doble ciego que evaluó la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de un ciclo de cinco días de oseltamivir dos veces al día oral (o placebo) para el tratamiento de la infección sintomática por gripe adquirida naturalmente, en 695 niños de uno a 12 años de edad. Las características iniciales de la población tratada y los controles se resumen en [Tabla 01](#).

[WV15759/WV15871](#) (se asignaron dos números de WV porque el estudio se realizó durante dos estaciones) fue un ECA doble ciego que evaluó la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de un ciclo de cinco días de oseltamivir dos veces al día oral (o placebo) para el tratamiento de la infección sintomática por gripe naturalmente adquirida, en 334 niños con asma de seis a 12 años de edad. Las características iniciales de la población con tratamiento y los controles, incluida la gravedad del asma al inicio, se resumen en [Tabla 02](#).

[NA130009](#) fue un ECA doble ciego que evaluó la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de un ciclo de cinco días de zanamivir inhalado dos veces al día (o placebo) para el tratamiento de la infección sintomática por gripe adquirida naturalmente en 471 niños de cinco a 12 años de edad. Las características iniciales de la población tratada y de los controles se resumen en [Tabla 03](#).

No hay datos disponibles todavía para [NAI30028](#) y no se proporcionaron datos de subgrupos de niños de menos de 12 años de edad en [NV16871](#). [Imamura 2003](#) evaluó la eficacia del oseltamivir 2 a 4 mg/kg/día o de la amantadina para el tratamiento de 162 enfermos pediátricos hospitalizados con una infección por gripe A. Se incluyó un grupo control, pero actualmente no hay detalles adicionales en inglés sobre la metodología del ensayo o los resultados. El informe completo está publicado en japonés y está a la espera de traducción. Será incluido en la próxima actualización de la revisión.

Se identificaron cinco ensayos no controlados de tratamiento adicionales ([Kawai 2003](#); [Machado 2004](#); [Mitamura 2002](#); [Vogel 2002](#); [Yamaura 2003](#)). Como los criterios de inclusión con respecto a las variables principales de resultado sobre seguridad y tolerabilidad fueron más laxos (para incluir estudios no aleatorios) hubo un estudio de este tipo elegible para la revisión:

[Machado 2004](#) era un estudio observacional no controlado que evaluó la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de un ciclo de cinco días de oseltamivir oral dos veces al día para el tratamiento de la infección por gripe sintomática naturalmente adquirida, en 319 participantes con trasplante de médula que incluyó 11 niños. Los autores proporcionaron datos limitados sobre la seguridad en este pequeño grupo (Dr. C. Machado, comunicación personal, 2005).

Ver tablas "Características de los estudios incluidos", "Características de los estudios excluidos" y "Características de los estudios en curso" para obtener detalles adicionales.

Ensayos sobre prevención

Se identificaron en total cinco ensayos controlados de inhibidores de la neuraminidasa para la prevención de la gripe en niños ([NAI30010](#); [Monto 2002](#); [Shinjo 2004](#); [WV16193](#); [Welliver 2001](#)). De estos ensayos, uno fue elegible para su inclusión en la revisión:

[WV16193](#) era un ECA abierto que evaluó la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de un ciclo de diez días de oseltamivir una vez al día oral (o una actitud expectante) para la profilaxis de la infección por gripe en contactos familiares de casos índices con enfermedad de tipo gripal. El estudio incluyó 222 contactos de uno a 12 años de edad, en los que se realizó otro análisis de la eficacia profiláctica. No se proporcionaron las características iniciales de las poblaciones pediátricas con tratamiento y de control. Entre los contactos familiares de todas las edades, sin embargo, menos del 3% usaban broncodilatadores de acción corta inhalados concomitantes, y sólo 7% estaban vacunados contra la gripe. El 66% de los casos índice confirmados por el laboratorio tenía el virus de la gripe tipo A y un 34% tenía el virus de la gripe tipo B. Como todos los contactos se asignaron al azar a recibir profilaxis con oseltamivir o tratamiento expectante, todos los casos índices (incluidos 134 niños de uno a 12 años de edad) fueron tratados con un ciclo de cinco días de oseltamivir dos veces al día por vía oral, y los contactos asignados al azar al brazo de control recibieron un ciclo estándar de tratamiento si la enfermedad se desarrollaba posteriormente. Los datos disponibles de seguridad de esta población eran limitados.

Ningún niño recibió oseltamivir en [Welliver 2001](#), y no se proporcionaron datos de subgrupos según la eficacia profiláctica o la seguridad en niños en [Monto 2002](#) o [NAI30010](#). [Shinjo 2004](#) evaluó la eficacia de un ciclo de siete a diez días de oseltamivir 2 mg/kg una vez al día por vía oral para la prevención de la transmisión de la gripe en 29 pacientes pediátricos hospitalizados. Se incluyó un grupo control, pero no hay detalles adicionales actualmente disponibles sobre la metodología del ensayo en inglés. El informe completo se ha publicado en japonés y está en espera de traducción. Será incluido en la próxima actualización de la revisión..

Se identificó un ensayo adicional de prevención, no controlado ([Chik 2004](#)). No fue elegible para la revisión.

Ver tablas "Características de los estudios incluidos" y "Características de los estudios excluidos" para obtener detalles adicionales.

Otros estudios

En total se identificaron diez estudios adicionales de inhibidores de la neuraminidasa en niños ([Cole 2002](#); [Gubareva 1998](#); [Hata 2004](#); [Kiso 2004](#); [Loughlin 2002](#); [Nordstrom 2004](#); [Oo 2001](#); [Oo 2003](#); [Peng 2000](#); [Waskett 2001](#)). Como los criterios de inclusión fueron laxos con respecto a las variables principales de evaluación de la seguridad y la tolerabilidad (para incluir datos de estudios no ECA) se eligieron tres para la revisión:

[Loughlin 2002](#) era un estudio retrospectivo de datos del seguro de salud que evaluaba la incidencia de eventos respiratorios adversos en 5 450 pacientes, incluidos 42 niños de menos de 12 años edad, tratados con un ciclo de cinco días de zanamivir inhalado dos veces al día.

[Oo 2003](#) era un estudio no controlado de farmacocinética, seguridad y tolerabilidad de una dosis única de oseltamivir por vía oral en 12 niños sanos de uno a cinco años de edad.

[Peng 2000](#) era un estudio no controlado sobre farmacocinética, seguridad y tolerabilidad de una sola dosis de zanamivir inhalado en 24 niños de tres meses a 12 años de edad con signos y síntomas de enfermedad respiratoria.

Ver tablas "Características de los estudios incluidos" y "Características de los estudios excluidos" para obtener detalles adicionales.

CALIDAD METODOLÓGICA

Los datos para esta revisión se obtuvieron de una variedad de fuentes primarias y secundarias. Aunque se evaluó la calidad de los ensayos controlados con el sistema de puntuación de Jadad (ver tabla "Características de los estudios incluidos"), en este contexto una puntuación de Jadad baja puede reflejar las limitaciones de las descripciones de los ensayos disponibles en lugar de expresar las limitaciones reales de la realización del ensayo.

Ensayos de tratamiento

No se identificó ningún problema importante que repercutiera en la calidad del estudio en [WV15758](#), [WV15759/WV15871](#) o [NA130009](#) respecto a las diferencias al inicio entre los grupos con tratamiento y de control ([Tabla 01](#); [Tabla 02](#); [Tabla 03](#)), la duración del seguimiento o los criterios de diagnóstico usados en las variables principales de evaluación. Hubo ligeramente más pacientes con evaluación de los síntomas como "graves" antes del tratamiento en el brazo con tratamiento de [NA130009](#).

Aunque no representó una deficiencia en ningún ensayo, el número de niños vacunados contra la gripe fue mucho mayor en [WV15759/WV15871](#) (19%) que en [WV15758](#) (3%) o en [NA130009](#) (2%). Esto puede haber modificado el efecto del oseltamivir en [WV15759/WV15871](#) porque el espectro de la gripe es a menudo más leve en niños vacunados que en los no vacunados ([Belshe 1998](#)).

Se examinó detalladamente la incidencia de las complicaciones secundarias y el uso de antibióticos en [WV15758](#). El diagnóstico fue realizado individualmente por los médicos de atención primaria, y sólo se describieron criterios de diagnóstico estandarizados de la otitis media. Se usó la timpanometría para confirmar el diagnóstico en 54 de los 76 casos (71%), pero no se realizó ningún esfuerzo para diferenciar la otitis media serosa o supurativa, o la etiología viral o bacteriana. Se evaluaron las complicaciones secundarias y el uso de antibióticos en [NA130009](#), pero no se especificaron los criterios de diagnóstico estandarizados. Se evaluaron las exacerbaciones del asma sólo en [WV15759/WV15871](#) y se definieron adecuadamente con mediciones del flujo espiratorio máximo (FEM) seriado.

En general, los tres estudios se adhirieron al principio del análisis del tipo intención de tratar (intention-to-treat analysis), aunque su aplicación no estuvo exenta de problemas. En [WV15758](#), 3 niños asignados al azar pero que se retiraron antes de recibir algún fármaco fueron excluidos de todos los análisis y entre los niños con gripe confirmada por el laboratorio, 8 del brazo de control y 10 del brazo con tratamiento parecen haber sido excluidos de algunos análisis debido a la pérdida de la información sobre eficacia. En [WV15759/WV15871](#), se informó la eficacia al final del tratamiento de los niños con gripe confirmada por el laboratorio, pero no de los niños incluidos en base a una definición de caso clínico de gripe. Se excluyó de todos los análisis un niño asignado al azar pero que se retiró antes de recibir algún fármaco.

Ensayos sobre prevención

No se identificó ningún problema importante que repercutiera en la calidad del estudio [WV16193](#) respecto a la duración del seguimiento o a los criterios de diagnóstico usados. Las características al inicio parecían similares en general entre el grupo con tratamiento y el grupo control, pero ningún comparador se excluyó en la población pediátrica.

Aunque se realizó un análisis del tipo intención de tratar (intention-to-treat analysis), se excluyeron del análisis 10 contactos del brazo de control y 10 contactos del brazo con tratamiento (de todas las edades) debido a falta de información sobre la eficacia, el diagnóstico serológico o el cultivo del virus de la gripe.

Este estudio era abierto, lo que plantea la posibilidad de sesgo en los resultados. La variable principal de evaluación primaria compuesta, sin embargo, se basó claramente en aspectos objetivos (confirmación de la infección por el laboratorio; temperatura mayor o igual a 37,8 °C) así como medidas subjetivas (síntomas clínicos de gripe). En términos generales se opinó que los datos tenían probabilidad de ser fiables. Por consiguiente, aunque no cumplió uno de los criterios preespecificados de inclusión (doble ciego), se consideró que el estudio no obstante debía estar incluido en la revisión.

Otros estudios

No se realizó una evaluación formal de la calidad del estudio.

Síntesis de los datos

Las variables principales de evaluación primarias de todos los estudios de tratamiento (tiempo hasta la resolución de la enfermedad, tiempo para retornar a la actividad normal) se informaron como la mediana del tiempo transcurrido hasta el evento. No hubo un acuerdo general entre los estudios sobre la definición de estos desenlaces compuestos, ni sobre las técnicas estadísticas utilizadas para generar las estadísticas de resumen publicadas. Por ejemplo, [WV15758](#) censuró los datos de los niños que se retiraron del estudio antes de la resolución de los síntomas, mientras que [NA130009](#) consideró los niños que se retiraron del estudio antes de la resolución de los síntomas como fracasos del tratamiento (y por consiguiente contribuyeron al análisis en su totalidad). A falta de datos de los pacientes individuales las técnicas para combinar las estadísticas de resumen de tales análisis no están bien desarrolladas (Centre for Statistics in Medicine, Oxford, Reino Unido, comunicación personal, 2000). Por consiguiente, los resultados se presentaron por separado para cada estudio.

Las complicaciones secundarias en los niños con gripe confirmada por el laboratorio se notificaron como datos dicotómicos en [WV15758](#) y [NA130009](#), pero hubo heterogeneidad clínica significativa entre los estudios. En particular, la eficacia del oseltamivir y el zanamivir para el tratamiento de las complicaciones extrapulmonares puede no ser equivalente, porque los diferentes métodos de administración (oral versus inhalación) proporcionan diferentes niveles de exposición a los fármacos en los tejidos extrapulmonares como el oído medio y los senos paranasales (ver "Discusión"). Esto es particularmente importante en los estudios de gripe en los niños, entre los cuales la otitis media aguda es la complicación secundaria más prevalente. Además, los rangos de edad de los niños incluidos para los estudios fueron diferentes: 1 a 12 años ([WV15758](#)) comparado con cinco a 12 años ([NA130009](#)). Las tasas de la otitis media aguda son más altas en los niños pequeños, se incluyeron en [WV15758](#), pero se excluyeron en [NA130009](#). Por consiguiente, los resultados de estos dos estudios se presentan por separado. No había datos comparables disponibles para [WV15759/WV15871](#).

La incidencia de efectos adversos fue marcadamente diferente entre los brazos de control de [NA130009](#) (21%), y los de [WV15758](#) (52%) y [WV15759/WV15871](#) (51%), en el otro (ver "Discusión"). Por consiguiente, no se combinaron los datos entre los estudios de oseltamivir y zanamivir. Sin embargo, se combinaron los datos sobre los eventos adversos de los dos estudios que evaluaron la efectividad del oseltamivir ([WV15758](#); [WV15759/WV15871](#)). Se calcularon los odds-ratios de Peto con un modelo de efectos fijos. Se examinaron los diagramas resumidos de heterogeneidad y se evaluaron con la estadística I^2 .

En esta revisión se han reproducido los niveles de significación y los intervalos de confianza informados en los estudios y no se volvieron a calcular. Sin embargo, cuando hizo falta se calcularon los intervalos de confianza no informados en los estudios.

Debido al número limitado de ECA aptos para la revisión no era apropiado realizar diagramas en embudo para evaluar el sesgo de publicación.

RESULTADOS

Tratamiento

Se informó en cada ensayo el desenlace de los niños con gripe confirmada por el laboratorio (Lab. gripe + ve) y si estaban disponibles para toda la población asignada al azar (todos los niños incluidos en base a una definición de caso clínico de gripe). Cuando fue adecuado, también se informaron los desenlaces en subpoblaciones más limitadas.

Cuando no hubo acuerdo general sobre la definición de una variable principal de resultado en particular (por ejemplo, tiempo hasta la resolución de la enfermedad), la diferencia porcentual del resultado entre los grupos con tratamiento y de control fue un comparador más válido entre los estudios que la diferencia absoluta. Sin embargo, como la diferencia absoluta es de más relevancia clínica, cuando fue posible se informaron las dos.

Tiempo hasta la resolución de la enfermedad

[WV15758](#): el oseltamivir disminuyó la mediana de la duración de la enfermedad en un 26% (36 horas) en niños con gripe confirmada por el laboratorio ($p < 0,0001$) y en un 17% (21 horas) en la población total asignada al azar (Valor de $p = 0,0002$).

[WV15759/WV15871](#): se observó una tendencia al beneficio con el oseltamivir en niños asmáticos con gripe confirmada por el laboratorio, con una reducción de la mediana de la duración de la enfermedad de 7,7% (10 horas), pero este resultado no alcanzó significación estadística (valor $p = 0,54$); no hubo datos disponibles para la población total asignada al azar.

[NA130009](#): el zanamivir disminuyó la mediana de la duración de la enfermedad en un 24% (1,25 días) en niños con gripe confirmada por el laboratorio (valor de $p < 0,001$) y en un 10% (0,5 días) en la población total asignada al azar (valor de $p = 0,011$).

Tabla 04

En [WV15758](#), el oseltamivir disminuyó la duración de la enfermedad en todos los grupos etarios, con una tendencia a la duración más breve de la enfermedad en el grupo control y en el grupo con tratamiento en los niños mayores; no se proporcionaron datos por grupo etario en [NA130009](#) o [WV15759/WV15871](#).

Tabla 05

En [WV15758](#), el oseltamivir disminuyó la mediana del tiempo hasta la resolución de la enfermedad en un 34% (valor P menor de 0,0001) en niños con el virus de la gripe A, pero sólo se observó una reducción del 8,5% en los niños con el virus de la gripe B (no estadísticamente significativo; Valor de $p = 0,27$; [WV15758](#) - EMEA 2005). Por el contrario, en [NA130009](#), el zanamivir disminuyó significativamente la mediana del tiempo hasta la resolución de la enfermedad en niños con ambos tipos de gripe A y B. No hubo datos disponibles por serotipo en [WV15759/WV15871](#).

Tabla 06

No se observaron diferencias significativas entre los brazos de Norteamérica y Europa/Israel en [NA130009](#). No se proporcionaron datos sobre la ubicación geográfica en [WV15758](#) o [WV15759/WV15871](#).

Tabla 07

Tiempo para regresar a las actividades normales

[WV15758](#): el oseltamivir disminuyó la mediana del tiempo para retornar a las actividades normales en un 40% (45 horas) en niños con gripe confirmada por el laboratorio (valor de $p < 0,0001$); no se proporcionaron datos de la población total asignada al azar.

[WV15759/WV15871](#): se observó una tendencia al beneficio con el oseltamivir en niños asmáticos con gripe confirmada por el laboratorio, con una reducción de la mediana del tiempo para retornar a las actividades normales de 11% (12,6 horas), pero este resultado no alcanzó significación estadística (valor $p = 0,46$); no hubo datos disponibles de la población total asignada al azar.

[NA130009](#): el zanamivir disminuyó la mediana del tiempo para retornar a las actividades normales en un día en niños con gripe confirmada por el laboratorio (valor de $p = 0,022$) y en la población total asignada al azar (valor de $p = 0,019$).

Tabla 08

En [WV15758](#), se observó una tendencia al beneficio con el oseltamivir en niños con el virus de la gripe B, con una reducción de la mediana del tiempo para retornar a las actividades normales de 19% (111,7 horas en el grupo de control en comparación con 90,1 horas en el grupo con tratamiento), pero este resultado no alcanzó significación estadística ([WV15758](#) - EMEA 2005). En los niños de uno a cinco años de edad el oseltamivir acortó la mediana del tiempo para retornar a las actividades normales desde 121,3 horas en el grupo de control a 63,5 horas en el grupo con tratamiento, una reducción de 48% (valor $p = 0,003$; [WV15758](#) - Reisinger 2004). No hubo datos disponibles por serotipo o grupo etario en [NA130009](#) o [WV15759/WV15871](#).

Complicaciones secundarias

[WV15758](#): el oseltamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones diagnosticadas por el médico que requerían el uso de antibióticos en un 40% (valor $p = 0,005$) y el uso general de antibióticos en un 24% (valor $p = 0,03$) en niños con gripe confirmada por el laboratorio; no hubo datos disponibles de la población total asignada al azar.

[WV15759/WV15871](#): ver "Exacerbaciones de asma y función pulmonar".

[NA130009](#): se observó una tendencia al beneficio con el zanamivir en niños con gripe confirmada por el laboratorio, con una reducción del 30% de la incidencia de complicaciones y una reducción del 20% del uso de antibióticos, pero estos resultados no alcanzaron significación estadística; no hubo datos disponibles de la población total asignada al azar.

Tabla 09

Las tasas de mortalidad fueron de cero en todos los ensayos. Dos niños de [WV15758](#) fueron hospitalizados (ambos del brazo de control, uno con deshidratación y uno por ingestión de una sustancia cáustica), junto con tres niños de [WV15759/WV15871](#) (uno del brazo de control, con encefalitis viral y dos del brazo con tratamiento, con vómitos y dolor abdominal). No había datos comparables disponibles para [NA130009](#).

Otitis media aguda

En [WV15758](#), durante el período de seguimiento de 28 días el oseltamivir redujo la incidencia de otitis media aguda diagnosticada por el médico en 44% en niños de uno a 12 años de edad con gripe confirmada por el laboratorio sin otitis media al ingreso y en 56% en niños de uno a cinco años de edad. No hubo datos disponibles de la población total asignada al azar y no hubo datos disponibles en [WV15759/WV15871](#) o [NA130009](#).

Tabla 10; Tabla 11

Exacerbaciones del asma y función pulmonar

En [WV15759/WV15871](#), la mediana del VEF1 mejoró en un 10,8% el sexto día en niños con gripe confirmada por el laboratorio tratados con oseltamivir, comparado con un 4,7% en niños tratados con placebo (valor $p = 0,015$). Hubo una reducción correspondiente de la frecuencia de exacerbaciones del asma definidas por la función pulmonar y una tendencia a una reducción de los informes médicos de exacerbaciones del asma identificadas en el sistema de notificación de eventos adversos. Un análisis gráfico indicó una reducción acentuada y rápida de la frecuencia de exacerbaciones del asma en niños que comenzaron el tratamiento durante las 24 horas siguientes a la aparición de los síntomas. El efecto fue mucho menos claro en los niños que comenzaron el tratamiento más de 24 horas después del inicio de los síntomas, pero no se realizó ningún análisis estadístico formal.

Tabla 12

En [NA130009](#), con el uso de toda la población asignada al azar como denominador (aunque sólo 36 niños entraron en el ensayo con enfermedades respiratorias crónicas concomitantes), menos del 1% de los niños tratados con zanamivir padecieron exacerbaciones del asma, en comparación con el 1% de los tratados con placebo. Aunque [WV15758](#) incluyó 16 niños con asma "leve", no se informaron desenlaces específicos del asma.

Tasas de ataque secundario en los convivientes

No había datos disponibles.

Miscelánea de variables principales de evaluación adicionales

[Tabla 13](#); [Tabla 14](#); [Tabla 15](#); [Tabla 16](#)

Varias variables principales de evaluación secundarias fueron analizadas según el serotipo del virus de la gripe. En [WV15758](#), el oseltamivir disminuyó la mediana de la duración de todos los síntomas de la escala Canadian Acute Respiratory Illness and Flu Scale (CARIFS) (Escala canadiense de gripe y enfermedades respiratorias agudas) en niños con gripe B, de 96 horas en el grupo control a 56 horas en el grupo con tratamiento, una reducción del 41% (144 niños; $p = 0,008$). Esta reducción fue comparable a la reducción del 35% (valor $p = 0,0042$) observada en niños con gripe A ([WV15758](#) - EMEA 2005). Asimismo, la mediana de la duración de la fiebre, la tos y la coriza en niños con gripe B disminuyó de 100 horas en el grupo control a 73 horas en el grupo con tratamiento, una reducción del 27% (valor de $p = 0,01$). No se proporcionaron datos de esta variable principal de evaluación de los niños con gripe A. El denominador para los análisis de la gripe B se informó como $n = 144$, en contraste con los 148 niños con gripe B que se mencionan en otro lugar de Whitley 2001. En [NA130009](#), el zanamivir disminuyó significativamente el tiempo hasta la resolución de la enfermedad, sin el uso concomitante de fármacos de alivio, en niños con gripe B, de 6,75 días en el grupo control a 4,5 días en el grupo con tratamiento, una reducción del 33% (120 niños; valor $p < 0,001$); y en niños con gripe A desde 6,0 días en el grupo control a 5,25 días en el grupo con tratamiento, una reducción de 12,5% (226 niños; valor $p = 0,047$). No hubo datos disponibles por serotipo en [WV15759/WV15871](#).

Prevención

[WV16193](#): la profilaxis con oseltamivir disminuyó la incidencia de la gripe confirmada por el laboratorio, sintomática, en un 64% (valor $p = 0,019$) en todos los contactos pediátricos, pero se observó una reducción de sólo 55% en los contactos pediátricos de los casos índices con gripe confirmada por el laboratorio (no estadísticamente significativo; valor $p = 0,089$).

Tabla 17

Seguridad y tolerabilidad

Datos de ensayos controlados de tratamiento

[WV15758](#) y [WV15759/WV15871](#): ver el metanálisis Comparación 01.01. En el análisis agrupado la tasa general de eventos adversos fue similar para el oseltamivir y el placebo en la población total asignada al azar (odds-ratio 0,87; intervalos de confianza (IC) del 95%: 0,68 a 1,12; $I^2 = 0\%$), aunque los niños tratados con oseltamivir tuvieron mayor probabilidad de presentar vómitos (Comparación 01.05) que los niños tratados con placebo (odds-ratio 1,68; IC del 95%: 1,15 a 2,47; $I^2 = 0\%$). Más del 90% de los niños reclutados en [WV15758](#) recibieron todas las dosis del fármaco programadas y 96% de los niños incluidos en [WV15759/WV15871](#) recibieron un total de nueve o diez dosis. Dutkowski 2003 ([WV15758](#)) informó un análisis agrupado de la seguridad en 1 032 niños, de los cuales 515 recibieron oseltamivir. Este análisis incluyó datos de 3 niños que recibieron oseltamivir en un estudio piloto pequeño (Dr. Z. Panahloo, Roche, comunicación personal, 2002, no se proporcionan detalles adicionales del estudio), combinados con datos de los 1 029 niños de [WV15758](#) y [WV15759/WV15871](#). Por consiguiente no se proporcionó información adicional significativa. En los niños con asma de la población total asignada al azar de [WV15759/WV15871](#) que fueron negativos de gripe en las pruebas de laboratorio, el oseltamivir no afectó el FEM o el VEF1 (mediana del cambio en FEM de 5,6% con relación al inicio en el grupo placebo en comparación con 5,9% en el grupo con tratamiento) ni causó un exceso de exacerbaciones del asma. No hay por consiguiente ninguna prueba que sugiera que el oseltamivir ejerce algún efecto adverso sobre la función respiratoria.

[NA130009](#): ver Comparación 02.01. No se observaron diferencias significativas en la tasa de eventos adversos en los niños tratados con zanamivir en comparación con placebo en la población del tipo intención de tratar (intention-to-treat population). Menos del 1% de los pacientes asignados a zanamivir informaron náuseas, en comparación con el 2% del grupo control; el 3% de cada grupo informó vómitos; y el 1% asignado a zanamivir informó diarrea, en comparación con el 2% del grupo control. Más de 97% de los niños completaron ocho a diez dosis del fármaco.

Datos de ensayos controlados de prevención

[WV16193](#): generalmente el oseltamivir se toleró bien en el tratamiento y la profilaxis de 257 niños que recibieron el fármaco como casos índices, contactos del brazo de profilaxis, o contactos del brazo control que posteriormente desarrollaron gripe. Ninguno se retiró debido a problemas de tolerabilidad. Se presentaron vómitos en 31 de los 158 niños que recibieron tratamiento dos veces al día (21%) comparado con 10 de 99 niños que recibieron profilaxis una vez al día (10%).

Datos de otros estudios

[Loughlin 2002](#): no se identificaron hospitalizaciones o visitas al departamento de urgencias por eventos respiratorios adversos en los 42 niños a los que se les administró el zanamivir.

[Machado 2004](#): sólo se trataron con oseltamivir 3 de los 11 niños incluidos en el estudio; no se observaron eventos adversos (Dr. C. Machado, comunicación personal, 2005).

[Oo 2003](#): se informó un total de siete eventos adversos gastrointestinales en los 12 niños a los que se les administró una sola dosis de oseltamivir (diarrea, dolor abdominal, vómitos); ninguno fue grave.

[Peng 2000](#): no se informaron eventos adversos graves en los 24 niños tratados a los que se les administró una sola dosis de zanamivir; sólo un evento adverso (un episodio de cefalea) pareció al médico del estudio que posiblemente estaba relacionado con el fármaco estudiado.

FDA 2003 ([NA130009](#)) reportó información adicional de los niños sin enfermedad aguda de tipo gripal que recibieron un régimen profiláctico con zanamivir en investigación (ningún detalle adicional; ID del estudio no dada); recibieron zanamivir 132 niños y 145 recibieron placebo. En estos niños se informaron signos y síntomas nasales con mayor frecuencia con el zanamivir que con placebo (zanamivir 20%, control 9%), tos (zanamivir 16%, control 8%), malestar y dolor de garganta/amígdalas (zanamivir 11%, control 6%). Además, en un subconjunto con enfermedad respiratoria crónica se informaron eventos adversos de las vías respiratorias inferiores (descritos como asma, tos o infecciones respiratorias virales que podían incluir síntomas de tipo gripal) en los 7 que recibieron zanamivir y en 5 de los 12 que recibieron placebo. También se proporciona un análisis agrupado de la seguridad que incluye un total de 609 niños, de los cuales 291 recibieron zanamivir; los resultados son cualitativa y cuantitativamente similares a los informados en [NA130009](#), sin que los niños tratados con zanamivir tuvieran mayor frecuencia de cualquier evento adverso particular.

Vigilancia posterior a la comercialización

No se identificaron informes posteriores a la comercialización de reacciones adversas (incluido el broncoespasmo) del oseltamivir ni del zanamivir en niños. En pacientes de todas las edades, FDA 2003 ([NA130009](#)), FDA 2004 y EMEA 2005 ([WV15758](#)) señalan los siguientes eventos adversos identificados durante el uso del oseltamivir posterior a la comercialización: erupción, tumefacción de la cara o la lengua, necrosis epidérmica tóxica, arritmia, convulsiones, confusión, empeoramiento de la diabetes, hepatitis y elevación de los resultados en las determinaciones de enzimas hepáticas. Los eventos adversos enumerados para el zanamivir fueron: reacción alérgica o reacción similar a la alérgica, lo que incluye edema orofaríngeo, arritmia, síncope, convulsiones, broncoespasmo, disnea, edema facial y erupción (incluidas las reacciones cutáneas graves). El uso del zanamivir no se recomienda actualmente en niños o adultos con enfermedad respiratoria crónica (incluida el asma) debido al riesgo percibido de broncoespasmo asociado con su uso ([NA130009](#) - FDA 2003). El uso del oseltamivir sin prescripción en niños menores de un año de edad es específicamente desalentador, porque estudios de toxicología animal han mostrado muertes en ratas de siete días de edad con dosis muy altas ([WV15758](#) - FDA 2004). El efecto puede estar relacionado con la inmadurez de la barrera hematoencefálica.

DISCUSIÓN

El oseltamivir y el zanamivir produjeron reducciones significativas del tiempo hasta la resolución de la enfermedad en niños con una definición clínica de caso de gripe (la población total asignada al azar) y en niños con gripe confirmada por el laboratorio. Cuando la prescripción de los inhibidores de la neuraminidasa se basa en una definición clínica de caso (con una lista de síntomas indicadores de infección por gripe), los beneficios se reducen en proporción a la especificidad de la definición de caso con infección por gripe. En los ensayos clínicos incluidos en esta revisión, esta especificidad varió del 54% ([WV15759/WV15871](#)) al 73% ([NA130009](#)). En la atención primaria la exactitud del diagnóstico puede ser menor. Por ejemplo, en los niños de 14 años de edad o menos que concurren al médico general en el Reino Unido con enfermedad de tipo gripal (fiebre, tos y enfermedad de las vías respiratorias) durante tres estaciones de invierno sucesivas, se detectó gripe en sólo 30% a 39% de los hisopados nasofaríngeos enviados para la vigilancia virológica ([Zambon 2001a](#)).

Por consiguiente, los beneficios de los inhibidores de la neuraminidasa pueden mejorarse con el uso del diagnóstico inmediato del paciente. En una comparación directa de cuatro pruebas de diagnóstico rápido para la gripe en una población predominantemente pediátrica, con el uso del cultivo de virus e inmunofluorescencia directa como valor de referencia (gold standard), la sensibilidad y especificidad varió de 72% a 95% y de 76% a 84% respectivamente ([Rodriguez 2002](#)). Por consiguiente, los resultados deben ser interpretados de acuerdo con las características de la prueba particular usada, así como de los datos de vigilancia de la actividad del virus de la gripe en la comunidad.

El tratamiento exitoso con inhibidores de la neuraminidasa en niños y adultos requiere comenzar el tratamiento tan pronto como sea posible, en el momento en que la replicación del virus de la gripe en las vías respiratorias es máxima ([Moscona 2005](#)). Los datos informados en esta revisión son de pacientes tratados en las primeras 36 ([NA130009](#)) a 48 ([WV15758](#), [WV15759/WV15871](#)) horas después del inicio de los síntomas. En los niños de 14 años de edad o menos que acudieron al médico general en el Reino Unido durante una temporada de gripe en invierno, y recibieron un diagnóstico clínico de infección gripal, el 64% se presentó en los primeros dos días después del comienzo de la enfermedad ([Ross 2000](#)). En general no se recomienda comenzar el tratamiento fuera de este período, aunque puede considerarse en los pacientes en estado crítico, hospitalizados.

Aunque el sistema de vigilancia de salud pública puede especificar el serotipo del virus de la gripe que circula en un momento dado (en el Reino Unido, por ejemplo, la Health Protection Agency: <http://www.hpa.org.uk/default.htm>) muchas pruebas de diagnóstico inmediato actualmente disponibles no pueden distinguir el serotipo del virus de gripe. Mientras que el zanamivir produjo reducciones significativas en el tiempo para la resolución de la enfermedad de los niños con gripe A y B, las únicas reducciones significativas del oseltamivir en los niños con gripe B se observaron en la mediana de duración de todos los síntomas de CARIFS y en la mediana de duración de la fiebre, la tos y la coriza (desenlaces secundarios compuestos). La reducción del tiempo para la resolución de la enfermedad y del tiempo para retornar a la actividad normal (desenlaces primarios) no alcanzó significación estadística. Esto genera cierta preocupación relativa a la efectividad del oseltamivir en el tratamiento de la gripe B en comparación con la gripe A.

El oseltamivir es una medicación oral y es apropiado para niños de uno a 12 años de edad. El zanamivir se administra por inhalación y sólo es apropiado para niños de cinco años de edad o mayores. Aun entre los niños de cinco a 12 años de edad, sin embargo, son frecuentes los problemas que generan tasas de flujo inspiratorio máximo adecuadas (la entrada a [NA130009](#) estuvo limitada a los niños capaces de usar adecuadamente el Diskhaler). Por ejemplo, [Peng 2000](#) describió 16 niños de cinco a 12 años de edad que recibieron zanamivir por Diskhaler, de los cuales 5 no presentaron concentraciones de zanamivir sérico detectables en ningún momento durante ocho horas después de la dosificación o presentaron concentraciones de zanamivir por debajo de los límites cuantificables en puntos temporales finales del estudio. Además, la FDA 2003 ([NA130009](#)) establece que el zanamivir "está indicado sólo en niños de siete años de edad o mayores". Esta evaluación se basa en la combinación de las estimaciones más bajas del efecto del tratamiento en pacientes de cinco y seis años de edad en comparación con la población de estudio general y la evidencia de "inhalación inadecuada a través del Diskhaler". Ya que no es posible acceder a los datos de eficacia del zanamivir por grupo de edad, es razonable estar de acuerdo con la opinión de la FDA de que el zanamivir debe limitarse a los niños de siete años de edad o mayores.

Sólo el oseltamivir produjo una reducción significativa de la incidencia de complicaciones de la gripe diagnosticada por el médico. Hubo una tendencia a beneficiarse con el zanamivir. Sin embargo, en los niños que utilizaron el Diskhaler, menos del 8% del zanamivir inhalado se absorbió sistémicamente (10% al 20% en adultos); las concentraciones más altas se presentaron en el tejido pulmonar ([Peng 2000](#)).

Por contraste, el oseltamivir proporciona un 80% de biodisponibilidad sistémica de su metabolito activo, el carboxilato de oseltamivir, después de la dosificación oral en adultos, con buena penetración a las secreciones del oído medio y los senos ([Bardsley-Elliott 1999](#); [Hayden 2001b](#)). Por consiguiente, los beneficios de los dos fármacos en el tratamiento de las complicaciones extrapulmonares no pueden ser equivalentes debido a los niveles marcadamente diferentes de la exposición de los fármacos en los tejidos extrapulmonares. Esto puede ser particularmente importante en los niños, entre los cuales la otitis media aguda es la complicación más frecuente de la gripe.

A pesar de alguna incertidumbre acerca de los criterios de diagnóstico usados en el estudio [WV15758](#) (ver "Calidad metodológica"), el tratamiento con oseltamivir de los niños con gripe confirmada por el laboratorio produjo una reducción de aproximadamente el 50% de la incidencia de otitis media aguda. Los datos sugieren un número necesario a tratar (NNT) de 11 niños, entre uno y 12 años de edad, para prevenir un caso, en el supuesto de que se trataron todos los niños, independientemente de la presencia de otitis media aguda en el momento del ingreso e incluido un período de seguimiento completo de 28 días (IC del 95% 6 a 40). Entre los niños de uno a cinco años de edad, en los que la otitis media aguda es más frecuente, el NNT fue sólo 5 (IC del 95%: 3 a 14). Los beneficios pueden maximizarse aún más si se dirige a niños de alto riesgo de presentar otitis media aguda, como los niños muy pequeños (menos de dos años de edad) o los niños con antecedentes de otitis media aguda recurrente ([Lindbaek 1999](#)). El uso de inhibidores de la neuraminidasa puede, por tanto, tener una considerable repercusión sobre la incidencia general de otitis media aguda durante la estación de gripe.

Dada la mayor tasa de complicaciones de la infección por gripe en niños con enfermedades crónicas subyacentes y si se supone un efecto fijo, los beneficios de los inhibidores de la neuraminidasa en estos niños "en riesgo" deben ser, en teoría, más elevados que en la población pediátrica general. Por lo tanto, cuando los factores económicos son limitantes, los inhibidores de la neuraminidasa pueden destinarse a estos niños. La presuposición de un efecto fijo, no obstante, puede no ser válida. No hubo datos del zanamivir en niños "en riesgo" (no se recomienda para pacientes con enfermedades respiratorias crónicas) y con el oseltamivir la reducción del tiempo hasta la resolución de la enfermedad en niños "en riesgo" (con asma) no fue estadísticamente significativa. De igual manera, en un estudio adicional con oseltamivir para el tratamiento de la gripe en 329 niños y adolescentes de seis a 17 años de edad con asma ([NV16871](#)); no elegible para esta revisión porque no tenía datos estratificados de los niños con menos de 12 años de edad) no se observó ninguna diferencia del tiempo hasta la resolución de los síntomas en niños con gripe confirmada por el laboratorio. Aunque el oseltamivir se asoció con una mejoría de los índices de la función pulmonar, la importancia clínica de este resultado no está clara. Por lo tanto, las pruebas actuales no apoyan la prescripción preferencial de inhibidores de la neuraminidasa a los niños "en riesgo".

Sólo un estudio (abierto) de inhibidores de la neuraminidasa para la prevención de la transmisión de la gripe en las viviendas informó datos sobre los contactos pediátricos. Cuando los casos índices tenían gripe confirmada por el laboratorio se observó una eficacia de la profilaxis con oseltamivir de un 55%, aunque no alcanzó significación estadística (valor $p = 0,089$). Una razón de este efecto relativamente moderado pareció ser que algunos contactos ya eran positivos de una infección por gripe subclínica (diagnosticada por cultivo del virus en hisopados de la garganta y la nariz) cuando comenzó la profilaxis; en un análisis retrospectivo de contactos pediátricos confirmados negativos del virus de la gripe al inicio, la eficacia protectora fue cerca del 80% (valor $p = 0,021$). En la práctica clínica no es posible hacer esta distinción. Actualmente, por consiguiente, continúan débiles las pruebas que apoyan el uso de oseltamivir para la prevención, y no para el tratamiento, de la gripe en los niños.

Los eventos adversos son difíciles de separar de los síntomas y las complicaciones de la infección por gripe cuando estos eventos se evalúan en los ensayos de tratamiento y las incidencias marcadamente diferentes informadas en los brazos de control de [WV15758](#) y [WV15759/WV15871](#), en comparación con [NA130009](#), se relacionan presumiblemente con las diferencias sistemáticas del diseño de los estudios (que da lugar a diferencias en la sensibilidad para detectar y notificar los eventos leves). Si se supone que sólo los eventos adversos informados en exceso en las poblaciones con tratamiento sobre las de control representan los verdaderos eventos adversos relacionados con el fármaco, sólo los vómitos se presentaron con mayor frecuencia en los niños tratados con oseltamivir, mientras que no hubo eventos adversos atribuibles al zanamivir. Esto puede relacionarse con los diferentes métodos de administración de fármacos y la consiguiente baja absorción del zanamivir en la circulación sistémica. La administración por inhalación también puede ser la causa de los escasos informes de broncoespasmo en adultos tratados con zanamivir (pero no con oseltamivir), muchos de los cuales, pero no todos, presentaban enfermedades respiratorias crónicas subyacentes ([NA130009](#) - FDA 2003; [Williamson 2000](#)). No se identificaron informes de broncoespasmo relacionado con el zanamivir en niños ni se reportó broncoespasmo en un metanálisis ([Lalezari 2001](#)) y ECA ([Murphy 2000](#)) que examinó el uso del zanamivir en pacientes de alto riesgo.

Se ha documentado debidamente la aparición de cepas de gripe resistentes a la amantadina y a la rimantadina, sin disminución de la virulencia. Una ventaja potencial de los inhibidores de la neuraminidasa es que el desarrollo de la resistencia viral puede ser un problema menos significativo. Sin embargo, la resistencia puede surgir por mutaciones en la hemaglutinina o en la neuraminidasa ([Zambon 2001b](#)). En [WV15758](#), el 5,5% (10 de 182) de los niños tratados con oseltamivir desarrollaron una cepa de gripe A resistente al fármaco, pero no hubo secuelas clínicas. Otro estudio de tratamiento con oseltamivir en niños con gripe aisló mutantes de la neuraminidasa con grados variables de resistencia al oseltamivir en 18% (9 de 50) de los pacientes ([Kiso 2004](#)). Ya se ha informado una cepa resistente al oseltamivir de la cepa H5N1 del virus de gripe en una niña vietnamita de 14 años de edad que recibió un ciclo de tres días de oseltamivir profiláctico (75 mg una vez al día) mientras cuidaba un hermano infectado. No se aislaron más virus después de duplicar la dosis de oseltamivir y la niña posteriormente se recuperó de la infección ([Mai Le 2005](#)). Las tasas documentadas de resistencia al oseltamivir después del tratamiento han sido mayores en los niños que en los adultos, quizás porque los niños expulsan partículas del virus por más tiempo, o tienen una respuesta inmunitaria inicial a la infección menos efectiva ([Moscona 2005](#)). En [NA130009](#), no se informaron pruebas de resistencia al zanamivir (aunque se investigó en una muestra de sólo nueve niños) y en [Gubareva 1998](#) el régimen de tratamiento y las circunstancias clínicas en las que surgió una cepa del virus de la gripe B resistente al zanamivir fueron ambas sumamente atípicas. Los datos obtenidos a partir de los estudios en animales indican que los mutantes resistentes al inhibidor de la neuraminidasa son menos infecciosos y patógenos que la cepa salvaje del virus de la gripe ([Mendel 1998](#); [Yen 2005](#)) y hasta la fecha no hay informes de la transmisión de cepas del virus de la gripe resistentes a los inhibidores de la neuraminidasa en los seres humanos, aunque se ha demostrado la transmisión de mutantes viables resistentes al oseltamivir en modelos animales ([Herlocher 2004](#); [Yen 2005](#)). Hay una indicación de que mutaciones específicas de la neuraminidasa pueden no conferir resistencia a toda la clase de estos fármacos ([Mishin 2005](#)).

Se identificaron varios resultados negativos presentados por los organismos regulatorios como parte de las evaluaciones de los permisos y la aprobación de los fármacos que, al menos inicialmente, no se habían publicado en artículos de las revistas con revisión por pares ni en las presentaciones de congresos. ([Symmonds 2004](#)). Por ejemplo, datos de las variables de resultado primarias no significativos en niños con gripe B sólo se obtuvieron de la European Medicines Agency ([WV15758](#) - EMEA 2005). Si estas omisiones

representan un verdadero sesgo de publicación (no publicación de los resultados negativos) o si no está claro un retraso de publicación (tiempo prolongado desde la finalización de los estudios hasta la publicación de los estudios para los resultados negativos), se sabe que el último exagera los efectos del tratamiento en los metanálisis tempranos ([Hopewell 2002](#)). En general, tanto Roche como GlaxoSmithKline estuvieron dispuestos a proporcionar resúmenes de congresos/láminas y referencias a los datos publicados, pero (con la excepción de algunas de aclaraciones hechas por Roche) no proporcionaron reanálisis ni datos adicionales.

Los resultados estadísticamente significativos deben ser interpretados en el contexto del gran número de variables principales de resultado secundarias presentadas en cada ensayo. No se realizaron ajustes para las comparaciones múltiples en los análisis estadísticos ([WV15758](#); no se mencionó en [NA130009](#) y [WV15759/WV15871](#)) y no estaba claro si muchas de las variables principales de resultado se preespecificaron en el diseño de los ensayos o se calcularon post-hoc.

Dos CCOHTA Reports ([Brady 2001](#); [Husereau 2001](#)) y el primer UK NHS HTA Report ([Burls 2002](#)) comprendían revisiones de los ensayos clínicos de inhibidores de la neuraminidasa en adultos pero no en niños. Sin embargo, el segundo informe de HTA de NHS del Reino Unido, incluyó una revisión sistemática y un metanálisis del uso de los inhibidores de la neuraminidasa para la prevención y el tratamiento de la gripe A y B, tanto en adultos como en niños ([Turner 2002](#)). En los ensayos pediátricos hay acuerdo general en las bases de pruebas en las que [Turner 2002](#) y esta revisión se basan. Sin embargo, los únicos ensayos de tratamiento incluidos en [Turner 2002](#) fueron [WV15758](#) y [NA130009](#), mientras que esta revisión también incluyó datos importantes sobre el uso del oseltamivir en niños "en riesgo" [WV15759/WV15871](#). Los resultados en [Turner 2002](#) se informan por separado en [WV15758](#) y [NA130009](#), sin agrupar los datos de los ensayos y estaban de acuerdo con los presentados en esta revisión ([Tabla 18](#)). En [NA130009](#), se estratificaron los datos en niños "en riesgo" y sanos (datos proporcionados por GlaxoSmithKline a solicitud, que incluye el reanálisis de los datos del tiempo hasta el desenlace que permitió las observaciones censuradas, consistentes con [WV15758](#)). Los datos no se informaron por serotipo del virus de la gripe no se informaron datos pediátricos aislados de los estudios de prevención; y no se informaron detalles de los eventos adversos para los ensayos de tratamiento ni para los de prevención.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Implicaciones para la práctica

El oseltamivir puede ser considerado para el tratamiento de niños de uno a 12 años de edad con infección por gripe si se cuenta con la prueba diagnóstica inmediata y es accesible económicamente, siempre que el tratamiento se pueda comenzar en las 48 horas que siguen al comienzo de la enfermedad. Este tratamiento tiene probabilidad de acortar la duración de los síntomas, acelerar el retorno a las actividades normales y disminuir la incidencia de complicaciones secundarias, principalmente la otitis media aguda (niños de uno a 12 años de edad, número necesario a tratar [NNT] = 11 [IC del 95%: 6 a 40] para prevenir un caso; en los niños de uno a cinco años de edad el NNT = 5 [IC del 95%: 3 a 14] para prevenir un caso). El oseltamivir es el tratamiento de elección, porque no se ha demostrado que el zanamivir reduce las complicaciones secundarias, en particular la otitis media aguda,

Cuando no se dispone de pruebas de diagnóstico inmediato para la gripe, el uso del oseltamivir es menos imperioso. Los beneficios se reducirán proporcionalmente, de acuerdo con la especificidad del diagnóstico clínico de la infección gripal. Si se supone una especificidad del 50%, el NNT para prevenir un caso de otitis media aguda se duplica a 22.

El uso del oseltamivir puede considerarse en niños de uno a 12 años de edad para la profilaxis tras la exposición a la gripe en la vivienda (cuando otro miembro de la familia está afectado), aunque las pruebas que apoyan esta intervención son débiles.

No se recomienda el uso de inhibidores de la neuraminidasa específicamente en niños "en riesgo" (con trastornos médicos crónicos subyacentes), ya que en esta población no se ha mostrado que produce beneficios (oseltamivir y zanamivir) y persiste el riesgo teórico de broncoespasmo (zanamivir).

Implicaciones para la investigación

Se necesitan más datos para aclarar los beneficios de los inhibidores de la neuraminidasa para el tratamiento de la gripe en niños "en riesgo" (lo que incluye el análisis de la vacunación previa como un potencial factor de confusión) y en niños con gripe B. En los ensayos de tratamiento incluidos en esta revisión, los niños con gripe se identificaron sobre una base retrospectiva de laboratorio. Se requieren ensayos futuros que utilicen pruebas de diagnóstico inmediato (near-patient testing) para identificar a los niños positivos para la gripe. Se necesita también una mayor selectividad al informar un número limitado de medidas de resultado clínico primarias sumamente relevantes para evitar los problemas de las comparaciones múltiples.

Ensayos futuros pueden proporcionar directamente mayor información sobre el uso de los inhibidores de la neuraminidasa para la prevención de la gripe en niños, así como el reanálisis de los datos de los estudios de profilaxis de la gripe en viviendas, que incluyeron niños pero que no estratificaron los datos de la población pediátrica.

Además, una comparación directa del oseltamivir y el zanamivir permitirá aclarar la eficacia de los fármacos para el tratamiento de las complicaciones secundarias y la frecuencia de eventos adversos relacionados con los fármacos.

Los estudios de coste efectividad pueden ayudar a definir el rol de los inhibidores de la neuraminidasa en la práctica clínica y se requieren datos adicionales del uso clínico en grandes poblaciones para determinar las implicaciones de la resistencia viral en la práctica.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a Cynthia Wat y Zoya Panahloo (Roche), Derek Tait y Alison Webster GlaxoSmithKline) y a AK. Schleusner (BioCryst) sus útiles aportes y aclaraciones y a Tim Lancaster por su contribución con el protocolo, a Ruth Foxlee y Geraldine Jewell por su ayuda en la búsqueda e identificación de los estudios y a Sasha Shepperd, que fue co-autor de la primera versión de la revisión. Finalmente, se agradece a las siguientes personas por sus comentarios al borrador de esta actualización: Amy Zelmer, Adrian Gillissen, Hans van der

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno declarado.

TABLAS

Characteristics of included studies

Study	Loughlin 2002
Methods	Retrospective study of health insurance claims data October 1999 to April 2000
Participants	Patients (including children aged less than 12 years) prescribed a 5 day course of twice-daily inhaled zanamivir 10 mg
Interventions	N/A
Outcomes	Respiratory events occurring within 10 days of zanamivir prescription and requiring Emergency Department or inpatient care Patient satisfaction not assessed
Notes	
Allocation concealment	D - Not used
Study	Machado 2004
Methods	Uncontrolled, observational study April 2001 to April 2002
Participants	Bone marrow transplant recipients (including children aged less than 12 years) with upper respiratory tract symptoms (no further details) a clear chest radiograph and laboratory-confirmed influenza infection
Interventions	5 day course of twice-daily oral oseltamivir 75 mg or twice daily amantadine 100 mg when oseltamivir not available
Outcomes	Fever > 39 °C, rigors and chills, illness duration >= 7 days, hospitalisation, pneumonia Side effects Patient satisfaction not assessed
Notes	
Allocation concealment	D - Not used
Study	NA130009
Methods	Double-blind, randomised, placebo-controlled trial Multicentre trial: 67 sites in US, Canada, Europe/Israel Recruitment period during northern hemisphere winter season 1998/1999 (January 11th 1999 to April 19th 1999) Study approved by ethics committees and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (amended)
Participants	Children aged 5 to 12 years with influenza-like illness <= 36 hours duration, temperature >= 37.8 °C and no clinical evidence of bacterial infection
Interventions	5 day course of twice-daily inhaled zanamivir 10 mg (or placebo) Relief medications were provided to patients, who were advised to refrain from taking them unless necessitated by the severity of their symptoms
Outcomes	Time to alleviation of clinically significant symptoms: (1) cough none or mild and (2) arthralgia/myalgia + sore throat + chills/feverishness + headache absent or minimal and (3) temperature <= 37.8 °C for 3 consecutive assessments (24 hours) Not explicitly stated whether time to alleviation was measured from the commencement of treatment or the start of illness Other pre-specified outcomes included: time to return to normal activity, incidence of complications of influenza, maximum daily temperature, use of relief medications and number of days of moderate or severe cough Follow up 14 to 28 days (depending on persistence of symptoms)

	Patient satisfaction not assessed
Notes	Jadad score 5/5
Allocation concealment	A - Adequate
Study	Oo 2003
Methods	Uncontrolled pharmacokinetic study
Participants	Healthy children aged 1 to 5 years
Interventions	Single dose of oral oseltamivir 30 to 45 mg (depending on age)
Outcomes	Adverse events occurring over 2 days following oseltamivir dosing
	Patient satisfaction not assessed
Notes	
Allocation concealment	D - Not used
Study	Peng 2000
Methods	Uncontrolled pharmacokinetic study
Participants	Children aged 3 months to 12 years with signs and symptoms of respiratory illness
Interventions	Single dose of inhaled zanamivir 10 mg
	Eight children aged less than five years received the drug via a nebuliser and facemask whereas 16 children aged 5 to 12 years used the Diskhaler
Outcomes	Adverse events occurring over 24 hours following zanamivir dosing
	Patient satisfaction not assessed
Notes	
Allocation concealment	D - Not used
Study	WV15758
Methods	Double-blind, randomised, placebo-controlled trial
	Multicentre trial in US (70 sites) and Canada (10 sites)
	Recruitment period during northern hemisphere influenza season 1998/1999
	Study approved by institutional review boards and conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (amended). All caregivers provided written informed consent before enrolment. Patients also gave written consent if they were old enough to understand the risks and benefits of the study
Participants	Children aged 1 to 12 years with influenza like illness < 48 hours duration (temperature \geq 37.8 °C and at least one of cough or coryza)
Interventions	5 day course of twice-daily oral oseltamivir 2 mg/kg to max 100 mg dose (or placebo)
	All patients were offered acetaminophen for symptomatic relief. Diary cards also recorded the administration of analgesics/antipyretics and compliance with the daily regimen of study medication
Outcomes	Time to resolution of illness from start of treatment: first time at which (1) cough and nasal congestion none or minor problem and (2) return to day care/school or resumption of pre-illness daily activity and (3) temperature < 37.2 °C for at least 24 hours
	Symptoms were also evaluated using the Canadian Acute Respiratory Infection and Flu Scale (CARIFS; including 18 different influenza symptoms, rated on a scale of 0 to 3)
	Follow up 28 days
	There was no explicit list of pre-specified (rather than post-hoc) secondary endpoints
	Patient satisfaction not assessed
Notes	Jadad score 5/5
Allocation concealment	B - Unclear
Study	WV15759/WV15871

Methods	<p>Double-blind, randomised, placebo-controlled trial</p> <p>Multi-centre trial in Northern and Southern hemispheres</p> <p>Recruitment period during Northern hemisphere influenza season 1998 to 1999 and Southern hemisphere influenza season 1999</p> <p>Study performed in accordance with declaration of Helsinki. Written informed consent obtained from parent/legal guardian of each subject, and from child if old enough to understand risks/benefits</p>
Participants	Children aged 6 to 12 years with asthma severe enough to require regular medical follow up or hospital care with < 48 hours influenza symptoms (temperature ≥ 37.8 °C plus cough or coryza)
Interventions	5 day course of twice-daily oral oseltamivir 2 mg/kg (or placebo)
Outcomes	<p>Time to freedom from illness from first dose of study drug: first time at which (1) symptoms alleviated (no or minor problem on symptom questionnaire) (2) returned to normal health and activity (return to school or normal style of play behaviour) (3) temperature ≤ 37.2 °C for 24 hours</p> <p>Percentage change from baseline in peak expiratory flow (PEF) and frequency of asthma exacerbations (defined as > 20% reduction from highest PEF recorded during follow up)</p> <p>Symptoms also evaluated using the Canadian Acute Respiratory Infection and Flu Scale (CARIFS - described above)</p> <p>Follow up 28 days</p> <p>There was no explicit list of pre-specified (rather than post-hoc) secondary endpoints</p> <p>Patient satisfaction not assessed</p>
Notes	<p>Jadad score 4/5</p> <p>No details of method of randomisation methodology given</p>
Allocation concealment	B - Unclear
Study	WV16193
Methods	<p>Open-label, randomised, controlled trial</p> <p>Parallel group trial in Europe and North America during the 2000 to 2001 influenza season</p> <p>Study approval obtained from local institutional review boards or ethics committees, and study conducted in compliance with the Declaration of Helsinki (amended). Written informed consent obtained from all individuals (or their legal guardian, as appropriate) prior to participation in the study</p>
Participants	Household contacts of index cases with influenza-like illness (temperature ≥ 37.8 °C plus cough and/or coryza) during a documented community influenza outbreak. Both contacts and index cases included children aged 1 to 12 years
Interventions	<p>Index cases: 5 day course of twice-daily oral oseltamivir 30 to 75 mg (depending on age)</p> <p>Household contacts: 10 day course of once-daily oral oseltamivir at the same age-adjusted dose (or placebo)</p> <p>Households were randomised by cluster, so that all contacts in the same household received the same treatment</p>
Outcomes	<p>Proportion of households with at least one secondary case of laboratory-confirmed influenza during 10 day prophylaxis period</p> <p>A similar analysis was carried out for the proportion of contacts developing symptomatic, laboratory-confirmed influenza, and specifically for children aged 1 to 12 years. This is the endpoint reported in this review</p> <p>Follow up 30 days</p> <p>Patient satisfaction not assessed</p>
Notes	<p>Jadad score 2/5</p> <p>Open-label trial design</p> <p>No details of method of randomisation methodology given</p>
Allocation concealment	D - Not used

See references to included studies for details of all sources of data. Additional safety and tolerability data, for which Study IDs are not explicitly stated, are reported from FDA 2003 (NAI3009) and FDA 2004 (WV15758).

Characteristics of excluded studies

Study	Reason for exclusion
Chik 2004	Prospective, uncontrolled, observational study examining the efficacy of oseltamivir prophylaxis in 32 patients aged 6 to 23 years immunocompromised by chemotherapy or bone marrow transplantation. Not eligible for analysis of prophylactic efficacy; no paediatric safety data provided
Cole 2002	Retrospective study of health insurance claims data examining the effect of zanamivir on complications of influenza in 4674 patients, including 22 children aged 5 to 11 years. Not eligible for analysis of treatment efficacy; no paediatric safety data provided
Gubareva 1998	Case report of zanamivir-resistant influenza B emerging in an immunocompromised girl aged 18 months treated for 2 weeks with nebulised zanamivir
Hata 2004	Uncontrolled, observational study examining the reliability of a rapid diagnostic test in the diagnosis of influenza in 887 paediatric patients, including 337 treated with amantadine or oseltamivir. Not eligible for analysis of treatment efficacy; full report in Japanese, not translated
Kawai 2003	Multi-centre, uncontrolled, observational study examining the efficacy of oseltamivir treatment in 779 patients (including children) with influenza confirmed by rapid detection test. Not eligible for analysis of treatment efficacy; full report in Japanese, not translated
Kiso 2004	Uncontrolled, observational study examining the emergence of oseltamivir-resistant influenza virus isolates in 50 patients aged 2 months to 14 years during and after treatment with oseltamivir. No clinical endpoint data
Mitamura 2002	Uncontrolled, observational study examining the efficacy of oseltamivir treatment in 131 children with influenza confirmed by a rapid diagnostic kit. Not eligible for analysis of treatment efficacy; full report in Japanese, not translated
Monto 2002	Double-blind, randomised, placebo-controlled trial of zanamivir for the prevention of influenza in 487 households, including children aged 5 to 12 years as index cases and household contacts. Contacts received zanamivir or placebo, but index cases were not given antiviral therapy. Results were analysed by family, and no sub-group data were provided for prophylactic efficacy or safety in paediatric contacts
NAI30010	Double-blind, randomised, placebo-controlled trial of zanamivir for the prevention of influenza in 337 families, including children aged less than 12 years as index cases and household contacts. Both contacts and index cases received zanamivir or placebo. Results were analysed by family, and no sub-group data were provided for prophylactic efficacy or safety in paediatric index cases or contacts. GlaxoSmithKline was unable to supply this extra information (Dr A. Webster, GlaxoSmithKline, personal communication, 2002)
NV16871	Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of oseltamivir for the treatment of influenza-mediated asthma symptoms and exacerbations in 329 patients with asthma aged 6 to 17 years. Unpublished report on Roche Clinical Trial Results Database; no sub-group data provided for treatment efficacy or safety in children aged 6 to 12 years. The company were unable to supply this extra information (Dr Zoya Panahloo, Roche, personal communication, 2005)
Nordstrom 2004	Retrospective study of health insurance claims data examining the frequency of skin reactions in association with oseltamivir use in 102119 patients, including 21905 children aged 1 to 12 years. No paediatric safety data provided
Oo 2001	Study 1: uncontrolled single dose study of pharmacokinetics of oseltamivir in 18 healthy children and adolescents aged 5 to 18 years. Study 2: randomised, placebo-controlled trial of pharmacokinetics of oseltamivir in 92 children aged 1 to 12 years with influenza symptoms. No clinical endpoint data
Vogel 2002	Uncontrolled, observational study examining the efficacy of zanamivir or oseltamivir (1 case) treatment in 56 patients aged 8 to 95 years with laboratory-confirmed influenza. Not eligible for analysis of treatment efficacy; no paediatric safety data provided
Waskett 2001	Pooled analysis of safety data from double-blind, randomised, placebo-controlled trials of oseltamivir for the treatment of influenza, including trials in children aged 1 to 12 years. Conference abstract; no paediatric safety data provided
Welliver 2001	Double-blind, randomised, placebo-controlled trial of oseltamivir for the prevention of influenza in 374 households, including children aged less than 12 years as index cases but not household contacts. Contacts received oseltamivir or placebo, but index cases were not given antiviral therapy. Therefore, no children received oseltamivir in this study
Yamaura 2003	Uncontrolled study examining re-consultation rates and medication dispensing fees in 234 patients (including 146 children) treated with oseltamivir for 2, 3 or 5 days. Not eligible for analysis of treatment efficacy; full report in Japanese, not translated

Characteristics of ongoing studies

Study	NAI30028
Trial name or title	A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multicentre study to investigate the efficacy and safety of inhaled Zanamivir 10 mg administered twice a day for five days in the treatment of symptomatic influenza A and B viral infections in children
Participants	519 children
Interventions	5 day course of twice-daily inhaled zanamivir 10 mg
Outcomes	Time until alleviation of symptoms, maximum daily temperature, time to return to normal activities, mean symptoms score
Starting date	Not given

Contact information Dr Alison Webster, GlaxoSmithKline

Trial completed, but data not yet available (Dr Alison Webster, GlaxoSmithKline, personal communication, 2005)

TABLAS ADICIONALES

Table 01 Baseline characteristics: WV15758

Characteristic	Intention-to-treat		Lab. influenza +ve		Notes
	Treatment	Control	Treatment	Control	
Number	344	351	217	235	
Age	Median 5 years (range: 1 to 12)	Median 5 years (range: 1 to 12)	Median 5 years (range 1 to 12)	Median 6 years (range 1 to 12)	Data from Reisinger 2004
Age distribution	NO DATA	NO DATA	<= 2 years: 40 (18%) 3 to 5 years: 70 (32%) > 5 years: 107 (49%)	<= 2 years: 58 (25%) 3 to 5 years: 58 (25%) > 5 years: 119 (51%)	Data from Dr Z Panahloo, Roche, personal communication, 2002
Gender	173 female (50%)	172 female (49%)	110 female (51%)	115 female (49%)	Data from Reisinger 2004
Ethnicity	222 Caucasian (65%) 62 Hispanic (18%) 37 black (11%) 7 oriental (2%) 16 other (5%)	229 Caucasian (65%) 61 Hispanic (17%) 39 black (11%) 6 oriental (2%) 6 other (5%)	145 Caucasian (67%) 72 other (33%)	162 Caucasian (69%) 73 other (31%)	Data from Reisinger 2004
Currently vaccinated	11 (3%) 1 (0%) vaccination status unknown	10 (3%) 0 (0%) vaccination status unknown	4 (2%)	6 (3%)	Data from Whitley 2000a
Previously vaccinated	21 (6%); 6 (2%) vaccination status unknown	13 (4%); 3 (1%) vaccination status unknown	NO DATA	NO DATA	Data from Whitley 2000a
Duration of illness before enrolment	NO DATA	NO DATA	Median 26.7 hours	Median 28.0 hours	
Enrolment temperature (Fahrenheit)	NO DATA	NO DATA	102.0° (range: 96.8 to 106.3)	101.8° (range: 97.8 to 106.8)	
Illness severity at enrolment	NO DATA	NO DATA	Median baseline CARIFS symptom score 32 (range: 0 to 52)	Median baseline CARIFS symptom score 30 (range: 5 to 51)	
Influenza serotype	N/A	N/A	A: 150 (69%) B: 66 (31%) A+B: 1 (0%)	A: 153 (65%) B: 82 (35%) A+B: 0 (0%)	
'At risk' population (children with a chronic medical condition)	7 (2%) 'mild asthma'	9 (3%) 'mild asthma'	NO DATA	NO DATA	Data from Dr Z. Panahloo, Roche, personal communication, 2002

Table 02 Baseline characteristics: WV15759/WV15871

Characteristic	Intention-to-treat		Lab. influenza +ve		Notes
	Treatment	Control	Treatment	Control	
Number	170	164	84	95	
Age	Median 9 years (range: 5 to 12 years)	Median 9 years (range 5 to 12 years)	Median 9 years (range 6 to 12 years)	Median 9 years (range 5 to 12 years)	
Sex	59 female (35%)	63 female (38%)	25 female (30%)	35 female (37%)	

Characteristic	Intention-to-treat		Lab. influenza +ve		Notes
Ethnicity	149 Caucasian (88%) 8 Black (5%) 1 Oriental (1%) 3 Asian (2%) 9 other (5%)	143 Caucasian (87%) 8 black (5%) 2 oriental (1%) 0 Asian (0%) 11 other (7%)	73 Caucasian (87%) 11 other (13%)	85 Caucasian (90%) 10 other (10%)	
Currently vaccinated	31 (18%)	34 (21%)	14 (17%)	11 (12%)	
Previously vaccinated	39 (23%) 5 (3%) vaccination status unknown	37 (23%) 3 (2%) vaccination status unknown	NO DATA	NO DATA	Data from Whitley 2000a
Influenza serotype	N/A	N/A	A: 62%	A: 55%	
'At risk' population (children with a chronic medical condition)	All children had asthma Asthma grade: mild 74 (44%) moderate 83 (49%) severe 13 (8%)	All children had asthma Asthma grade: mild 76 (46%) moderate 80 (49%) severe 8 (5%)	All children had asthma Asthma grade: mild 41 (49%) moderate 40 (48%) severe 3 (3%)	All children had asthma Asthma grade: mild 52 (55%) moderate 39 (41%) severe 4 (4%)	
Time from symptoms onset to first dose	Mean 27.5 hours (SD: 12.1)	Mean 26.9 hours (SD: 12.1)	Mean 27.9 hours (SD: 11.6)	Mean 26.8 hours (SD:11.5)	
Illness severity at enrolment	Median baseline CARIFS symptom score 29.4 (SD 9.9)	Median baseline CARIFS symptom score 30.4 (SD: 8.8)	Median baseline CARIFS symptom score 30.1 (SD: 9.6)	Median baseline CARIFS symptom score 30.9 (SD: 8.7)	
FEV1 % predicted at baseline	77.4% (SD 23.2)	77.8% (SD: 21.4)	75.6% (SD: 21.4)	81.0% (SD: 20.1)	

Table 03 Baseline characteristics: NAI30009

Characteristic	Intention-to-treat		Lab. influenza +ve	
	Treatment	Control	Treatment	Control
Number	224	247	164	182
Age	Mean 8. 5 years (SD: 2.2)	Mean 8. 9 years (SD: 2.3)	Mean 8.6 years (SD: 2.2)	Mean 9.0 years (SD: 2.3)
Sex	97 female (43%)	116 female (47%)	68 female (41%)	91 female (50%)
Ethnicity	201 white (90%)	223 white (90%)	148 white (90%)	162 white (89%)
Currently vaccinated	6/224 (3%)	5 (2%)	2 (1%)	1 (<1%)
Duration of illness before enrolment	Mean 20. 3 hours (SD: 9.4)	Mean 20. 0 hours (SD: 8.8)	Mean 21.6 hours (SD: 9.3)	Mean 20.1 hours (SD: 9.0)
Enrolment temperature (Celsius)	Mean 38.7 (SD +/- 0.67)	Mean 38.6 (SD +/- 0.64)	Mean 38.8 (SD +/- 0.69); 1 patient with temperature < 37.8 at enrolment	Mean 38.7 (SD +/- 0.64); 3 patients with temperature < 37.8 at enrolment
Illness severity at enrolment	125 overall moderate symptom assessment (56%) 71 overall severe symptom assessment (32%)	151 overall moderate symptom assessment (61%) 56 overall severe symptom assessment (23%)	86 overall moderate symptom assessment (53%) 56 overall severe symptom assessment (34%)	107 overall moderate symptom assessment (59%) 47 overall severe symptom assessment (26%)
Influenza serotype	N/A	N/A	A: 106 (47%) B: 58 (26%) A+B: 0 (0%)	A: 120 (49%) B: 62 (25%) A+B: 0 (0%)
'At risk' population (children with a chronic medical condition)	22 (10%) children with concurrent chronic respiratory condition requiring regular medication	14 (6%) children with concurrent chronic respiratory condition requiring regular medication	NO DATA	NO DATA

Table 04 Median time to resolution of illness

Study ID	Group	N	Time to resolution	Reduction	Notes
WV15758	Intention-to-treat	T = 344	T = 105 hours (95% CI 91 to	17% (21 hours)	

Study ID	Group	N	Time to resolution	Reduction	Notes
		C = 351	T = 112 C = 126 hours (95% CI 117 to 137)	P = 0.0002	
	Laboratory-confirmed influenza	T = 217 C = 235	T = 101.3 hours (95% CI 89 to 118) C = 137.0 hours (95% CI 125 to 150)	26% (36 hours) P < 0.0001	
WV15759/WV158711	Intention-to-treat	T = 170 C = 164	NO DATA	NO DATA	
	Laboratory-confirmed influenza	T = 84 C = 95	T = 123.9 hours C = 134.3 hours	7.7% (10.4 hours) P = 0.54	Amongst patients who started treatment < 24 hours after onset of symptoms (T = 31, C = 41) the reduction was much greater (39.8 hours; 25%; P = 0.078). Amongst patients who started treatment > 24 hours after onset of symptoms (T = 53, C = 54) the reduction was correspondingly less (3.9 hours)
NAI30009	Intention-to-treat	T = 224 C = 247	T = 4.5 days C = 5.0 days	10% (0.5 days; 95% CI 0.0 to 1.5) P = 0.011	
	Laboratory-confirmed influenza	T = 164 C = 182	T = 4.0 days C = 5.25 days	24% (1.25 days; 95% CI 0.5 to 2.0) P < 0.001	Another analysis in which missing data were censored at patients' last non-alleviated diary entry gave similar results

Table 05 Median time to resolution of illness by age

Study ID	Group	Age	N	Time to resolution	Reduction	Notes
WV15758	Laboratory-confirmed influenza	<= 2 years	T = 39 C = 55	T = 139 hours (95% CI 103 to 160) C = 161 hours (95% CI 139 to 171)	14% (23 hours)	Denominators exclude children for whom no efficacy data were available (Dr Z. Panahloo, Roche, personal communication, 2002)
				(overlapping CIs)		
		3 to 5 years	T = 68 C = 56	T = 99 hours (95% CI 85 to 124) C = 137 hours (95% CI 98 to 153)	28% (38 hours)	See above
				(overlapping CIs)		
		> 5 years	T = 102 C = 114	T = 90 hours (95% CI 76 to 109) C = 125 hours (95% CI 114 to 141)	28% (35 hours)	See above
				(non-overlapping CIs)		

Table 06 Median time to resolution of illness by serotype

Study ID	N	Influenza serotype	Time to resolution	Notes
WV15758	T = 150 C = 153	A	Reduction: 34% P < 0.0001	Data from EMEA 2005
	T = 66 C = 82	B	T = 125.3 hours C = 137.0 hours Reduction: 8.5% (11.7 hours)	

Study ID	N	Influenza serotype	Time to resolution	Notes
NA130009	T = 106 C = 120	A	P = 0.27 T = 4.0 days C = 5.0 days	
	T = 58 C = 62	B	Reduction: 1.0 days (95% CI 0.0-1.5) P = 0.049 T = 4.0 days C = 6.0 days Reduction: 2.0 days (95% CI 1.0-3.5) P < 0.001	

Table 07 Median time to resolution of illness by geographical area

Study ID	Group	Geographical area	N	Time to resolution
NAI30009	Laboratory-confirmed influenza	North America	T = 96 C = 105	T = 4 days C = 5 days Reduction: 1 day (95% CI 0-1.5); P = 0.026
	Laboratory-confirmed influenza	Europe/Israel	T = 8 C = 77	T = 4 days C = 5.5 days Reduction: 1.5 days (95% CI 0.5-3.0) P = 0.004

Table 08 Median time to return to normal activity

Study ID	Group	N	Time to return	Reduction	Notes
WV15758	Intention-to-treat	T = 344 C = 351	NO DATA	NO DATA	
	Laboratory-confirmed influenza	T = 209 C = 225	T = 67.1 hours C = 111.7 hours	40% (44.6 hours) P < 0.0001	Information from Reisinger 2004. Analysis excludes children for whom no efficacy data were available
WV15759/WV15871	Intention-to-treat	T = 170 C = 164	NO DATA	P = 0.019	
	Laboratory-confirmed influenza	T = 84 C = 95	T = 101.4 hours C = 114 hours	11% (12.6 hours) P = 0.46	Amongst patients who started treatment < 24 hours after onset of symptoms (T = 31, C = 41) the reduction was 16.0 hours (13%; P = 0.16). Amongst patients who started treatment > 24 hours after onset of symptoms (T = 53, C = 54) the reduction was -3.5 hours (-3.7%; P = 0.81)
NAI30009	Intention-to-treat	T = 224 C = 247	NO DATA	NO DATA	Not clear whether the reduction of one day refers to the intention-to-treat population, or to children with laboratory-confirmed influenza, or to both
	Intention-to-treat	T = 164 C = 182	NO DATA	NO DATA	See above

Table 09 Secondary complications

Study ID	Group	N	Overall rate	Acute otitis media	Bronchitis	Pneumonia	Sinusitis	Total antibiotic use	Notes
----------	-------	---	--------------	--------------------	------------	-----------	-----------	----------------------	-------

Study ID	Group	N	Overall rate	Acute otitis media	Bronchitis	Pneumonia	Sinusitis	Total antibiotic use	Notes
WV15758	Laboratory-confirmed influenza	T = 217 C = 235	T = 36 (17%) C = 65 (28%) Relative Risk Reduction: 40% P = 0.005	T = 26 (12%) C = 50 (21%) Relative Risk Reduction: 44% (95% CI 13-64) P < 0.05 See Table 10 for further details.	T = 2 (1%) C = 6 (3%)	T = 3 (1%) C = 4 (2%)	T = 7 (3%) C = 9 (4%)	T = 68 (31%) C = 97 (41%) Relative Risk Reduction: 24% P = 0.03	Data from Hayden 2000. Overall rate represents physician-diagnosed complications requiring antibiotic use developing on or after study day 3
NAI30009	Laboratory-confirmed influenza	T = 164 C = 182	T = 16% C = 23% Relative Risk Reduction: 30% Non-significant. Absolute Risk Reduction: 7% (95% CI -1to -15)	NO DATA	NO DATA	NO DATA	NO DATA	T = 12% C = 15% Relative risk reduction: 20% Non-significant.	

Table 10 Incidence of acute otitis media

Study ID	Group	Age	N	Up to day 10	Up to day 28	Notes
WV15758	Laboratory-confirmed influenza	1 to 12 years	T = 217 C = 235	T = 18 (8%) C = 37 (16%) Relative Risk Reduction: 47% (95% CI 10-69) Absolute Risk Reduction: 7% (95% CI: 1.5-13)	T = 26 (12%) C = 50 (21%) Relative Risk Reduction: 44% (95% CI 13-64) P < 0.05 Absolute Risk Reduction: 9% (95% CI 2.5-16)	Children were stratified for the presence of acute otitis media at enrolment. We report the number of cases of acute otitis media which developed after enrolment for these two different denominators. Data for children aged 1 to 12 years from Whitley 2001, Hayden 2000 and Winther 2000; acute otitis media diagnosed over day 3 to day 10 and day 3 to day 28 respectively
		1 to 5 years	T = 110 C = 116	T = 13 (12%) C = 28 (24%) Relative Risk Reduction: 50% Absolute Risk Reduction: 12% (95% CI: 2-22)	T = 16 (15%) C = 38 (33%) Relative Risk Reduction: 55% Absolute Risk Reduction: 18% (95% CI: 7-29)	Data for children aged 1 to 5 years from Winther 2000; acute otitis media diagnosed over day 1 to day 10 and day 1 to day 28 respectively

Study ID	Group	Age	N	Up to day 10	Up to day 28	Notes
	Laboratory-confirmed influenza without acute otitis media at enrolment	1 to 12 years	T = 183 C = 200	T = 18 (10%) C = 37 (19%)	T = 26 (14%) C = 50 (25%)	See above
				Relative Risk Reduction: 47%	Relative Risk Reduction: 44%	
				Absolute Risk Reduction: 9% (95% CI 2-16)	Absolute Risk Reduction: 11% (95% CI 3-19)	
		1 to 5 years	T = 86 C = 89	T = 13 (15%) C = 28 (31%)	T = 16 (19%) C = 38 (43%)	See above
				Relative Risk Reduction: 52% (95% CI 14-73)	Relative Risk Reduction: 56% (95% CI 28-74)	
				Absolute Risk Reduction: 16% (95% CI 4-29)	Absolute Risk Reduction: 24% (95% CI 11-37)	

Table 11 Duration/severity of acute otitis media

Study ID	Group	Age	N	Duration/severity	Notes
WV15758	Children with laboratory-confirmed influenza diagnosed with acute otitis media over day 1 to day 28	1 to 12 years	T = 29 C = 53	Median duration acute otitis media T = 7 days C = 10 days	All data from Winther 2000 Acute otitis media diagnosed in children aged 1 to 12 years over day 1 to day 28, compared with day 3 to day 28 in Table 10.
				Number of children with acute otitis media lasting <10 days: T = 19 (66%) C = 29 (55%)	
	Children with laboratory-confirmed influenza with acute otitis media at enrolment	1 to 12 years	T = 33 C = 33	Number of children with acute otitis media lasting < 10days from enrolment T = 26 (79%) C = 20 (61%)	All data from Winther 2000 Whitley 2001 reports 69 children with laboratory-confirmed influenza with otitis media at baseline (T=34, C=35). Three of these children are excluded from the analysis in Winther 2000 because they were judged to have chronic otitis media (Dr Z. Panahloo, Roche, personal communication, 2002).
				Number children with acute otitis media at: day 0 T = 33 (100%) C = 33 (100%) d6 T = 10 (36%) C = 18 (64%) d10 T = 4 (16%) C = 7 (27%) d28 T = 2 (7%)	

Study ID	Group	Age	N	Duration/severity	Notes
----------	-------	-----	---	-------------------	-------

C = 5 (19%)

Table 12 Asthma exacerbations: WV15759/WV15871

Group	N	Measured by PEF*	Medical reports	Notes
Intention-to-treat	T = 170 C = 164	NO DATA	T = 14 (8%) C = 17 (10%)	
Laboratory-confirmed influenza	T = 84 C = 95	T = 68% C = 51%	T = 10 (12%) C = 16 (17%)	*number of children within 20% of their best PEF (as recorded during study) on day 7
		P = 0.031	P = 0.4	

Table 13 Duration/severity of cough

Study ID	Group	N	Duration/severity	Notes
WV15758	Intention-to-treat	T = 344 C = 351	NO DATA	
	Laboratory-confirmed influenza	T = 217 C = 235	Median duration T = 39 hours (95% CI 32-51) C = 71 hours (95% CI 63-81) Reduction: 45% (32 hours) P = 0.0008	
NAI30009	Intention-to-treat	T = 224 C = 247	Moderate/severe cough on day 2 to day 5 less common in treatment group P = 0.026	A reduction in severity of cough was also noted in influenza-infected children treated with zanamivir 1 day after treatment initiation
	Laboratory-confirmed influenza	T = 164 C = 182	Moderate/severe cough on day 2 to day 5 less common in treatment group P = 0.001 Moderate/severe cough on day 2: T = 53% C = 69% Absolute Risk Reduction: 16% (95% CI 5.4-26.9) P = 0.003	

Table 14 Use of relief medications

Study ID	Group	N	Use of medication
WV15758	Intention-to-treat	T = 344 C = 351	NO DATA
	Laboratory-confirmed influenza	T = 217 C = 235	Median total paracetamol consumption: T = 40 mg/kg C = 59 mg/kg Reduction: 31% P = 0.002 Proportion of children receiving any paracetamol during treatment period: T = 88% C = 92%

Study ID	Group	N	Use of medication
NAI30009	Intention-to-treat	T = 224 C = 247	Less use in treatment group P = 0.016
	Laboratory-confirmed influenza	T = 164 C = 182	Less use in treatment group P = 0.005

Table 15 Other endpoints: WV15758 and WV15759/WV15871

Study	Group	N	CARIFS	Fever	Coryza	Overall severity
			Median duration of all CARIFS items	Median duration	Median duration	Median 'area-under-curve' cumulative CARIFS symptom scores
WV15758	Laboratory-confirmed influenza	T = 217 C = 235	T = 63 hours C = 100 hours Reduction: 36% (36 hours) p<0.0001	T = 44 hours (95% CI 40 to 48) C = 68 hours (95% CI 55 to 78) Reduction: 37% (25 hours) P < 0.0001	T = 43 hours (95% CI 31 to 53) C = 66 hours (95% CI 43 to 77) Reduction: 35% (23 hours) P = 0.09	T = 960 C = 1358 P = 0.002
		T = 84 C = 95	T = 90.4 hours C = 116 hours Reduction: 22% (25 hours) P = 0.12	NO DATA	NO DATA	T = 1543 C = 1731 P = 0.08
			Amongst patients who started treatment <24 hours after onset of symptoms (T=31, C=41) the reduction was 24 hours (21%; p=0.08). Amongst patients who started treatment >24 hours after onset of symptoms (T=53, C=54) the reduction was 25.7 hours (22%; p=0.35).	Amongst patients who started treatment <24 hours after onset of symptoms (T=31, C=41) the reduction was much greater (T = 1582, C = 1830; P = 0.049). Amongst patients who started treatment >24 hours after onset of symptoms (T = 53, C = 54) the reduction was correspondingly less (T = 1500, C = 1568; P = 0.39).		

Table 16 Other endpoints: NA130009

Group	N	Endpoint	Notes
Intention-to-treat	T = 224 C = 247	Median time to alleviation of clinically significant symptoms with no use of relief medications T = 5.0 days C = 6.0 days	This benefit was also present in sensitivity analyses
		Reduction: 1.0 days (95% CI 0.0 to 1.75) P = 0.0022	Significance level reported as P = 0.002, although 95% CI includes 0.0 days.
Laboratory-confirmed influenza	T = 164 C = 182	T = 5.0 days C = 6.5 days Reduction: 1.5 days (95% CI 0.5 to 2.25) P < 0.001	

Table 17 Prevention of influenza

Study ID	Group	Serotype	N	Influenza cases*	Protective efficacy	Notes
WV16193	All paediatric contacts (intention-	N/A	T =	T = 7 (7%)	64%	*number of contacts developing

Study ID	Group	Serotype	N	Influenza cases*	Protective efficacy	Notes
	to-treat)		104	C = 21 (19%)	(95% CI 15.8 to 85)	symptomatic, laboratory-confirmed influenza
			C = 111		P = 0.019	
	Paediatric contacts of index cases with laboratory-confirmed influenza	A+B	T = 55 C = 74	T = 6 (11%) C = 18 (24%)	55% (95% CI -13 to 82) P = 0.089	
		A	T = 24 C = 45	T = 3 (13%) C = 7 (24%)	49% (95% CI -72 to 85) P = 0.28	
		B	T = 31 C = 29	T = 3 (10%) C = 7 (24%)	60% (95% CI -71.5 to 91) P = 0.218	
	Paediatric contacts of index cases with laboratory-confirmed influenza (virus negative at baseline)	A+B	T = 47 C = 70	T = 2 (4.3%) C = 15 (21%)	80% (95% CI 22 to 95) P = 0.021	This analysis excluded paediatric contacts found to have +ve influenza virus swabs at the start of prophylactic treatment
	Paediatric contacts of paediatric index cases with laboratory-confirmed influenza	A+B	T = 22 C = 36	T = 1 (4.5%) C = 9 (25%)	82% (95% CI -25 to 97)	Data from Hayden 2002

Table 18 Comparison of this review with Turner 2002

Trial	Source	Group	Endpoint		
			Reduction in median time to resolution of illness	Reduction in median time to return to normal activities	Relative risk reduction in complications requiring antibiotic treatment:
WV15758	Turner 2002	Intention-to-treat	20.9 hours (95% CI 6.1 to 35.7); 17%	30.1hrs (95% CI 16.8 to 43.3); 30%	NO DATA
	This review	Intention-to-treat	21 hours; 17%; P = 0.0002	NO DATA	NO DATA
	Turner 2002	Laboratory-confirmed influenza	35.8 hours (95% CI 18.2 to 53.3); 26%	44.6 hours (95% CI 25.4 to 63.7); 40%	24%; OR 0.65 (95% CI 0.43 to 0.97)
	This review	Laboratory-confirmed influenza	36 hours; 26%; P < 0.0001	44.6 hours; 40%; P < 0.0001	24%; P = 0.03
NA130009	Turner 2002	Intention-to-treat	Healthy children: 1.0 day (95% CI 0.5 to 1.5); 20% 'At risk' children: 2.0 days (95% CI -2.9 to 6.9); 35%	Healthy children: 0.5 days (95% CI -0.3 to 1.3); 8.3% 'At risk' children: 1.0 days (95% CI -1.5 to 3.5); 14%	NO DATA
	This review	Intention-to-treat	0.5 days (95% CI 0.0 to 1.5); 10%; P = 0.011	1 day; P = 0.019	NO DATA
	Turner 2002	Laboratory-confirmed influenza	Healthy children: 1.0 day (95% CI 0.4 to 1.6); 20% 'At risk' children: 3.8 days (95% CI -0.1 to 7.6); 66%	Healthy children: 0.5 days (95% CI -0.4 to 1.4); 8.3% 'At risk' children: 2.5 days (95% CI 0.6 to 4.4); 36%	20%
	This review	Laboratory-confirmed influenza	1.25 days (95% CI 0.5 to 2.0); 24%; P < 0.001	1 days; P = 0.022	20%; non-significant

REFERENCIAS

Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

Loughlin 2002{Solo datos publicados}

Loughlin JE, Alfredson TD, Ajene AN, Cole JA, Cook SF, Rosenberg DM, et al. Risk for respiratory events in a cohort of patients receiving inhaled zanamivir: a retrospective study. *Clinical Therapeutics* 2002;24(11):1786-99.

Machado 2004{Solo datos publicados}

Machado CM, Boas LSV, Mendes AVA, da Rocha IF, Sturaro D, Dulle FL, et al. Use of Osetamivir to control influenza complications after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2004;34:111-4.

NA130009{Datos publicados y no publicados}

FDA 2003: US Food and Drug Administration: Center for Drug Evaluation and Research. Relenza - Current Label. <http://www.fda.gov/cder/news/relenza/default.htm>. 2003.

*Hedrick 2000: Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, Henderson FW, Hammond J, Reilly L, et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children 5 to 12 years of age: a randomized controlled trial. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2000;19(5):410-7.

Oo 2003{Solo datos publicados}

Oo C, Hill G, Dorr A, Liu B, Boellner S, Ward P. Pharmacokinetics of anti-influenza prodrug oseltamivir in children aged 1-5 years. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2003;59(5-6):411-5.

Peng 2000{Solo datos publicados}

Peng AW, Hussey EK, Rosolowski B, Blumer JL. Pharmacokinetics and tolerability of a single inhaled dose of zanamivir in children. *Current Therapeutic Research* 2000;61(1):36-46.

WV15758{Datos publicados y no publicados}

Dutkowski 2003: Dutkowski R, Thakrar B, Froehlich E, Suter P, Oo C, Ward P. Safety and pharmacology of oseltamivir in clinical use. *Drug Safety* 2003;26(11):787-801.

EMA 2005: European Medicines Agency. European Public Assessment Report: Tamiflu. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/tamiflu/tamiflu.htm>. 2005.

Erratum. Erratum 2001. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2001;20(4):421.

FDA 2004: US Food and Drug Administration: Center for Drug Evaluation and Research. Tamiflu - Current Label. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/tamiflu/default.htm>. 2004.

Hayden 2000: Hayden F, Reisinger K, Whitley R, Dutkowski R, Ipe D, Mills R, et al. The impact of oseltamivir treatment on upper and lower respiratory tract complications of acute influenza in children. *World Congress on Lung Health, Florence*. 2000.

Reisinger 2000a: Reisinger K, Hayden F, Whitley R, Dutkowski R, Ipe D, Mills R, et al. Oral oseltamivir is effective and safe in the treatment of children with acute influenza. *10th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Stockholm*. 2000.

Reisinger 2000b: Reisinger K, Hayden F, Whitley R, Dutkowski R, Ipe D, Mills R, et al. Oral oseltamivir is effective [sic] and safe in the treatment of children with acute influenza. *Clinical Microbiology and Infection* 2000;6(S1):250.

Reisinger 2004: Reisinger K, Greene G, Aultman R, Sander B, Gyldmark M. Effect of Influenza Treatment with Oseltamivir on Health Outcome and Costs in Otherwise Healthy Children. *Clinical Drug Investigation* 2004;24(7):395-407.

Whitley 2000a: Whitley R, Dutkowski R, Ipe D, Ward P. Safety and acceptability of oseltamivir liquid formulation in the treatment of influenza in children aged 1 to 12 years. *9th International Congress on Infectious Diseases, Buenos Aires*. 2000.

Whitley 2000b: Whitley R, Reisinger K, Hayden F, Dutkowski R, Ipe D, Mills R, et al. Oral oseltamivir is effective and safe in the treatment of influenza virus infections in children. *World Congress on Lung Health, Florence*. 2000.

*Whitley 2001: Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger DS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2001;20(2):127-33.

Winther 2000: Winther B, Hayden FG, Whitley R, Reisinger KS, Dutkowski R, Ipe D, et al. Oral oseltamivir reduces the risk of developing acute otitis media following influenza infection in children. *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto*. 2000.

WV15759/WV15871{Datos publicados y no publicados}

Dutkowski 2003: Dutkowski R, Thakrar B, Froehlich E, Suter P, Oo C, Ward P. Safety and Pharmacology of Oseltamivir in Clinical Use. *Drug Safety* 2003;26(11):787-801.

EMA 2005: European Medicines Agency. European public assessment report: tamiflu. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/tamiflu/tamiflu.htm>. 2005.

FDA 2004: US Food and Drug Administration: Center for Drug Evaluation and Research. Tamiflu: current label. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/tamiflu/default.htm>. 2004.

*Johnston 2005: Johnston SL, Ferrero F, Garcia ML, Dutkowski R. Oral Oseltamivir Improves Pulmonary Function and Reduces Exacerbation Frequency for Influenza-Infected Children With Asthma. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2005;24(3):225-32.

Whitley 2000a: Whitley R, Dutkowski R, Ipe D, Ward P. Safety and acceptability of oseltamivir liquid formulation in the treatment of influenza in children aged 1 to 12 years. *9th International Congress on Infectious Diseases, Buenos Aires*. 2000.

WV16193{Datos publicados y no publicados}

Belshe 2001: Belshe R, Hayden F, Carewicz O, Lanno R, Martin C, Hughes C, et al. Effectiveness of oral oseltamivir in preventing spread of influenza-like illness in households with proven influenza. *41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago*. 2001.

Hayden 2002: Hayden F, Belshe R, Villanueva C, Lanno R, Small I, Hughes C, et al. Oral Oseltamivir Prevents the Spread of Influenza Between Children in Households. *42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, California*. 2002.

*Hayden 2004: Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, Lanno R, Hughes C, Small I, et al. Management of Influenza in Households: A Prospective, Randomized Comparison of Oseltamivir Treatment With or Without Postexposure Prophylaxis. *Journal of Infectious Diseases* 2004;189(3):440-9.

Referencias de los estudios excluidos de esta revisión

Chik 2004

*Chik KW, Li CK, Chan PKS, Shing MMK, Lee V, Tam JSL, et al. Oseltamivir prophylaxis during the influenza season in a paediatric cancer centre: prospective observational study. *Hong Kong Medical Journal* 2004;10(2):103-6.

Cole 2002

Cole JA, Loughlin JE, Ajene AN, Rosenberg DM, Cook SF, Walker AM. The effect of zanamivir treatment on influenza complications: a retrospective cohort study. *Clinical Therapeutics* 2002;24(11):1824-39.

Gubareva 1998

Gubareva LV, Matrosovich MN, Brenner MK, Bethell RC, Webster RG. Evidence for zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus. *The Journal of Infectious Diseases* 1998;178(5):1257-62.

Hata 2004

Hata A, Asada J, Mizumoto H, Uematsu A, Takahara T, Iida M, et al. Appropriate use of rapid diagnostic testing for influenza. *Kansenshogaku Zasshi - Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases* 2004;78(9):846-52.

Kawai 2003

Kawai N, Iwaki N, Kawashima T, Satoh I, Tsuchimoto T, Shigematsu T, et al. Effectiveness of oseltamivir on influenza and influencing factors: age of patients, type of influenza virus and timing of initial administration. *Kansenshogaku Zasshi - Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases* 2003;77(6):423-9.

Kiso 2004

Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraiishi K, Kawakami C, Kimura K, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004;364(9436):733-4.

Mitamura 2002

Mitamura K, Sugaya N, Nirasawa M, Shinjoh M, Takeuchi Y. Effectiveness of oseltamivir treatment against influenza type A and type B infection in children. *Kansenshogaku Zasshi - Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases* 2002;76(11):946-52.

Monto 2002

Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, Ruuskanen O, Cooper C, Flemming DM, et al. Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *Journal of Infectious Diseases* 2002;186:1582-8.

NAI30010

Hayden F, Gubareva L, Klein T, Elliott M, Hammond J, Ossi M, et al. Inhaled zanamivir for preventing transmission of influenza in families. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco: 1999.

*Hayden F, Gubareva L, Klein T, Elliott M, Hammond J, Ossi M, et al. Inhaled zanamivir for preventing transmission of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *The New England Journal of Medicine* 2000;343(18):1282-9.

Nordstrom 2004

Nordstrom BL, Oh K, Sacks ST, L'Italien GJ. Skin reactions in patients with influenza treated with oseltamivir: a retrospective cohort study. *Antiviral Therapy* 2004;9:187-95.

NV16871

Anonymous 2004. Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy of oseltamivir in the treatment of influenza-mediated asthma symptoms in pediatric and adolescent patients with asthma. Roche Clinical Trial Results Database (www.roche-trials.com). 2004.

Oo 2001

Oo C, Barrett J, Hill G, Mann J, Dorr A, Dutkowski R. Pharmacokinetics and dosage recommendations for an oseltamivir oral suspension for the treatment of influenza in children. *Paediatric Drugs* 2001;3(3):229-36.

Vogel 2002

Vogel GE. Neuraminidase inhibitors in the management of influenza - experience of an outpatient practice. *Medical Microbiology and Immunology* 2002;191:161-3.

Waskett 2001

Waskett N, Mahoney P, Gilbride J, Ward P. Safety of oseltamivir in clinical use in children and adults. 16th World Congress of Family Doctors, Durban, South Africa. 2001.

Welliver 2001

Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(6):748-54.

Yamaura 2003

Yamaura K, Yoshihara M. Investigation of the reconsultation rate and pharmacoeconomic evaluation of period of influenza treatment by oseltamivir. *Yakugaku Zasshi - Journal of the Pharmaceutical Society of Japan* 2003;123(10):887-91.

Referencias de los estudios en espera de evaluación

Imamura 2003

Imamura T, Hosoya M, Oonishi N, Sato K, Katayose M, Kawasaki Y, et al. The study on efficacy of oseltamivir for influenza A in children. *Kansenshogaku Zasshi - Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases* 2003;77(11):971-6.

Shinjoh 2004

Shinjoh M, Sato S, Sugaya N, Mitamura K, Takeuchi Y, Kosaki K. Effect of post-exposure prophylaxis with oseltamivir for those in contacts with influenza patients in pediatric wards. *Kansenshogaku Zasshi - Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases* 2004;78(3):262-9.

Von Bremen 2003

Von Bremen K, Martin E, Holly A, Paccaud F. Reducing influenza symptoms by 1.5 days a prospective randomized trial using the contingent valuation method to elicit preferences for neuraminidase inhibitors. Improving outcomes through Health Technology Assessment. 19th Annual Meeting of the International Society of Technology Assessment in Health Care 2003:65.

Referencias de los estudios en marcha

NAI30028

Anonymous 2002. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study to investigate the efficacy and safety of inhaled zanamivir 10 mg administered twice a day for five days in the treatment of symptomatic influenza A and B viral infections in children. Glaxo Wellcome Clinical Trials Register (<http://ctr.gsk.co.uk/ArchiveRegister>). 2002.

Referencias adicionales

Bardsley-Elliott 1999

Bardsley-Elliott A, Noble S. Oseltamivir. *Drugs* 1999;58(5):851-60.

Belshe 1998

Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *The New England Journal of Medicine* 1998;338(20):1405-12.

BioCryst 2002

BioCryst Pharmaceuticals, Inc. Announces preliminary phase III trial results for influenza neuraminidase inhibitor, peramivir. BioCryst Pharmaceuticals Investor Relations: News. (<http://www.shareholder.com/biocryst/news/20020625-83347.cfm>). 2002.

Brady 2001

Brady B, McAuley L, Shukla VK. Economic evaluation of zanamivir for the treatment of influenza. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2001. Technology Report No. 13 (available from <http://www.ccohta.ca/>). 2001.

Burls 2002

Burls A, Clark W, Stewart T, Preston C, Bryan S, Jefferson T, et al. Zanamivir for the treatment of influenza in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* (available from <http://www.hta.nhsweb.nhs.uk>) 2002;6:9.

Clements 1995

Clements DA, Langdon L, Bland C, Walter E. Influenza A vaccine decreases the incidence of acute otitis media in 6- to 30-month-old children in day care. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine* 1995;149:1113-7.

Cooper 2003

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 randomised controlled trials. *British Medical Journal* 2003;326(7401):1235-9.

Freytmuth 1999

Freytmuth F, Vabret A, Brouard J, Toutain F, Verdon R, Petitjean J, et al. Detection of viral, Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infections in exacerbations of asthma in children. *Journal of Clinical Virology* 1999;13(3):131-9.

Glezen 1978

Glezen WP, Couch RB. Interpandemic influenza in the Houston area, 1974-76. *The New England Journal of Medicine* 1978;298(11):587-92.

Hayden 2001a

Hayden FG. Influenza virus and rhinovirus-related acute otitis media: potential for antiviral intervention. *Vaccine* 2001;19(Suppl):66-70.

Hayden 2001b

Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors: clinical aspects. *International Congress Series* 2001;1219:797-806.

Heikkinen 1991

Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, Ziegler T, Arola M, Halonen P. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *American Journal of Diseases of Children* 1991;145(4):445-8.

Heikkinen 1999

Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *The New England Journal of Medicine* 1999;340:260-4.

Heikkinen 2000

Heikkinen T. Role of viruses in the pathogenesis of acute otitis media. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2000;19(5 Suppl):17-23.

Henderson 1982

Henderson FW, Collier AM, Sanyal MA, Watkins JM, Fairclough DL, Clyde WA, et al. A longitudinal study of respiratory viruses and bacteria in the etiology of acute otitis media with effusion. *The New England Journal of Medicine* 1982;306:1377-83.

Herlocher 2004

Herlocher ML, Truscon R, Elias S, Yen H, Roberts NA, Ohmit SE, et al. Viruses Resistant to the Antiviral Drug Oseltamivir: Transmission Studies in Ferrets. *The Journal of Infectious Diseases* 2004;190:1627-30.

Hopewell 2002

Hopewell S, Clarke M, Stewart L, Tierney J. Time to publication for results of clinical trials. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, 2002. 10.1002/14651858.MR000011.

Husereau 2001

Husereau DR, Brady B, McGeer A. Oseltamivir for the treatment of suspected influenza: a clinical and economic assessment. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2001. Technology Report No. 21 (available from <http://www.ccohta.ca/>). 2001.

Izurietta 2000

Izurietta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease amongst infants and young children. *The New England Journal of Medicine* 2000;342(4):232-9.

Jadad 1996

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. *Controlled Clinical Trials* 1996;17(1):1-12.

Jefferson 2002

Jefferson T, Demicheli V, Deeks J, Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, 2002. 10.1002/14651858.CD001265.pub2.

Johnston 1995

Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *British Medical Journal* 1995;310(6989):1225-9.

Lalezari 2001

Lalezari J, Campion K, Keene O, Silagy C. Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients. *Archives of Internal Medicine* 2001;161:212-7.

Lindbaek 1999

Lindbaek M. Which children are in need of antibiotic treatment for acute otitis media?. *Electronic Letter to British Medical Journal* (available from <http://bmj.cin/cgi/eletter/318/7185/715#2478>). 1999.

Longini 1982

Longini IM, Koopman JS, Monto AS, Fox JP. Estimating household and community transmission parameters for influenza. *American Journal of Epidemiology* 1982;115(5):736-51.

Mai Le 2005

Mai Le Q, Kiso M, Someya K, Sakao YT, Hein Nguyen T, Nguyen KHL, et al. Isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature* 2005;437:1108.

Mendel 1998

Mendel DB, Sidwell RW. Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors. *Drug Resistance Updates* 1998;1:184-9.

Mishin 2005

Mishin VP, Hayden FG, Gubareva LV. Susceptibilities of antiviral-resistant influenza viruses to novel neuraminidase inhibitors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2005;49(11):4515-20.

Moscona 2005

Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *New England Journal of Medicine* 2005;353(13):1363-73.

Murphy 2000

Murphy KR, Eivindson A, Pauksens K, Stein WJ, Teller G, Watts R, et al. Efficacy and safety of inhaled zanamivir for the treatment of influenza in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Drug Investigation* 2000;20(5):337-49.

Neuzil 2000

Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *The New England Journal of Medicine* 2000;342(4):225-31.

Neuzil 2002

Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, Edwards KM, Thompson JM, Tollefson SJ. Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: A 25-year prospective study. *The Journal of Infectious Diseases* 2002;185(2):147-52.

Pattemore 1992

Pattemore PK, Johnston SL, Bardin PG. Viruses as precipitants of asthma symptoms. I. *Epidemiology. Clinical and Experimental Allergy* 1992;22(3):325-36.

Rodriguez 2002

Rodriguez WJ, Schwartz RH, Thorne MM. Evaluation of diagnostic tests for influenza in a pediatric practice. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2002;21(3):193-6.

Ross 2000

Ross AM, Kai J, Salter R, Ross J, Fleming DM. Presentation with influenza-like illness in general practice: implications for use of neuraminidase inhibitors. *Communicable Disease and Public Health* 2000;3(4):256-60.

Ruuskanen 1989

Ruuskanen O, Arola M, Putto-Laurila A, Mertsola J, Meurman O, Viljanen MK. Acute otitis media and respiratory virus infections. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1989;8(2):94-9.

Symmonds 2004

Symmonds M, Matheson NJ, Harnden A. Guidelines on neuraminidase inhibitors in children are not supported by evidence. *British Medical Journal* 2004;328(7433):227.

Turner 2002

Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technology Assessment* (available from <http://www.nice.org.uk/docref.asp?d=35650>). 2002.

Uhari 1995

Uhari M, Hietala J, Tuokko H. Risk of acute otitis media in relation to the viral etiology of infections in children. *Clinical Infectious Diseases* 1995;20(3):521-4.

Williamson 2000

Williamson JC. Respiratory distress associated with zanamivir. *The New England Journal of Medicine* 2000;342(9):661-2.

Yen 2005

Yen HL, Herlocher LM, Hoffmann E, Matrosovich MN, Monto AS, Webster RG, et al. Neuraminidase inhibitor-resistant influenza viruses may differ substantially in fitness and transmissibility. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2005;49:4075-84.

Zambon 2001a

Zambon MC, Stockton JD, Clewley JP, Fleming DM. Contribution of influenza and respiratory syncytial virus to community cases of influenza-like illness: an observational study. *Lancet* 2001;358:1410-6.

Zambon 2001b

Zambon M. Position statement: global neuraminidase inhibitor susceptibility network. *Antiviral Research* 2001;49(3):147-56.

* El asterisco señala los documentos más importantes para este estudio

GRÁFICOS

Para visualizar un gráfico o una tabla, haga clic en la medida de resultado que aparece en la tabla de abajo.

Para visualizar los gráficos mediante el Metaview, haga clic en "Visualizar Metaview" en el encabezado del gráfico.

01 Oseltamivir

Medida de resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Cualquier evento adverso	2	1029	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	0.87 [0.68, 1.12]
02 Eventos adversos graves	2	1029	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	2.00 [0.60, 6.69]
03 Eventos adversos que llevan al retiro del estudio	2	1029	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	1.00 [0.37, 2.68]
04 Náuseas	2	1029	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	0.77 [0.40, 1.46]
05 Vómitos	2	1029	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	1.68 [1.15, 2.47]
06 Diarrea	2	1029	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	0.81 [0.52, 1.25]

02 Zanamivir

Medida de resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Cualquier evento adverso	1	471	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	0.76 [0.50, 1.17]
02 Eventos adversos graves	1	471	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	3.32 [0.13, 81.97]
03 Eventos adversos que llevan al retiro del estudio	1	471	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	No estimable

CARÁTULA

Título

Inhibidores de la neuraminidasa para la prevención y el tratamiento de la gripe en niños

Autor(es)	Matheson NJ, Harnden AR, Perera R, Sheikh A, Symmonds-Abrahams M
Contribución de los autores	AH (Anthony Harnden) concibió la idea de la revisión y redactó el protocolo con AS (Aziz Sheikh). MA (Mkael Symmonds-Abrahams) dirigió las búsquedas electrónicas y AH y NM (Nicholas Matheson) establecieron contacto con las compañías farmacéuticas. NM extrajo los datos y NM y MA redactaron la revisión. AS realizó comentarios sobre el texto y AH editó el documento final. NM actualizó la revisión. RP (Rafael Perera) realizó comentarios sobre los métodos estadísticos y el documento final.
Número de protocolo publicado inicialmente	2000/4
Número de revisión publicada inicialmente	2003/3
Fecha de la modificación más reciente	20 setiembre 2006
Fecha de la modificación SIGNIFICATIVA más reciente	20 setiembre 2006
Cambios más recientes	La revisión se actualizó en abril 2005. En esta actualización se incluyó información adicional sobre el uso de oseltamivir para el tratamiento de la gripe en niños "en riesgo" y con asma, y sobre el uso de oseltamivir para la prevención de la gripe en niños.
Fecha de búsqueda de nuevos estudios no localizados	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios aún no incluidos/excluidos	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios incluidos/excluidos	14 abril 2005
Fecha de modificación de la sección conclusiones de los autores	06 noviembre 2005
Dirección de contacto	Dr Nicholas Matheson Flat 4 143 George Street London W1H 5LB UK tel: +44 7715 102602 nickmatheson@yahoo.com
Número de la Cochrane Library	CD002744
Grupo editorial	Cochrane Acute Respiratory Infections Group
Código del grupo editorial	HM-ARI

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Recursos externos

- No se facilitaron las fuentes de financiación

Recursos internos

- Department of Primary Health Care, University of Oxford UK

Palabras clave

Medical Subject Headings (MeSH)

[Acetamides](#) [adverse effects] [therapeutic use]; [Antiviral Agents](#) [therapeutic use]; [Child](#); [Enzyme Inhibitors](#) [therapeutic use]; [Guanidines](#); [Influenza, Human](#) [drug therapy]; [Neuraminidase](#) [antagonists & inhibitors]; [Oseltamivir](#); [Pyrans](#); [Randomized Controlled Trials](#); [Sialic Acids](#) [adverse effects] [therapeutic use]; [Zanamivir](#)

Mesh check words: [Humans](#)

Traducción realizada por el Centro Cochrane Iberoamericano.

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.