



 [Enviar un comentario sobre esta revisión](#)

 [Visualizar esta revisión en formato PDF](#)

 [Versión para imprimir](#)

Amantadina y rimantadina para la gripe A en niños y personas de edad avanzada

Alves Galvão MG, Rocha Crispino Santos MA, Alves da Cunha AJL



Fecha de la modificación más reciente: 05 de noviembre de 2007

Fecha de la modificación significativa más reciente: 04 de noviembre de 2007

Esta revisión debería citarse como: Alves Galvão MG, Rocha Crispino Santos MA, Alves da Cunha AJL. Amantadina y rimantadina para la gripe A en niños y personas de edad avanzada (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

Si bien la amantadina (AMT) y la rimantadina (RMT) se utilizan para aliviar o tratar los síntomas de la gripe A en adultos sanos, es poco lo que se sabe acerca de la efectividad y la seguridad de estos antivirales para prevenir la gripe A en niños y ancianos.

Objetivos

El objetivo de la revisión fue evaluar sistemáticamente las pruebas sobre la efectividad y la seguridad de la AMT y la RMT en la prevención y el tratamiento de la gripe A en niños y ancianos.

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 3, 2007); MEDLINE (1966 hasta julio 2007) y EMBASE (1980 hasta julio 2007).

Criterios de selección

Ensayos controlados aleatorios o cuasialeatorios que comparan la AMT o la RMT en niños y ancianos con placebo, con un control o con otros antivirales, o que comparan diferentes dosis o esquemas de AMT o RMT o con ninguna intervención.

Recopilación y análisis de datos

Dos autores de la revisión seleccionaron de forma independiente los ensayos para la inclusión y evaluaron su calidad metodológica. Los desacuerdos se resolvieron mediante consenso. En todas las comparaciones excepto una, los ensayos en niños y ancianos se analizaron por separado. Los datos se analizaron e informaron con el programa Cochrane Review Manager 4.2.

Resultados principales

En los niños, la RMT fue efectiva para bajar la fiebre en el día tres del tratamiento. La AMT reveló un efecto profiláctico contra la infección por gripe A. La AMT y la RMT no se relacionaron con un aumento en la incidencia de efectos adversos. Se consideró que la RMT era bien tolerada por los ancianos, aunque no exhibió efectos profilácticos. Las diferentes dosis para la profilaxis de la gripe en ancianos fueron comparables, así como el informe de los efectos adversos. El zanamivir fue más efectivo que la RMT en la prevención de la gripe A en ancianos.

Conclusiones de los autores

La AMT fue efectiva en la profilaxis de la gripe A en niños. Debido a que los factores de confusión pudieron haber afectado los hallazgos, se debe tener cuidado a la hora de decidir qué paciente recibirá el tratamiento profiláctico. Las conclusiones acerca de la efectividad de ambos antivirales para el tratamiento de la gripe A en niños se limitaron al beneficio comprobado de la RMT en la reducción de la fiebre en el día tres del tratamiento. Debido al escaso número de estudios disponibles no fue posible establecer una conclusión definitiva sobre la seguridad de la AMT o la efectividad de la RMT para prevenir la gripe en niños y ancianos.

Esta revisión debería citarse como:

Alves Galvão MG, Rocha Crispino Santos MA, Alves da Cunha AJL Amantadina y rimantadina para la gripe A en niños y personas de edad avanzada (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

La utilidad de la amantadina (Symmetrel®) y la rimantadina (Flumadine®) para la prevención y el tratamiento de la gripe A en niños y ancianos

La gripe A es un virus respiratorio que suele manifestarse con síntomas de tos, rinorrea, cefalea y fiebre. La mayoría de los síntomas suelen resolverse sin tratamiento dentro de tres a siete días. Una complicación poco frecuente del virus de la gripe A es el desarrollo de un estado patológico más grave que puede derivar en: hospitalización, neumonía, e incluso, la muerte; especialmente entre niños y ancianos.

Esta revisión de ensayos reveló que la amantadina puede prevenir la gripe A en niños, pero sería necesario tratar con el fármaco a unos 14 niños durante un período de 14 a 28 semanas para prevenir un caso de gripe. Se necesitan nuevos ensayos para confirmar la inocuidad de este fármaco. No pudo establecerse una conclusión sobre el uso de la amantadina en ancianos debido a que no había estudios disponibles.

Si bien se ha demostrado que la rimantadina es segura, no puede recomendarse para la prevención de la gripe A en niños o ancianos ya que todavía no se ha comprobado su eficacia. El único beneficio observado de la rimantadina en el tratamiento de niños con gripe A fue la reducción de la fiebre hacia el tercer día de tratamiento, en contraposición con cuatro a ocho días sin dicho fármaco. Por lo tanto, la rimantadina debe prescribirse en casos seleccionados, por ejemplo en niños con enfermedades de base en la cual la fiebre puede ocasionar complicaciones (p.ej. crisis convulsivas febriles o deshidratación) o en las cuales la fiebre puede perjudicar el tratamiento o el control de enfermedades como la diabetes, la enfermedad cardiopulmonar y la anemia crónica como la drepanocitosis.

Debido al escaso número de estudios disponibles no fue posible establecer una conclusión definitiva sobre la seguridad de la AMT ni de la efectividad de la RMT para prevenir la gripe en niños y ancianos.

ANTECEDENTES

La gripe (gripe) es una enfermedad respiratoria aguda y, por lo general, autolimitante causada por la infección por el virus de la gripe A o B, de la familia Orthomyxoviridae (Nicholson 1992). Este trastorno se caracteriza por el inicio súbito de los síntomas. Los síntomas incluyen: cefalea, fiebre, dolores generales, debilidad y mialgia, acompañados de signos respiratorios, en especial tos y dolor de garganta. Sin embargo, existe un amplio espectro de presentaciones clínicas, desde una enfermedad de las vías respiratorias superiores afebril, hasta la postración grave y signos y síntomas respiratorios y sistémicos. La complicación más frecuente que se presenta durante los brotes de gripe es la neumonía (tanto viral como bacteriana). También pueden presentarse complicaciones extrapulmonares. Éstas incluyen el síndrome de Reye en niños (sobre todo entre 2 y 16 años de edad), miocarditis, pericarditis y enfermedades del sistema nervioso central (SNC). Aquí también se incluyen la encefalitis, la mielitis transversa y el síndrome de Guillain-Barré (Wiselka 1994).

Si bien la enfermedad se presenta en todos los grupos etarios (Pineda Solas 2006) los riesgos de complicaciones, hospitalizaciones, y de mortalidad por la gripe son mayores en tres grupos de pacientes. Estos grupos son: 1) los mayores de 65 años, 2) los niños pequeños, 3) y las personas de cualquier edad con enfermedades que los expone a un mayor riesgo. Las tasas de infección son superiores entre los niños, que a su vez son uno de los eslabones más importantes de la transmisión (Dolin 2005).

En los últimos 110 años hubo cinco pandemias provocadas por distintos subtipos de virus de la gripe A. Se estima que la pandemia de gripe española (1918 - 1919) provocó aproximadamente 40 millones de muertes en todo el mundo. Casi todos los años, las epidemias de gripe típicas infectan entre 5 y 20% de la población y provocan entre 250.000 y 500.000 muertes, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), aunque otros cálculos que toman en cuenta las muertes por complicaciones de la gripe alcanzan valores de 1 a 1,5 millones. Las pandemias ocurren cuando la gripe se propaga en forma global, e infecta entre 20 y 40% de la población mundial en un año. La consecuencia es una mortalidad de hasta diez millones de personas (WHO 2003). Las pandemias suelen surgir en China, donde los cerdos, los patos y los humanos conviven muy próximos los unos de los otros, y se propaga en dirección oeste, hacia el resto de Asia, Europa y el continente americano (Bonn 1997).

Actualmente se dispone de dos medidas principales para el tratamiento y la prevención de los virus de la gripe: la vacunación con vacunas para la gripe aisladas directamente de los virus de gripe A y B, y agentes antivirales (Demicheli 2000). Aunque la vacunación es la principal estrategia para la prevención de la gripe, existe un número de situaciones en las cuales la vacunación resulta inadecuada y los agentes antivirales efectivos serían fundamentales. Durante una temporada de gripe puede presentarse una variación antigénica menor posterior a la formulación de la vacuna de ese año. Con lo cual la vacuna protege menos y se favorecen los brotes en las poblaciones de alto riesgo. En medio de una pandemia, las provisiones de vacuna resultarían inadecuadas. La velocidad de producción de vacunas con los métodos actuales no logra satisfacer las cantidades necesarias para detener el avance de una nueva cepa de virus de la gripe; por lo tanto, posiblemente no haya vacunas disponibles para quienes se infectaron durante la primera ola de infección del virus (Hayden 2004). Los antivirales, entonces, son un componente importante de un abordaje racional para el control de la gripe (Moscona 2005). Los antivirales para la gripe incluyen dos categorías, cada una con dos fármacos: los inhibidores de los canales de iones M2: la amantadina (AMT) y la rimantadina (RMT), y los inhibidores de la neuraminidasa: zanamivir y oseltamivir. Los inhibidores de los canales de iones M2 afectan la actividad de los canales de iones a través de la membrana plasmática. Se ha informado que son efectivos ya que interfieren con el ciclo de replicación de los virus tipo A (pero no del tipo B). Los inhibidores de la neuraminidasa interfieren con la liberación de la progenie de los virus de la gripe de las células infectadas del huésped, además son efectivos contra la gripe A y B. (Moscona 2005). Ambos tipos de fármacos demostraron poseer una efectividad parcial en la prevención y el tratamiento de los virus de la gripe A, aunque los inhibidores de la neuraminidasa producirían un menor desarrollo de gripe resistente al fármaco (Moscona 2005).

La eficacia de la AMT y la RMT para el tratamiento y la prevención de la gripe A en adultos ya ha sido objeto de estudio de una revisión (Jefferson 2006b). Los resultados de dicha revisión confirmaron que la AMT y la RMT poseían una efectividad similar en la prevención y el tratamiento de la gripe A en adultos sanos. Es más, las pandemias de gripe anteriores demostraron ser vulnerables a este tipo de fármacos. Entonces resulta razonable considerar los inhibidores de la M2 para el abordaje de los virus de la gripe, en caso de hallarse una cepa circulante vulnerable a la AMT y a la RMT (Hayden 2006b).

El objetivo fue realizar una revisión sistemática centrada en los efectos y la seguridad de la amantadina y la rimantadina en niños y ancianos, con especial énfasis en los efectos secundarios del fármaco. Se excluyeron de la revisión a los pacientes entre 20 y 60 años de edad.

OBJETIVOS

Identificar, recuperar y evaluar todos los estudios que evaluaban los efectos de la AMT y la RMT para la gripe A en niños y ancianos.
Evaluar la eficacia de la AMT y la RMT en la prevención de casos de gripe A en niños y ancianos.
Evaluar la eficacia de la AMT y la RMT en el acortamiento de la duración de las manifestaciones de gripe A en niños y ancianos.
Comparar la frecuencia de efectos adversos de la AMT y la RMT en los grupos de control en niños y ancianos.

En las comparaciones entre los grupos proyectados para la profilaxis o el tratamiento con AMT y RMT con grupos de control, se probaron las siguientes hipótesis:

no hay diferencias en el número de casos de gripe A ni en la duración de los síntomas de gripe;
no hay diferencias en el número de efectos adversos.

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios

Ensayos controlados aleatorios o cuasialeatorios que comparan la AMT o la RMT en niños y ancianos con placebo, con fármacos de control o con diferentes dosis o esquemas de AMT o RMT o con ninguna intervención.

Tipos de participantes

Se incluyeron los estudios donde al menos el 75% de la población tenía hasta 19 años de edad o bien 65 o más años de edad, también se incluyeron los ensayos con un mayor rango de edad que poseían datos por subgrupos de edad.

Tipos de intervención

Las intervenciones de interés eran las comparaciones de AMT o RMT con placebo, fármacos de control, otros antivirales, ninguna intervención o diferentes dosis de AMT o RMT como profilaxis o tratamiento para la gripe A.

Tipos de medidas de resultado

Repuesta al tratamiento, medida como los casos en un día determinado del tratamiento: fiebre en el día tres del tratamiento; tos en el día siete del tratamiento; malestar general en el día seis del tratamiento; conjuntivitis y síntomas oculares en el día cinco del tratamiento. Casos de gripe.

Casos de efectos secundarios en niños: diarrea, exantema, malestar general, dolor muscular en miembros, cefalea, disnea, mareos, estimulación/insomnio, náuseas, vómitos, arritmia, síntomas digestivos, síntomas del SNC, alteraciones del comportamiento, hiperactividad y tinnitus.

Casos de efectos secundarios en ancianos: cefalea, mareos, estimulación/insomnio, náuseas, vómitos, ansiedad, confusión, fatiga, depresión, alteración de la concentración, pérdida del apetito, erupciones cutáneas o reacciones alérgicas, crisis convulsivas o fasciculaciones clónicas, sequedad bucal, insomnio o alteraciones del sueño, debilidad corporal y general.

Los resultados dicotómicos se usaron para todas las comparaciones.

Todas las comparaciones de profilaxis utilizaron los casos de gripe, incluidas las que compararon dos antivirales (RMT y zanamivir) ([Gravenstein 2005](#); [Schilling 1998](#)) y dos dosis diferentes de RMT ([Monto 1995](#))

Los siguientes resultados aparecían en el protocolo pero al final no se tuvieron en cuenta en el análisis, ya que no se informaron en los ensayos incluidos: bienestar del paciente, ingreso al hospital, visitas del médico general (MG) y otros fármacos usados. Las muertes no se pudieron analizar. Aunque fueron informadas por Monto, se incluyeron junto con otras causas de retiro ([Monto 1995](#)).

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

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

Se hicieron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL) (*The Cochrane Library*, 2007, número 3); MEDLINE (1966 hasta julio 2007) y EMBASE (1980 hasta julio 2007).

La estrategia de búsqueda para MEDLINE y CENTRAL se muestra a continuación. Se combinó la cadena de búsqueda de MEDLINE con las fases uno y dos de la estrategia de búsqueda Cochrane de alta sensibilidad según la publicación del Apéndice 5b del Manual Cochrane del Revisor ([Higgins 2005](#)). Se adaptó la cadena de búsqueda de Embase como se detalla a continuación.

MEDLINE (OVID)

1 exp INFLUENZA/
2 influenza.mp.
3 or/1-2
4 exp AMANTADINE/
5 amantadine.mp.
6 exp RIMANTADINE/
7 rimantadine.mp.
8 or/4-7
9 3 and 8

EMBASE (Embase.com)

1 exp INFLUENZA/
2 influenza.ti. or influenza.ab.
3 or/1-2
4 exp AMANTADINE/
5 amantadine.ti. or amantadine.ab.
6 exp RIMANTADINE/
7 rimantadine.ti. or rimantadine.ab.
8 or/4-7
9 3 and 8
10 Randomized Controlled Trial/
11 Controlled Study/
12 exp RANDOMIZATION/
13 Single Blind Procedure/
14 Double Blind Procedure/
15 Crossover Procedure/
16 Phase 3 Clinical Trial/
17 Phase 4 Clinical Trial/
18 or/10-17
19 9 and 18

No hubo restricciones de idioma o de publicación. Se realizó la selección de los artículos recuperados y de las revisiones con el fin de identificar ensayos adicionales. Se estableció contacto con las compañías farmacéuticas y con las investigaciones activas en el área para identificar ensayos no publicados.

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Selección de los estudios

Dos autores de la revisión (MG, MS), de forma independiente, leyeron los ensayos recuperados y aplicaron los criterios de selección.

Evaluación de la calidad

La calidad de los ensayos fue sometida a cribaje por los mismos revisores (MG, MS), mediante los siguientes criterios:

1. Métodos de asignación de sujetos

Se evaluó si el estudio se describía como aleatorio.

2. Información acerca de cómo se generó la secuencia de asignación al azar y si el proceso de asignación al azar fue apropiado. La ocultación de la asignación se evaluó a través de la descripción de los revisores y se clasificó en cuatro categorías:

- A) Adecuada (a cargo de un tercero, sobres cerrados opacos).
- B) Poco clara: método empleado incierto.
- C) Inadecuada (día de la semana, alternancia).
- D) No se realizó.

3. Descripción del cegamiento y método de cegamiento

El ensayo se clasificó como simple ciego, doble ciego, triple ciego, no enmascarado, o no se informa al respecto. También se investigó si los participantes, el médico y el/los evaluador/es de resultados fueron cegados, así como el método de cegamiento: apropiado, efectivo o poco claro.

4. Compleción y duración del seguimiento

La evaluación incluyó: número y motivo de los abandonos, adhesión y duración del seguimiento.

Procedimiento de arbitraje

Los desacuerdos entre MG y MS sobre la calidad de los ensayos se resolvieron por consenso, aunque se designó a AC como árbitro en caso de que fuera necesario.

Extracción de los datos

MG y MS recopilaron, verificaron y registraron los siguientes datos:

- a) Ámbito: hospital, emergencia, consultorios o clínicas, atención primaria de salud, residencias de ancianos, comunidades, prisiones, personal, unidad de recién nacidos o guardería.
- B) Participantes: criterios para la inclusión de pacientes en el ensayo, edad, sexo, criterios diagnósticos y enfermedades concomitantes.
- C) Intervenciones: placebo, controles antivirales diferentes a la AMT y la RMT, que compararan diferentes dosis o regímenes de AMT o RMT o ninguna intervención.
- D) Medidas de resultado: mejoría global de los síntomas, alivio, muerte, casos de gripe, malestar general, fiebre, náuseas, artralgia, erupción cutánea, cefalea, efectos secundarios sistémicos y graves, bienestar, ingreso al hospital, visitas del médico, otros fármacos usados, tos, coriza, faringitis, ronquera, vómitos, dolor abdominal, insomnio, irritabilidad, cambios de comportamiento, anorexia.
- E) Efectos adversos: sequedad bucal, somnolencia/fatiga, estreñimiento, retención urinaria, sudoración, cefalea, diarrea, palpitations, irritabilidad, visión borrosa, mareos/aturdimiento y náuseas/vómitos y otros efectos secundarios sistémicos y graves.

Análisis de los datos

Dos revisores aplicaron los criterios de selección de forma independiente a todos los artículos recuperados, y extrajeron los datos con un formulario de extracción de datos especialmente diseñado para esta revisión. Los datos extraídos se ingresaron en el programa informático Cochrane Review Manager 4.2. La combinación de los datos dependió de las características de la población y los resultados estudiados. Todos los resultados estudiados eran dicotómicos. Se calcularon los cocientes de riesgo (CR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% para cada estudio. Para cada resultado se llevó a cabo una prueba de heterogeneidad. Se realizaron los análisis de sensibilidad para investigar la heterogeneidad.

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

De 167 resúmenes, títulos y estudios recuperados por las búsquedas, 158 estaban en inglés, tres en ruso, dos en checo, dos en alemán, uno en francés y uno en japonés. Se descartaron 29 estudios por las siguientes razones: utilizaron diferentes grupos etarios; no eran ensayos controlados; investigaban otros fármacos; o eran estudios con modelos no humanos o de laboratorio. Los 76 artículos restantes se evaluaron detalladamente. Se debió establecer contacto con 45 revisores para comprobar si los correspondientes estudios cumplían los criterios de selección. Se incluyeron 12 ensayos en esta revisión. Todos ellos son ensayos publicados y se describen en la tabla "Características de los estudios incluidos".

Los 12 estudios incluidos ([Clover 1986b](#); [Clover 1991](#); [Crawford 1988](#); [Finklea 1967](#); [Gravenstein 2005](#); [Hall 1987](#); [Kitamoto 1968](#); [Kitamoto 1971](#); [Monto 1995](#); [Patriarca 1984](#); [Payler 1984](#); [Schilling 1998](#)) eran ensayos aleatorios; 11 estaban cegados y uno era no cegado ([Schilling 1998](#)). La descripción de los métodos de asignación al azar y del período de seguimiento fue deficiente en todos los estudios, aunque pudo estimarse que el seguimiento osciló entre 8 y 120 días. Los ensayos incluidos se clasificaron en dos grupos principales: los que incluyeron a niños y los que incluyeron a ancianos.

1. Ensayos en niños

Ocho estudios seleccionados investigaron:

1. Tratamiento con:

AMT ([Kitamoto 1968](#); [Kitamoto 1971](#)).

RMT ([Hall 1987](#)).

2. Profilaxis con:

AMT ([Finklea 1967](#); [Payler 1984](#)).

RMT ([Clover 1986b](#); [Clover 1991](#); [Crawford 1988](#)).

3. Efectos adversos debidos a:

AMT ([Kitamoto 1968](#); [Kitamoto 1971](#)).

RMT ([Clover 1986b](#); [Crawford 1988](#); [Hall 1987](#)).

En los ensayos de tratamiento y la medida de resultado fiebre al día tres del tratamiento, el tamaño del brazo de AMT fue de 51 y el tamaño del brazo de control fue de 53 niños ([Kitamoto 1968](#); [Kitamoto 1971](#)). El tamaño del brazo de RMT fue de 37 y el tamaño del brazo de control fue de 32 niños ([Hall 1987](#)). Para los demás resultados, tos al día siete, malestar general al día seis y síntomas oculares al día cinco, se seleccionó un único ensayo ([Hall 1987](#)). El tamaño del brazo de RMT fue de 37 y el tamaño del brazo de control fue de 32 niños para cada uno de estos resultados.

En los cinco ensayos de profilaxis se utilizaron rangos de edad mayores que los declarados en el protocolo (participantes hasta 16 años de edad). Estos ensayos incluían a participantes mayores que, según la definición de la OMS, eran adolescentes ([WHO 2007](#)). Los datos sobre la proporción del subgrupo que cumplió estrictamente con el criterio de edad no estaban disponibles en estos estudios, ni siquiera a través del contacto con los autores del ensayo. Los correspondientes rangos de edad fueron de 1 a 17 años ([Clover 1991](#)), 13 a 19 años ([Payler 1984](#)), 1 a 18 años ([Clover 1986b](#); [Crawford 1988](#)), y 8 a 19 años de edad ([Finklea 1967](#)).

El tamaño del brazo de AMT fue de 368 ([Finklea 1967](#): 104, [Payler 1984](#): 264) y el tamaño del brazo de control fue de 373 ([Finklea 1967](#): 133, [Payler 1984](#): 240). El tamaño del brazo de RMT fue de 84 ([Clover 1986b](#): 35, [Clover 1991](#): 22, [Crawford 1988](#): 27) y el tamaño del brazo de control fue de 94 participantes ([Clover 1986b](#): 41, [Clover 1991](#): 24, [Crawford 1988](#): 29).

El efecto adverso informado de la AMT incluía: exantema, malestar general, dolor muscular en miembros, cefalea, arritmia, estimulación/insomnio. El tamaño del brazo antiviral fue de 264 niños ([Kitamoto 1968](#): 75, [Kitamoto 1971](#): 189) y el tamaño del brazo de control fue de 335 ([Kitamoto 1968](#): 84, [Kitamoto 1971](#): 251).

Un efecto adverso informado de la AMT fue la disnea. El tamaño del brazo antiviral fue de 75 y el tamaño del brazo de control fue de 84 niños ([Kitamoto 1968](#)). Para los efectos adversos hiperreactividad y tinnitus el tamaño del brazo de RMT fue de 27, y el tamaño del brazo de control fue de 29 niños ([Crawford 1988](#)).

Las náuseas/vómitos, la diarrea y los mareos se informaron como posibles efectos adversos de ambos antivirales. Para las náuseas/vómitos, el tamaño del brazo de AMT fue de 264 niños ([Kitamoto 1968](#): 75, [Kitamoto 1971](#): 189) y el tamaño del brazo de control fue de 335 ([Kitamoto 1971](#): 251, [Kitamoto 1968](#): 84). El tamaño del brazo de RMT fue de 38 ([Crawford 1988](#): 1, [Hall 1987](#): 37) y el tamaño del brazo de control fue de 61 ([Crawford 1988](#): 29, [Hall 1987](#): 32).

Para la diarrea y los mareos el tamaño del brazo de AMT fue de 264 niños ([Kitamoto 1968](#): 75, [Kitamoto 1971](#): 189) y el tamaño del brazo de control fue de 335 ([Kitamoto 1968](#): 84, [Kitamoto 1971](#): 25). El tamaño del brazo de RMT fue de 27 y el tamaño del brazo de control fue de 29 niños para estos efectos adversos ([Crawford 1988](#)).

2. Ensayos en ancianos

Se seleccionaron tres ensayos en este grupo etario que informaron sobre la profilaxis con RMT. No se seleccionaron ensayos de tratamiento. Se analizaron los siguientes resultados.

1. Prevención de la infección clínica y de laboratorio ([Monto 1995](#); [Patriarca 1984](#)).

2. Reacciones adversas ([Monto 1995](#); [Patriarca 1984](#)).

3. Diferentes dosis de RMT como antiviral preventivo ([Monto 1995](#)).

4. Comparación con otros antivirales en la profilaxis de la gripe ([Gravenstein 2005](#); [Schilling 1998](#)).

Para la profilaxis de la infección clínica y de laboratorio, el tamaño del brazo de RMT (200 mg/día) fue de 44 ([Monto 1995](#): 26, [Patriarca 1984](#): 18) y el tamaño del brazo de placebo fue de 31 participantes ([Monto 1995](#): 14, [Patriarca 1984](#): 17). Los autores del ensayo informaron haber restringido el análisis a los participantes vacunados de residencias de ancianos con gripe confirmada, ya que proporcionaba una estimación de la eficacia protectora adicional de la RMT. La muestra estudiada por [Patriarca 1984](#) estaba constituida

por participantes previamente vacunados, de manera que analizaron todos los participantes (Monto 1995; Patriarca 1984).

En los estudios de reacción adversa centrados en estimulación/insomnio, confusión, fatiga, náuseas, depresión, pérdida del apetito y vómitos, el tamaño del brazo de RMT (200 mg/día) fue de 150 (Monto 1995: 132, Patriarca 1984: 18) y el tamaño del brazo de placebo fue de 83 participantes (Monto 1995: 66, Patriarca 1984: 17). Se analizaron todos los participantes asignados al azar.

En el estudio de reacciones adversas centrado en cefalea, alteración de la concentración, erupción cutánea o reacción alérgica, crisis convulsivas o fasciculaciones clónicas, el tamaño del brazo de RMT (200 mg/día) fue de 132 y el tamaño del brazo de placebo fue de 66 participantes (Monto 1995).

En otro estudio de reacciones adversas centrado en mareos y ansiedad, el tamaño del brazo de RMT (200 mg/día) fue de 18, y el tamaño del brazo de placebo fue de 17 participantes (Patriarca 1984).

En el único estudio que evaluó diferentes dosis de RMT como fármaco preventivo de la gripe A clínica y confirmada, el tamaño del brazo de RMT (100 mg/día) fue de 28 y el tamaño del brazo de RMT (200 mg/día) fue de 26 participantes (Monto 1995).

Un único estudio seleccionado se centró en los efectos adversos relacionados con diferentes dosis de RMT. Los efectos estudiados eran: confusión, depresión, alteración de la concentración, insomnio o alteraciones del sueño, pérdida del apetito, erupción cutánea o reacción alérgica, crisis convulsiva o fasciculaciones clónicas, sequedad bucal, fatiga o somnolencia, cefalea, debilidad corporal y general. El tamaño del brazo de 100 mg/día fue de 130, y el tamaño del brazo de 200 mg/día fue de 132 participantes (Monto 1995).

Se seleccionaron dos ensayos para la comparación de RMT con otro antiviral, y los participantes también eran ancianos (Gravenstein 2005; Schilling 1998). El tamaño del brazo de RMT fue de 254 y el tamaño del brazo de zanamivir fue de 291 participantes. Ningún estudio usó AMT para esta clase de comparación.

CALIDAD METODOLÓGICA

Los ensayos incluidos produjeron una puntuación media de la escala de Jadad (Jadad 1996) de 3,42; con una variación de dos a cinco. Los revisores de los 12 estudios incluidos informaron que los participantes habían sido asignados al azar al grupo de tratamiento o de control y no mencionaron ningún método de asignación al azar en particular. En dos de los estudios (Hall 1987; Payler 1984) se obtuvo la siguiente información tras el contacto con los revisores. Hall informó el empleo de un sistema de números aleatorios generados por la computadora. Se eligió la farmacia universitaria para asignar y almacenar los fármacos del estudio (Hall 1987). En el estudio de Payler, la asignación al azar fue realizada por el departamento estadístico de una compañía farmacéutica que conservó el acceso a la asignación al azar, y sólo en la fase de análisis se reveló dicho código (Payler 1984).

El estudio de Schilling era un ensayo no cegado (Schilling 1998). Dos estudios adicionales no fueron informados como ensayos doble ciego (Clover 1991; Payler 1984). Debido a que Clover usó un placebo, se supone que al menos se trataba de un estudio simple ciego (Clover 1991). La totalidad de los ensayos incluidos informaban la duración del ensayo, pero el seguimiento y los motivos de los retiros y los abandonos por lo general no quedaban claros.

RESULTADOS

Se trató de realizar 12 comparaciones, aunque sólo se pudo realizar ocho.

Comparaciones en niños

Comparación 1 - AMT y RMT comparadas con control (placebo y paracetamol) para el tratamiento de la gripe A en niños.

Comparación 2 - AMT y RMT comparadas con control (placebo y un tratamiento específico) en la profilaxis de la gripe A en niños.

Comparación 3 - Efectos adversos de la AMT y la RMT en comparación con al control (placebo y paracetamol) en niños.

Comparación 4 - Utilización de diferentes dosis de AMT y RMT para la profilaxis y el tratamiento de la gripe A en niños.

Comparación 5 - Efectos adversos relacionados con las diferentes dosis de AMT y RMT en niños.

Comparación 6 - AMT y RMT comparadas con otros antivirales en niños.

Comparaciones en los ancianos

Comparación 7 - AMT y RMT comparadas con control para el tratamiento de la gripe A en ancianos.

Comparación 8 - AMT y RMT comparadas con control (placebo y zanamivir) para la profilaxis de la gripe A en ancianos.

Comparación 9 - Efectos adversos de la AMT y la RMT comparadas con control (placebo) en ancianos.

Comparación 10 - Utilización de diferentes dosis de AMT y RMT para la profilaxis y el tratamiento de la gripe A en ancianos.

Comparación 11 - Efectos adversos relacionados con las diferentes dosis de AMT y RMT en ancianos.

Comparación 12 - AMT y RMT comparadas con otros antivirales en ancianos.

Comparación adicional (niños y ancianos)

Se realizó una decimotercera comparación: se comparó el efecto de la RMT con control (placebo) para la profilaxis de la gripe A en niños y ancianos.

Comparaciones en niños

Comparación 1: AMT y RMT comparadas con control (placebo y paracetamol) para el tratamiento de la gripe A en niños

Originalmente, en el protocolo se programó estudiar el efecto del fármaco en la reducción de la fiebre y de la tos, ya que se consideran las mejores pruebas diagnósticas de la gripe. Después de recopilar los datos, se comprobó que los ensayos incluidos no informaban los períodos específicos de reducción de los signos y síntomas. Así que se buscó otra manera de presentar una estimación de la respuesta a la AMT y la RMT en pacientes con gripe. Para este análisis no programado, se tuvieron en cuenta los datos disponibles y se eligió al azar un día de tratamiento antiviral para evaluar la respuesta al tratamiento. Esta elección se basó en el estudio de Eccle, donde las manifestaciones clínicas se clasificaron en síntomas tempranos y tardíos (Eccle 2005). Habitualmente la fiebre dura unos cuatro a ocho

días, de manera que se eligió el día tres del tratamiento como el punto de corte en el cual la respuesta al fármaco podría considerarse útil (Eccle 2005). La tos se considera una manifestación posterior que se desarrolla lentamente y que incluso puede estar presente una semana más tarde (Eccle 2005). Asimismo, se eligió el día siete del tratamiento como punto de corte en el cual la respuesta al fármaco podría considerarse útil.

Finalmente, también se decidió incluir otras medidas de resultado del tratamiento ya que se incluyeron en la correspondencia electrónica de Hall con los revisores. Asimismo, a fin de realizar este análisis no programado, se eligió al azar un día de tratamiento antiviral para evaluar la respuesta al tratamiento: "malestar general en el día seis", ya que es de comienzo precoz pero podría estar presente una o dos semanas más tarde (Eccle 2005; Smith 2006) y "manifestaciones oculares en el día cinco", ya que puede presentarse desde el principio durante el transcurso de la enfermedad (Treanor 2005; Wright 2004)

AMT se comparó con placebo (Kitamoto 1968; Kitamoto 1971) y la RMT se comparó con el paracetamol (Hall 1987).

Hubo un efecto protector de la AMT y la RMT en la aparición de fiebre en el día tres del tratamiento antiviral, cuando se combinaron los ensayos que utilizaron ambos antivirales (Kitamoto 1968; Kitamoto 1971; Hall 1987) CR 0,39; IC del 95%: 0,20 a 0,79.

El riesgo inicial de fiebre en el día tres del tratamiento fue de 0,28; calculado según la tasa de eventos de control (TEC). El número de niños necesario a tratar para beneficiar (NNB) para prevenir un caso de fiebre en el día tres del tratamiento fue de 5,88 (IC del 95%: 4,55 a 16,67).

También se comprobó un efecto protector de la RMT para este resultado: CR 0,36; IC del 95%: 0,14 a 0,91. El riesgo inicial de fiebre en el día tres del tratamiento fue de 0,38; calculado según la TEC. El NNB para prevenir un caso de fiebre en el día tres del tratamiento fue de 4,12 (IC del 95%: 3,03 a 33,33). Un solo estudio informó este resultado (Hall 1987).

En el día tres del tratamiento no se observó ningún efecto protector de la AMT en la aparición de fiebre: CR 0,37; IC del 95%: 0,08 a 1,75 (Kitamoto 1968; Kitamoto 1971).

No se observó ningún efecto protector de la RMT con respecto a la aparición de cualquiera de las siguientes medidas de resultado evaluadas: casos de dolor asociado al movimiento y distorsión visual en el día cinco (CR 0,58; IC del 95%: 0,10 a 3,24), conjuntivitis en el día cinco (CR 0,17; IC del 95%: 0,01 a 3,49), malestar general en el día seis (CR 1,04; IC del 95%: 0,63 a 1,70) y tos en el día siete (CR 0,83; IC del 95%: 0,63 a 1,10). Un solo estudio informó este resultado (Hall 1987).

Ningún estudio seleccionado informó el uso de AMT para estas medidas resultado.

Comparación 2: AMT y RMT comparadas con control (placebo y un tratamiento específico) en la profilaxis de la gripe A en niños

la AMT se comparó con placebo y con un tratamiento específico (Finklea 1967; Payler 1984) y la RMT se comparó con placebo (Clover 1986b; Crawford 1988; Clover 1991)

Los ensayos de AMT (Finklea 1967; Payler 1984) y de RMT (Clover 1986b; Clover 1991; Crawford 1988) fueron heterogéneos (J_i^2 9,27; $p = 0,05$; $I^2 = 56,8\%$) y no se pudieron combinar.

Se observó un efecto protector de la AMT con un CR de 0,11; IC del 95%: 0,04 a 0,30. El riesgo inicial de la gripe fue de 0,10; calculado según la TEC. El NNB fue de 11,1 (IC del 95%: 10 a 14,29) durante un período que osciló entre 14 (Payler 1984) y 18 semanas (Finklea 1967).

Por otro lado, no se observó ningún efecto protector de la RMT en la prevención de casos de gripe (CR 0,49; IC del 95%: 0,21 a 1,15) (Clover 1986b; Clover 1991; Crawford 1988).

Comparación 3: efectos adversos de la AMT y la RMT en comparación con al control (placebo y paracetamol) en niños

AMT se comparó con placebo (Kitamoto 1968; Kitamoto 1971). RMT se comparó con placebo (Clover 1986b; Crawford 1988) y con paracetamol (Hall 1987).

La AMT no se asoció con un mayor riesgo de los siguientes efectos adversos: diarrea (CR 0,79; IC del 95%: 0,42 a 1,47), exantema (CR 0,69; IC del 95%: 0,21 a 2,34), dolor muscular en miembros (CR 0,85; IC del 95%: 0,46 a 1,59), cefalea (CR 0,73; IC del 95%: 0,52 a 1,03) y estimulación e insomnio (CR 0,46; IC del 95%: 0,12 a 1,74) (Kitamoto 1968; Kitamoto 1971).

Asimismo, la AMT no se asoció con los resultados de mareos y disnea. Para los mareos, el CR fue de 6,63 (IC del 95%: 0,32 a 137,33) (Kitamoto 1968; Kitamoto 1971) y para la disnea el CR fue de 0,37 (IC del 95%: 0,02 a 9,02) (Kitamoto 1968).

Los estudios fueron heterogéneos para las medidas de resultado: malestar general ($J_i^2 = 3,75$; $p = 0,05$; $I^2 = 73,3\%$) y náuseas/vómitos ($J_i^2 = 4,26$; $p = 0,04$; $I^2 = 76,5\%$), aunque, al parecer, el autor utilizó el mismo protocolo. No obstante la heterogeneidad para los resultados de náuseas/vómitos aparentemente no sería relevante, ya que la AMT podría estar asociada, o bien con un aumento, o bien con una reducción de la aparición de este efecto adverso (Kitamoto 1968; Kitamoto 1971).

En ninguno de los dos ensayos se informaron casos de arritmia.

La RMT no estuvo relacionada con un mayor riesgo de ninguno de los siguientes efectos adversos evaluados: síntomas del SNC (CR 0,23; IC del 95%: 0,01 a 4,70); alteraciones del comportamiento (CR 0,23; IC del 95%: 0,01 a 4,70); diarrea (CR 0,36; IC del 95%: 0,02 a 8,41); mareos (CR 3,21; IC del 95%: 0,14 a 75,68); manifestaciones digestivas (CR 1,17; IC del 95%: 0,08 a 18,05); hiperactividad (CR 0,36; IC del 95%: 0,02 a 8,41); tinnitus (CR 3,21; IC del 95%: 0,14 a 75,68); y ataxia cerebelosa (CR 2,61; IC del 95%: 0,11 a 61,80) (Clover 1986b; Crawford 1988; Hall 1987).

Cada uno de los efectos adversos antes descritos se investigó en un único estudio incluido, con excepción de las náuseas y los vómitos (Crawford 1988; Hall 1987). Asimismo, la RMT no se asoció con un aumento el riesgo de náuseas y vómitos: CR 0,96; IC del 95%: 0,10

a 9,01.

Comparación 4: utilización de diferentes dosis de AMT y RMT para la profilaxis y el tratamiento de la gripe en niños

No se seleccionaron ensayos realizados en niños para esta comparación.

Comparación 5: efectos adversos relacionados con las diferentes dosis de AMT y RMT en niños

Para los mareos, el CR fue de 6,63 (IC del 95%:

Comparación 6: AMT y RMT comparadas con otros antivirales en niños

No se seleccionaron ensayos realizados en niños para esta comparación.

Comparaciones en los ancianos

Comparación 7: AMT y RMT comparadas con control para el tratamiento de la gripe A en ancianos

No hubo ningún estudio seleccionado para esta comparación.

Comparación 8: AMT y RMT comparadas con control (placebo y zanamivir) para la profilaxis de la gripe A en ancianos

RMT comparada con placebo (Monto 1995; Patriarca 1984) y con zanamivir (Schilling 1998). No se observaron efectos protectores de la RMT en relación con la profilaxis de la gripe en ancianos: CR 0,74; IC del 95%: 0,13 a 4,07.

Si bien hay que tener cuidado con la interpretación de la prueba de J_i^2 , debido a la escasa capacidad de detectar heterogeneidad en los metanálisis, cabe señalar el alto valor de p observado en esta comparación, a pesar del valor de I^2 menor que 50%: $J_i^2 = 3,28$; $p = 0,19$; $I^2 = 39\%$). Se decidió investigar las causas de estos resultados asumiendo que los estudios eran heterogéneos, aunque se obtendrían muestras más pequeñas que dificultarían la obtención de conclusiones definitivas (Monto 1995; Patriarca 1984; Schilling 1998).

Monto y Patriarca analizaron a participantes previamente vacunados de ensayos cegados, y utilizaron un placebo como control (Monto 1995; Patriarca 1984). Schilling no especificó si los participantes estaban vacunados, aunque se mencionó que la mayor parte de la población estudiada había sido vacunada anteriormente (Schilling 1998). Se trataba de un ensayo no cegado en el cual se empleó otro antiviral (zanamivir) como fármaco de control.

Cuando se excluyó este estudio (Schilling 1998), los demás ensayos (Monto 1995; Patriarca 1984) demostraron ser homogéneos, aunque no persistió ningún efecto protector de la profilaxis con RMT en la aparición de casos de gripe (CR 0,45; IC del 95%: 0,14 a 1,41).

Monto 1995 utilizó dos dosis diferentes de RMT en el ensayo (100 y 200 mg/día) y Patriarca 1984 utilizó la dosis convencional de 200 mg/día. Schilling 1998 utilizó una dosis única de 100 mg/día. También se combinó el subgrupo de Monto de 200 mg/día con el estudio de Patriarca, en el cual se administró la misma dosis, aunque no se obtuvieron efectos protectores de la RMT en la profilaxis de la gripe: CR 0,44; IC del 95%: 0,12 a 1,63) (Monto 1995; Patriarca 1984; Schilling 1998).

La muestra de Schilling y el subgrupo de Monto de 100 mg/día eran heterogéneos y no pudieron combinarse ($J_i^2 = 2,55$; $p = 0,11$; $I^2 = 60,8\%$) (Monto 1995; Schilling 1998).

No hubo estudios de AMT seleccionados para esta comparación.

Comparación 9: efectos adversos de la AMT y la RMT comparadas con control (placebo) en ancianos

Hubo dos estudios seleccionados para estos resultados, ambos emplearon RMT y placebo (Monto 1995; Patriarca 1984).

Non se observó ningún efecto de RMT con respecto a ninguno de los resultados adversos evaluados en los estudios combinados: estimulación e insomnio (CR 1,61; IC del 95%: 0,43 a 6,02), confusión (CR 0,79; IC del 95%: 0,40 a 1,56), fatiga (CR 0,81; IC del 95%: 0,41 a 1,60) y vómitos (CR 0,99; IC del 95%: 0,38 a 2,60) (Monto 1995; Patriarca 1984).

Asimismo, la RMT no estaba asociada con las medidas de resultado estudiadas por Monto: cefalea (CR 0,83; IC del 95%: 0,21 a 3,38); alteración de la concentración (CR 0,50; IC del 95%: 0,10 a 2,41); erupción cutánea o reacción alérgica (CR 3,53; IC del 95%: 0,18 a 67,28); crisis convulsivas o fasciculaciones clónicas (CR 2,00; IC del 95%: 0,23 a 17,54) y sequedad bucal (CR 0,70; IC del 95%: 0,23 a 2,12), así como en las medidas de resultado estudiadas por Patriarca: mareos (CR 0,94; IC del 95%: 0,15 a 5,97) y ansiedad (CR 2,83; IC del 95%: 0,92 a 8,74) (Monto 1995; Patriarca 1984).

Los artículos solo eran heterogéneos para la aparición de náuseas (prueba de heterogeneidad: $J_i^2 = 2,02$; $p = 0,16$; $I^2 = 50,5\%$). No obstante, esta heterogeneidad no parece ser relevante ya que la RMT podría estar relacionada, o bien con un aumento, o bien con una reducción de la aparición de náuseas en cada uno de los estudios: Patriarca: CR 5,67; IC del 95%: 0,76 a 42,32; Monto: CR 1,17; IC del 95%: 0,47 a 2,90) (Monto 1995; Patriarca 1984).

Cabe destacar que las muestras estudiadas en ambos ensayos fueron pequeñas. No hubo ensayos de AMT seleccionados para la comparación.

Comparación 10: utilización de diferentes dosis de AMT y RMT para la profilaxis y el tratamiento de la gripe A en ancianos

Una dosis reducida de RMT 100 mg/día fue equivalente a la dosis total de 200 mg diarios para la profilaxis de la gripe en ancianos, aunque se constató un IC amplio (CR 0,93; IC del 95%: 0,21 a 4,20). Cabe destacar que hubo pocos datos disponibles para estas comparaciones (Monto 1995).

No hubo estudios seleccionados que emplearan diferentes dosis de RMT en ancianos, tampoco hubo ensayos seleccionados que compararan diferentes dosis de AMT para la profilaxis y el tratamiento de la gripe en ancianos.

Comparación 11: efectos adversos relacionados con las diferentes dosis de AMT y RMT en ancianos

La reducción de la dosis de RMT no produjo ningún efecto protector en la aparición de las siguientes reacciones adversas en ancianos:

confusión (CR 0,83; IC del 95%: 0,41 a 1,65), depresión (CR 0,44; IC del 95%: 0,12 a 1,65), alteración de la concentración (CR 0,68; IC del 95%: 0,11 a 3,98), insomnio o alteraciones del sueño (CR 1,02; IC del 95%: 0,26 a 3,97), pérdida del apetito (CR 0,62; IC del 95%: 0,27 a 1,46), erupción cutánea o reacción alérgica (CR 0,34; IC del 95%: 0,04 a 3,21), crisis convulsivas o fasciculaciones clónicas (CR 0,11; IC del 95%: 0,01 a 2,07), sequedad bucal (CR 1,16; IC del 95%: 0,43 a 3,11), fatiga o somnolencia (CR 1,14; IC del 95%: 0,45 a 2,87), cefalea (CR 1,02; IC del 95%: 0,30 a 3,42) y debilidad corporal o debilidad general (CR 0,91; IC del 95%: 0,38 a 2,18) (Monto 1995).

No se seleccionaron ensayos de AMT para esta comparación en ancianos.

Comparación 12: AMT y RMT comparadas con otros antivirales en ancianos

En el estudio de Gravenstein, aunque no en el de Schilling, se utilizó un placebo idéntico (Gravenstein 2005; Schilling 1998). Cuando se comparó la RMT con el zanamivir, se observó que el zanamivir era más eficaz en la prevención de la gripe A en ancianos que la RMT (Gravenstein 2005; Schilling 1998).

No se seleccionaron ensayos de AMT para esta comparación en ancianos.

Comparación adicional (niños y ancianos)

Comparación 13: RMT comparada con un control (placebo) para la profilaxis de la gripe A en niños y ancianos

Originalmente, en el protocolo sólo se programó realizar las 12 comparaciones mencionadas. Sin embargo, en el momento del análisis de los datos se consideró la posibilidad de hacer una comparación adicional juntando ambos grupos etarios. Debido a que el reducido tamaño de las muestras estudiadas en los ensayos de profilaxis con RMT quizá haya influido en los resultados observados, se trató de superar esta limitación combinando los ensayos de RMT en niños y ancianos. La RMT no poseía un efecto comprobado en la prevención de la gripe en ninguno de los grupos etarios, pero podría resultar efectiva si se combinaban los resultados de ambos grupos. Sin embargo, cabe señalar que posiblemente haya habido características externas, diferentes de la edad o la vacunación previa, que pudieron afectar la generalización de estos resultados. Hubo cinco estudios seleccionados para esta comparación (Clover 1986b; Clover 1991; Crawford 1988; Monto 1995; Patriarca 1984) con 156 pacientes en el grupo de tratamiento y 125 en el grupo controlado con placebo. La combinación de los ensayos reveló un efecto protector de la RMT en la prevención de la gripe A (CR 0,49; IC del 95%: 0,27 a 0,92).

El riesgo inicial de la gripe A fue de 0,22; calculado según la TEC. El NNB fue de 9,09 (IC del 95%: 6,25 a 50). Cabe destacar que el período de seguimiento osciló entre tres y 11 semanas.

DISCUSIÓN

Se usó una estrategia de búsqueda exhaustiva y se realizó el máximo esfuerzo posible para identificar los estudios relevantes. En la mayoría de las comparaciones de la presente revisión, el establecimiento de conclusiones definitivas se vio imposibilitado por el escaso número de artículos seleccionados y el pequeño tamaño de las muestras. Los estudios hallaron una reducción de la incidencia de gripe A en niños tratados con AMT durante un período de 14 a 18 semanas. El NNB indica que de cada 10 a 14 niños que reciben AMT, puede prevenirse un caso de gripe A.

La RMT no poseía un efecto comprobado en la prevención de la gripe en ninguno de los grupos etarios, pero podría resultar efectiva si se combinaban los resultados de ambos grupos. Sin embargo, cabe señalar que posiblemente haya habido características externas, diferentes de la edad o la vacunación previa, que pudieron afectar la generalización de estos resultados. Para la interpretación de estos resultados hay que tener en cuenta numerosas comparaciones.

Cuando se combinó la AMT y la RMT, se halló que prevenían la aparición de fiebre en el día tres en niños. Sin embargo, al analizarlas por separado, este efecto sólo se confirmó para la RMT. Debe señalar que sólo hubo un ensayo seleccionado de RMT para esta medida de resultado (Hall 1987) en el cual el riesgo inicial para la aparición de fiebre en el día tres fue de 38%. De cada 4,12 niños (entre 3,03 y 33,33) tratados con RMT en esta muestra pequeña y única, se podría prevenir un caso de fiebre en el día tres del tratamiento.

Podría sugerirse que la AMT es bien tolerada por los niños, ya que su utilización no se relacionó con un aumento de la aparición de los efectos adversos analizados. No obstante, podría resultar difícil distinguir entre un efecto adverso al fármaco y una manifestación clínica de la propia gripe. Las medidas de resultado: dolor muscular, cefalea, malestar general, diarrea y náuseas/vómitos pueden ser efectos adversos de la AMT, pero también pueden ser manifestaciones clínicas de la gripe en niños (MS 2006). Asimismo, la medida de resultado disnea (Kitamoto 1968) puede presentarse debido a otras enfermedades respiratorias, como el asma, ya que el episodio asmático puede ser desencadenado por los virus respiratorios. Por lo tanto debe destacarse que los efectos adversos del fármaco y las manifestaciones clínicas de la gripe pudieron haberse confundido, ya que los ensayos seleccionados se realizaron en niños enfermos.

La RMT, administrada exclusivamente como prevención, no se relacionó con un aumento de la aparición de los efectos adversos analizados. A diferencia de los estudios de AMT, solo las náuseas y los vómitos podrían haberse confundido con manifestaciones de la gripe. Es imposible que se hayan confundido los demás efectos adversos, ya que dos de los tres estudios seleccionados eran sobre la prevención e incluyeron a niños sin gripe (Clover 1986b; Crawford 1988). El tercer estudio (Hall 1987) fue el único que incluyó a niños con gripe. El efecto adverso evaluado por este ensayo fue la ataxia cerebelosa y las náuseas o vómitos. Es imposible que se haya confundido la ataxia cerebelosa ya que no fue descrita como una manifestación de la gripe. Los casos de náuseas/vómitos, también citados por Crawford, pudieron haber sido confundidos con manifestaciones de gripe en el artículo de Hall. Los efectos secundarios náuseas/vómitos se describieron en dos estudios (Crawford 1988; Hall 1987) mientras que los demás efectos adversos se mencionaron en un solo ensayo: diarrea, mareos, hiperreactividad, tinnitus (Crawford 1988, síntomas digestivos, síntomas del SNC, alteraciones del comportamiento, (Clover 1986b) y ataxia cerebelosa (Hall 1987). Se consideró que la RMT era bien tolerada por los ancianos, ya que no se asoció con un aumento de la incidencia de efectos adversos en este grupo etario. Pero las muestras estudiadas eran aun más pequeñas en los grupos de ancianos que en los de niños, y esto pudo haber influido en los resultados (Monto 1995; Patriarca 1984).

Cuando se analizaron las reacciones adversas a los antivirales, no se pudo ni siquiera intentar superar la limitación en el número pequeño de artículos y de muestras estudiadas mediante la combinación de los resultados de ambos grupos etarios, debido a que los

autores describieron diferentes resultados ([Clover 1986b](#); [Crawford 1988](#); [Hall 1987](#); [Kitamoto 1968](#); [Kitamoto 1971](#); [Monto 1995](#); [Patriarca 1984](#)).

La comparación de diferentes dosis de antivirales sólo estuvo disponible para la RMT y fue probada en un único estudio relacionado con los ancianos. No había ningún ensayo seleccionado relacionado con el tratamiento, ya sea en niños o en participantes tratados con AMT de ambos grupos etarios. Ambas dosis demostraron ser similares tanto en relación con la profilaxis de la gripe, como en la aparición de efectos adversos sin eficacia comprobada ([Monto 1995](#)).

Los datos de la comparación con otros antivirales estaban disponibles solo para la RMT y el zanamivir para la profilaxis de la gripe A en el grupo de ancianos. Esto permitió una comparación de fármacos de ambas clases de antivirales: los inhibidores de los canales de iones M2 y los inhibidores de la neuraminidasa. El zanamivir previno con mayor eficacia la gripe A en el grupo de ancianos ([Gravenstein 2005](#); [Schilling 1998](#)). El hecho de que los inhibidores de los canales de iones M2 sean cada vez más propensos a la resistencia viral ([Goodman 2006](#)) no quiere decir que se deba abandonar la AMT y la RMT. Estos antivirales resultaron efectivos para la prevención de la enfermedad pseudogripal de la pandemia de 1968 de "gripe Hong Kong" y en el episodio pseudogripal de 1977 de "gripe rusa". Si bien el mismo marcador de resistencia (Ser31Asn) estaba presente en dos aislados de gripe A (H5N1) obtenidos de pacientes de China en 2003, y en una cepa de virus H5N1 aviáres y humanos de Tailandia, Vietnam y Camboya, los aislados más analizados de una segunda cepa que había estado circulando en Indonesia, China, Mongolia, Rusia y Turquía parecen ser sensibles a la AMT ([Hayden 2005](#)). Además, el próximo virus pandémico puede ser un virus que, como el H2N2, sea sensible a esta clase de fármacos. Si se supiera que la cepa circulante es vulnerable a los inhibidores M2, estos fármacos representarían una alternativa de prevención menos costosa que otros antivirales (inhibidores de la neuraminidasa).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Implicaciones para la práctica

Según los datos disponibles, la AMT fue efectiva en la profilaxis contra la gripe A en niños. La inocuidad del fármaco no fue plenamente confirmada, pero debería comprobarse si se tiene en cuenta el importante papel de los niños en la transmisión de las infecciones.

Actualmente, la RMT no puede recomendarse como fármaco profiláctico en ninguno de los grupos etarios. No obstante, si se tiene en cuenta que: 1) es un fármaco seguro; 2) los resultados de los grupos etarios combinados y 3) la posibilidad de que el próximo virus pandémico sea vulnerable a esta clase de fármacos, como se informó en las pandemias anteriores, se podría seguir incluyendo a este "viejo" fármaco como una alternativa menos costosa a los inhibidores de la neuraminidasa.

Las conclusiones acerca de la efectividad de ambos antivirales para el tratamiento de la gripe A en niños se limitaron al beneficio comprobado de la RMT en la reducción de la fiebre hacia el día tres del tratamiento con RMT. Este beneficio no parece justificar la recomendación del uso de RMT para tratar a todos los niños con infección por gripe A, sólo para los casos seleccionados en los que la fiebre puede causar consecuencias indeseables.

No fue posible establecer una conclusión con respecto a la AMT en ancianos, ni acerca del tratamiento antiviral en este grupo etario, ya que ningún ensayo cumplió con los criterios de selección.

Hay que tener cuidado con la interpretación de los resultados, debido a que se realizaron numerosas comparaciones con la misma muestra. Por lo tanto, es posible que los resultados estadísticamente significativos hayan ocurrido por casualidad.

Implicaciones para la investigación

Posiblemente el establecimiento de conclusiones definitivas haya sido afectado por el escaso número de estudios seleccionados, así como por los pequeños tamaños de las muestras empleadas.

Es necesario realizar una mayor investigación sobre:

Tratamiento

AMT para el tratamiento de la gripe A en niños para aumentar los números de las muestras y el poder estadístico de los estudios.

RMT para el tratamiento de la gripe A en niños para confirmar el resultado observado en el único estudio seleccionado, y para verificar si el fármaco podría resultar útil en el tratamiento de otras manifestaciones clínicas de la gripe.

AMT y RMT para el tratamiento de la gripe A en ancianos, ya que ningún estudio identificado cumplió con los criterios de inclusión.

Profilaxis

RMT en niños para aumentar los números de las muestras y el poder estadístico de los estudios, para obtener conclusiones más definitivas.

AMT en ancianos ya que no se identificaron estudios que cumplieran con los criterios de inclusión para este grupo etario.

RMT en ancianos para aumentar los números de la muestra y el poder estadístico de los estudios, para obtener conclusiones más definitivas.

Efectos adversos

AMT en niños sin gripe para evitar confundir las reacciones adversas del antiviral con las manifestaciones clínicas de la gripe.

RMT en ancianos para aumentar los números de la muestra y el poder estadístico de los estudios.

Diferentes dosis de AMT y RMT

Se necesita más información sobre los dos fármacos en ambos grupos etarios.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean dar las gracias a los Drs. Amanda Burls, Rebecca Mears, David Moore, Lisa Gold y Karen Elley, por el uso de su protocolo. También se agradece al Prof. Tom Jefferson y al Sr. Richard Stubbs por las observaciones acerca del borrador del

protocolo. Se agradece a Elizabeth Dooley, del Grupo Cochrane de Infecciones Respiratorias Agudas, por su colaboración en todas las etapas del proceso de revisión; al Centro Cochrane Iberoamericano y, especialmente, a Marta Roque, por su amabilidad al prestar su ayuda en los aspectos estadísticos y metodológicos de la revisión. También se agradece a los Drs. Raimundo Santos, Vladmír Plesnik, Oleg Borisenko y a la Sra. Stuko Nakano por la evaluación y la traducción de los temas esenciales para esta revisión de los ensayos clínicos publicados en alemán, francés, checo, ruso y japonés. Los autores de la revisión desean dar las gracias a los Drs. Caroline Hall, David Payler y Vladmír Plesnik, que proporcionaron generosamente datos de ensayos no publicados. Finalmente, se agradece a los siguientes evaluadores externos por el aporte de comentarios acerca de la revisión: Maryann Napoli, Nelcy Rodriguez y Tom Jefferson.

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno conocido.

TABLAS

Characteristics of included studies

Study	Clover 1986b
Methods	Randomised, parallel, double blind comparison of RMT with PB. The trial took place during an outbreak of influenza A/H1N1 in Oklahoma. Study duration: five weeks. Patients and providers were blinded. Outcome assessor method of blinding was unclear. Dropouts: three families who moved outside the study area, one in the placebo group whose parents attributed the 'medication' to the reducing the child's performance at school, and one in the RMT group due to a non-influenza illness in a four year old child. Co-interventions and other potential confounders were not observed
Participants	There was a total of 146 participants, including 76 children which was our subgroup of interest. Inclusion criteria: children within 35 families during a naturally occurring outbreak of influenza A. Exclusion criteria: if any family member was known to have cardiac, pulmonary, or neurologic disease; if a female family member was pregnant or actively trying to become pregnant; if any family member had received the influenza vaccine during the past year; if any member was taking medications that might interfere with the study. Gender: both females and males were included (proportion not specified) Disease stage: RMT was administered as a prophylactic when influenza A was identified within community
Interventions	RMT: 5 mg/kg/d, max: 100 mg/ d (< 10 years) or 200 mg/ d (> 10 years). Oral route. Duration: five weeks
Outcomes	Laboratory proved infection cases and reported adverse effects
Notes	1 to 18 years old
Allocation concealment	B - Unclear
Study	Clover 1991
Methods	Randomised, parallel, comparison of RMT with PB. Multicentre trial that took place during an influenza season for three to four weeks after the start of treatment. Patients were blinded. Outcome assessor blinding was unclear. Dropouts: none (in the subgroup of interest), co-interventions and other potential confounders were not observed
Participants	There was a total of 84 participants, including 46 children which was our subgroup of interest. Inclusion criteria: children within families consisting of two to five members with at least one adult (ranging in age from 18 to 75 years and one child aged between 1 to 17 years during a naturally occurring outbreak of influenza A. Exclusion criteria: subjects who had a history of AMT hypersensitivity, chronic respiratory disease, severe medical illness, neuropsychiatric disorder; were pregnant or lactating; had a recently documented influenza A virus infection; required long-term drug therapy with AMT or drugs that could interfere with RMT or with clinical assessments (e.g., aspirin, tranquilizers, antihistamines and decongestants. Gender: unclear. Disease stage: all the eligible subjects were given the assigned drug as soon as influenza was first recognised in family members (the index patient) and after the member had been evaluated by a study nurse
Interventions	RMT: 5 mg/kg/d, max: 150 mg/ d (= or < 10 years or weighing less than 30 kg) or 200 mg/d (> 9 years who weighed more than 30 kg). Oral route. Duration: 10 days
Outcomes	The outcome of interest was laboratory proved infection cases
Notes	1 to 17 years old
Allocation concealment	B - Unclear
Study	Crawford 1988
Methods	Randomised, parallel, double blind trial in which prophylactic efficacy of RMT against influenza A infection in children was evaluated. RMT was compared to PB. The trial took place during a naturally occurring outbreak of influenza A (H3N2) in Oklahoma City, USA, from November, 1984 to March, 1985. Study duration: five weeks. Withdrawal: three children in the RMT group were found post-study to have had documented influenza A infection before or on the day of institution of prophylaxis and were excluded from the analysis. Seventeen people from five families withdrew because of relocation or refusal to have a second blood specimen drawn. Their age group was not stated
Participants	There was a total of 110 participants from 29 families, including 56 children which was our subgroup of interest. Inclusion criteria: children within 29 families during a naturally occurring outbreak of influenza A infection. Exclusion criteria: if any family member was known to have cardiac, pulmonary, or neurologic disease; if a female family member

was pregnant or actively trying to become pregnant; if any family member had received the influenza vaccine during the past year; if any member was taking medications that might interfere with the study. Gender: both females and males were included (proportion not specified). Disease stage: RMT was administered as a prophylactic when influenza A was identified within community

Interventions RMT: 5 mg/kg/d, max: 100 mg/d (< 10 years) or 200 mg/d (> 10 years). Oral route

Outcomes Laboratory proved infection cases. Adverse effects

Notes 1 to 18 years old

Allocation concealment B - Unclear

Study Finklea 1967

Methods Randomised, parallel, double blind, trial in which AMT use as prophylaxis in naturally-occurring acute respiratory illness. AMT was compared to PB. The trial took place between February 1965 to June 1965. The method of blinding is unclear. Study duration: 18 weeks. Withdrawal was the same for the two groups - discharge from school (19%). The proportion was not stated

Participants There were 293 participants from both sexes (proportion not stated), from 8 to 19 years of age. The subjects were volunteers at a school for intellectually handicapped but educatable children. Sera pairs tests were obtained in 237 children. Exclusion criteria: children receiving tranquilizers, sympathomimetic amines or anticonvulsives. Co-morbid conditions: intellectually handicapped children

Interventions AMT: 1 to 2.5 mg/kg. (Pre-puberal: 60 mg/ dose, 2 x/d, during the first week and 1 X/d during the rest of the period of the study. Older children: 100 mg/dose, 2 x/d, during the first week and 1 x/d during the rest of the period of the study

Outcomes Fourfold rises in CF and/or HI titer against A2/AA/1/65

Notes 8 to 19 years old

Allocation concealment D - Not used

Study Gravenstein 2005

Methods Randomised, parallel, double blind comparison of RMT with zanamivir. Identical PB (inhaled or tablets) were used. The trial took place in nine long-term care facilities in the United States over three winter seasons. Because the study was conducted over multiple influenza seasons, some subjects were randomised more than once. Study duration: three winter seasons. Co-interventions and other potential confounders were not observed

Participants There were 231 subjects in the RMT group and 226 in the zanamivir group (intent-to-treat population) of both sexes (29% female in RMT group and 30% female in zanamivir group. More than 75% of the subjects were 65 years of age or older (90% in RMT group and 89% in zanamivir group)

Interventions Upon an influenza outbreak subjects were randomised (1:1) to inhaled zanamivir plus PB or inhaled PB plus zanamivir 100 mg tablets for 14 days

Outcomes The outcome of interest was laboratory proved infection cases

Notes

Allocation concealment B - Unclear

Study Hall 1987

Methods Randomised, parallel, double blind comparison of RMT with acetaminophen. Study duration: seven days. One patient dropped out, due to AE. Co-interventions and other potential confounders were not observed

Participants 69 children were included, 40 females and 29 males. The inclusion criteria were: clinical illness and viral isolation. Exclusion criteria: previously unhealthy aged 1 to 15 years. Disease stage: clinical illness and confirmed laboratory infection

Interventions RMT: 6.6 mg/ kg/d, max: 150 mg/d (< 9 years) and 200 mg/d (>= 9 years), 2 x/d; by oral route, for 5 days

Outcomes Mean symptom score of: fever, conjunctivitis, eye symptoms (pain on movement, fever up to 3rd day, conjunctivitis up to 3rd day, eyes symptoms (pain on movement and visual distortion); cough up to 7th day; malaise up to 6th day; CNS symptoms

Notes

Allocation concealment A - Adequate

Study Kitamoto 1968

Methods Randomised, parallel, double blind comparison of AMT with PB. This trial took place during an outbreak of influenza in Japan. Study duration: seven days. Patient, provider and outcome assessor method of blinding is unclear. Dropouts: none Co-interventions and other potential confounders were not observed.

Participants There were 355 participants. Although the proportions are not cited, it's stated that the groups are comparable in the following criteria: sex, age, influenza vaccination history, distribution and geometric mean of HI and CF titer in acute sera, interval between onset of symptoms and start of treatment, and maximum body temperature before the treatment. 158 subjects of both genders met the age criteria. 91 children were cases of clinical influenza with

serological confirmation The proportion of males and females was not stated. Inclusion criteria: respiratory symptoms evident within the 2nd day of illness. Disease stage: clinical symptoms within 2nd day of illness

Interventions AMT: 50 mg/d (one to two years old); 100 mg/d (three to five years old); 150 mg/d (6 to 10 years old), by oral route, for seven days

Outcomes Fever up to 4th day. AE: nausea/ vomiting; diarrhoea; exanthema; malaise; muscular, limb pain; headache; dyspnoea; cyanosis; stimulation/ insomnia; dizziness; arrhythmia

Notes

Allocation concealment B - Unclear

Study Kitamoto 1971

Methods Randomised, parallel, double blind comparison of AMT with PB. The trial took place during an outbreak of influenza in the winter of 1968 to 1969 in Japan. The study duration was at least seven days. Patient, provider and outcome assessor method of blinding was unclear. Dropouts were not stated. Co-interventions and other potential confounders: concomitant administration of antipyretics. It was also performed an analyses with patients who received concomitant antipyretics

Participants Of the 737 participants, 155 subjects of both genders met the inclusion criteria. Although the proportions are not cited, it is stated that the groups are comparable in the following criteria: sex, age, influenza vaccination history, distribution and geometric mean of HI and CF titer in acute sera, interval between onset of symptoms and start of treatment, and maximum body temperature before the treatment. Inclusion criteria: respiratory symptoms evident within the 2nd day of illness. Disease stage: clinical symptoms within 2nd day of illness

Interventions AMT: 50 mg/d (one to two years old); 100 mg/d (three to five years old); 150 mg/d (6 to 10 years old), by oral route, for seven days

Outcomes Fever up to 4th day. AE: nausea/ vomiting; diarrhoea; exanthema; malaise; muscular, limb pain; headache; stimulation/ insomnia; dizziness; arrhythmia

Notes

Allocation concealment B - Unclear

Study Monto 1995

Methods Randomised, parallel, double blind comparison of two different doses of RMT with PB. The trial took place during an outbreak of influenza A/H3N2 during 1993. Study duration: eight weeks. 62% withdrew because of side effects, death, discharge, hospitalisation, physician's request and refusal to continue participation. Co interventions and other potential confounders were not observed

Participants A total of 328 participants, 275 females and 53 males were included. Inclusion criteria: residents of 10 nurse homes who agreed to participate in the study. Exclusion criteria: patients with significant renal or hepatic disease. Disease stage: RMT was administered as prophylaxis

Interventions RMT: 100 mg/d; RMT: 200 mg/d; PB. Ratio: 2:2:1 Duration: up to eight weeks

Outcomes Death. Adverse effects: dry mouth, drowsiness/ fatigue, headache, irritability, dizziness/ light headedness, nausea/ vomiting, abdominal pain, body weakness or disability, confusion, depression, impaired concentration, insomnia or sleeplessness, loss of appetite, rash or allergic reaction, seizure or clonic twitching

Notes Three groups: RMT 100 AMT 200 and PB

Allocation concealment B - Unclear

Study Patriarca 1984

Methods Randomised, parallel, double blind comparison of RMT with PB. The trial took place during an outbreak of influenza A (H3N2) viruses were isolated from patients in the community. The study was conducted from early January 1983 to 6 April. Patient, provider and outcome assessor method of blinding is unclear

Participants 35 participants, 68 to 102 years old, of non-specified gender, all of whom had been vaccinated the previous autumn. Inclusion criteria: residents of three nursing homes who agreed to participate in the study. Exclusion criteria: patients with medical conditions that might increase the severity of side effects or require careful adjustments in the dosage of RMT, which include: significant renal impairment (SCr > 2 mg/d) or liver disease, acute congestive heart failure, seizure disorders, psychosis, severe pitting oedema, orthostatic hypotension, and conditions requiring central nervous system stimulants Disease stage: RMT was administered as prophylaxis

Interventions RMT: 100 mg twice a day; PB. Duration: 80 (+/- 4,9) days prophylaxis

Outcomes Adverse reactions: anxiety, confusion, insomnia, anorexia, fatigue, dizziness, nausea and vomiting

Notes

Allocation concealment B - Unclear

Study Payler 1984

Methods	Randomised, parallel trial. Blindness is not stated. AMT use as prophylaxis in naturally-occurring acute respiratory illness. AMT was compared to no specific treatment. The trial took place in the autumn of 1982. Study duration: 14 days. Patients excluded from analysis were similar in the two groups and the reasons were: students were day boys from whom samples were not available: students infected before the start of AMT; compliance failures
Participants	There were 604 randomised students and 536 were analysed. All of them were male, from 13 to 19 years of age. The subjects were students of a boarding school. Once influenza A outbreak had been detected, samples were taken from all boys who were sufficiently unwell to be absent from lessons even if they did not have a fever. Nasopharyngeal aspirates were examined for viruses by rapid immunofluorescent microscopy and tissue culture. Once outbreaks had been identified, only culture methods were used
Interventions	AMT: 100 mg/ dose, 1 x/d, during the 14 days
Outcomes	Clinical and laboratory- proved influenza A
Notes	13 to 19 years old
Allocation concealment	B - Unclear

Study Schilling 1998

Methods	Randomised, parallel, unblinded trial. RMT and zanamivir were compared for prophylaxis of influenza A. The trial began in November 1996. Drug administration: 14 days. Number of respiratory illness was monitored until January 1997. The subjects were volunteers residents of a nursing home for veterans and their spouses. Inclusion criteria: volunteers living in a unit of the nursing home where outbreak of influenza was declared. Exclusion criteria: symptoms of new respiratory illness within the previous seven days of the declared outbreak
Participants	65 volunteers of both sexes received zanamivir and 23 rimantadine were analysed. Age range: 50 to 95 years old and 75% older than 65 years of age. The subjects were volunteers residents of a nursing home for veterans and their spouses. Inclusion criteria: volunteers living in a unit of the nursing home where outbreak of influenza was declared
Interventions	RMT: 100 mg/dose, 1 x/day, during 14 days. Zanamivir: 10 mg inhaled bid and 4.4 mg intranasally bid
Outcomes	Clinical and laboratorial proved influenza A
Notes	
Allocation concealment	B - Unclear

ACM: acetaminophen
 AE: adverse effects
 AMT: amantadine
 d: day
 NC: not clear
 PB: placebo
 RMT: rimantadine
 SCr: serum creatinine
 CNS: central nervous system
 GI: gastrointestinal
 STGO: aspartate aminotransferase
 CF: complement fixation
 HI: Hemagglutination inhibition
 bid: twice a day

Characteristics of excluded studies

Study	Reason for exclusion
AAPCID 2007	Not an RCT
Allen 2006	Not an RCT
Anonymous 2006	Not an RCT
Anonymous 2007	Article about oseltamivir and vaccination
Aoky 1985a	Pharmacokinetics study of AMT and RMT
Aoky 1985b	Ages of participants were outside protocol age range
Aoky 1986	Ages of participants were outside protocol age range
Atmar 1990	Ages of participants were outside protocol age range
Baker 1969	Ages of participants were outside protocol age range (participants were aged between 17 to 57 years old)
Barr 2007	Not an RCT
Barr 2007b	Not an RCT
Bauer 2007	Non-human trial
Belenky 1998	Ages of participants were outside protocol age range (participants were aged between 17 to 57 years old)
Bloomfield 1970	Ages of participants were outside protocol age range
Brady 1990	Ages of participants were outside protocol age range

Study	Reason for exclusion
Bricaire 1990	Analyses by age subgroups of interest were not available
Bryson 1990	Insufficient data available
Callmander 1968	Ages of participants were outside protocol age range (participants were 20 to 60 years old)
Chemaly 2006	Not an RCT
Cheng 2004	The authors studied other antivirals, included other viral infections and ages of participants were outside protocol age range
Cohen 1976	Ages of participants were outside protocol age range (participants were aged between 20 to 39 years old)
Cohen 2006	It was a study that compared patient access to pharmaceuticals in the UK and US
Dawkins 1968	This study assessed the prophylactic efficacy of an analogue of AMT
Denys 1963	Ages of human participants were outside protocol age range (participants were aged between 19 to 21 years old). Animals were also studied
Dolamore 2003	Case-control study
Dolin 1982	Ages of participants were outside protocol age range (participants were aged between 18 to 45 years old)
Doyle 1998	Ages of participants were outside protocol age range (participants were aged between 18 to 50 years old)
Drinevskii 1998	Randomisation was not stated
Drinka 1998	Groups characteristics not stated. Analyses by age subgroup of interest not available
Enger 2004	Article about oseltamivir
Furuta 2005	It was a study about the mechanism of action of T-705 against influenza virus
Galabov 2006	Non-human trial
Galbraith 1969a	Analyses by age subgroups of interest were not available
Galbraith 1969b	Outcomes of interest were not studied
Galbraith 1971	Analyses by age subgroups of interest were not available
Galbraith 1973	Insufficient data available
Garman 2004	Trial about drugs that inhibit the virus's neuramidase
Gerth 1966	Not an RCT
Griffin 2004	Pharmacological study
Hay 1986	Study about molecular basis resistance of influenza A to amantadine
Hayden 1979	Ages of participants were outside protocol age range
Hayden 1980	Ages of participants were outside protocol age range
Hayden 1981	Ages of participants were outside protocol age range
Hayden 1982	Ages of participants were outside protocol age range
Hayden 1985	Pharmacokinetics study in which ages of participants were outside protocol age range
Hayden 1986	Ages of participants were outside protocol age range
Hayden 1989	Analysis by age subgroups of interest was not available
Hayden 1991	Analysis by age subgroups of interest was not available
Hayden 2000	The drug studied was zanamivir
Hayden 2006	Not a RCT
Hornick 1969	Ages of participants were outside protocol age range
Hout 2006	It is a study about the human immunodeficiency virus
Hout 2006b	It is a study about the human immunodeficiency virus
Hurt 2007	Not an RCT
Ilyushina 2005	Not an RCT
Ilyushina 2006	It was examined if the combined therapy with two classes of anti-influenza drugs could affect the emergence of resistant virus variants in vitro
Ilyushina 2007	Non-human trial
Ilyushina 2007b	Non-human trial
Ison 2006	A case series
Ito 2000	Ages of participants were outside protocol age range

Study	Reason for exclusion
Ito 2006	Study about influenza vaccination
Jefferson 2004	Systematic review about effect and safety of AMT and RMT in healthy adults
Jefferson 2006a	Systematic review about antivirals for influenza in healthy adults
Jones 2006	A trial in which a 20-amino-acid peptide was used
Kantor 1980	Ages of participants were outside protocol age range (participants were aged between 17 to 53 years old)
Kawai 2005	Not an RCT
Khakoo 1981	AMT and/or RMT were not tested in this trial
Kiso 2004	Descriptive study to investigate oseltamivir resistance in children treated for influenza
Kitamoto 1969	Duplicated results
Knight 1969	Ages of participants were outside protocol age range
Knight 1970a	Ages of participants were outside protocol age range
Knight 1970b	Ages of participants were outside protocol age range
Knight 1981	Ribavirin study in which ages of participants were outside protocol age range (participants were aged between 22 to 42 years old)
Krylov 1978	Analysis by age subgroups of interest was not available
Kulichenko 2003	Ages of participants were outside protocol age range
Le Tissier 2005	Non-human trial
Leeming 1969	Insufficient data available
Leone 2005	Article about the use of AMT for traumatic brain injury
Leung 1979	Outcomes of interest were not studied
Lim 2007	A study about an influenza-like illness
Lin 2006	A study about neurologic manifestations in children with influenza B
Linder 2005	The authors measured the rates of antiviral and antibiotic prescribing for patients with influenza
Lipatov 2007	The study was conducted in influenza viruses isolated from poultry
Little 1976	Analyses by age subgroups of interest were not available
Little 1978	Article is about hyperreactivity and airway dysfunction in influenza infection and not about treatment or prevention of influenza
Lutz 2005	It is a study about a method for detecting and quantifying influenza A virus replication
Lynd 2005	Not an RCT
Machado 2004	Article was about the use of oseltamivir to control influenza complications after bone marrow transplantation
Mallia 2007	Not an RCT
Maricich 2004	Not an RCT
Mase 2007	The study was conducted in influenza viruses isolated from poultry
Mate 1970	Ages of participants were outside protocol age range
Mate 1971	Ages of participants were outside protocol age range
Matsuya 2007	A study about the synthesis and evaluation of dihydrofuran-fused perhydrophenanthrenes as a new anti-influenza agent
Matthews 2004	Review article about treatment of viral hepatitis and oncological conditions
McCullers 2004	Non-human trial
McKay 2006	Non-human trial
Mishin 2005	Not a clinical trial
Monto 1979	Ages of participants were outside were outside protocol age (participants were aged between 18 to 24 years old)
Muldoon 1976	Ages of participants were outside protocol age range
Nafta 1970	A wider range of age was considered. Analysis by age subgroups of interest was not available
Natsina 1994	Randomisation was not stated. Additional information not available
O'Donoghute 1973	Analysis by age subgroups of interest was not available
Obrosova-Serova 1972	Study about effectiveness of midantan and interferon inducers as means of non-specific prevention of influenza

Study	Reason for exclusion
Oker-Blom 1970	Ages of participants were outside protocol age range (participants were aged between 20 to 28 years old)
Ong 2007	Not an RCT
Pachucki 2004	Article about a diagnostic test
Peiris 2004	The aim of the authors was not to study AMT and RMT to prevent or treat influenza
Pemberton 1986	Article about AMT resistance in clinical influenza A and virus isolates
Petterson 1980	Insufficient data available
Pritchard 1989	Article about the treatment of juvenile chronic arthritis with antivirals
Quarles 1981	Ages of participants were outside protocol age range
Quilligan 1966	Not an RCT
Rabinovich 1969	Ages of participants were outside protocol age range
Reis 2006	It is an article about neurologic effects of AMT
Reuman 1989a	Ages of participants were outside protocol age range (participants were aged between 18 to 40 years old)
Reuman 1989b	Ages of participants were outside protocol age range (participants were aged between 18 to 55 years old)
Risebrough 2005	Not an RCT
Rose 1980	Not an RCT
Rothberg 2005	Not an RCT
Saito 2006	Not an RCT
Sauerbrei 2006	Not an RCT
Schapira 1971	Analysis by age subgroups of interest was not available
Schmidt 2004	Review article
Sears 1987	Ages of participants were outside protocol age range (participants were aged between 18 to 40 years old)
Semlitsch 1992	The purpose of this article was to study the acute effects of AMT infusions on event-related potentials
Serkedjieva 2007	Non-human trial
Shuler 2007	Case-control study
Shvetsova 1974	The trial authors studied different populations. No information was available about clinical outcomes and confirmation of influenza diagnosis
Skoner 1999	Ages of participants were outside protocol age range (participants were aged between 18 to 50 years old)
Smorodintsev 1970a	Ages of participants were outside protocol age range
Smorodintsev 1970b	Ages of participants were outside protocol age range
Smorodintsev 1970c	Ages of participants were outside protocol age range (participants were aged between 18 to 30 years old)
Somani 1991	Randomisation was not stated. The groups were not similar at baseline
Tajima 2006	It is a study about etiology and treatment in hospitalised children with pneumonia
Takemura 2005	Not a study about influenza A
Terabayashi 2006	The article is about the inhibition of influenza-virus-induced cytopathy by sialyglycoconjugates
Thompson 1987	Insufficient data presented
Togo 1968	Ages of participants were outside protocol age range
Togo 1970	Ages of participants were outside protocol age range
Togo 1972	The drug studied was cyclooctylamine
Townsend 2006	Not an RCT
Van Voris 1981	Ages of participants were outside protocol age range
Van Voris 1985	Study about four antibody techniques to assess influenza infection
Webster 1986	Non-human trial
Wendel 1966	Ages of participants were outside protocol age range (participants were aged between 17 to 54 years old)
Wingfield 1969	Ages of participants were outside protocol age range
Wong 2006	Not an RCT
Wright 1976	Analysis by age subgroups of interest was not available
Wultzler 2004	Not a clinical trial
Yamaura 2003	The studied antiviral was oseltamivir

Study	Reason for exclusion
Younkin 1983	Ages of participants were outside protocol age range (participants were aged between 17 to 20 years old)
Yuen 2005	Not an RCT
Zeuzem 1999	The purpose of the authors was to study treatment for chronic hepatitis C
van der Wouden 2005	Not an RCT

AMT: amantadine
RMT: rimantadine
PB: placebo
RCT: randomised controlled trial

REFERENCIAS

Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

Clover 1986b{Solo datos publicados}

Clover RD, Crawford SA, Abell TD, Ramsey CN Jr, Glezen WP, Couch RB. Effectiveness of rimantadine prophylaxis of children within families. *American Journal of Diseases of Children* 1986;140(7):706-9.

Clover 1991{Solo datos publicados}

Clover RD, Warner JL, Becker L, Davis A. Effect of rimantadine on the immune response to influenza A infections [MEDLINE:]. *Journal of Medical Virology* 1991;34(1):68-73. 1885945.

Crawford 1988{Solo datos publicados}

Crawford SA, Clover RD, Abell TD, Ramsey CN, Glezen WP, Couch RB. Rimantadine prophylaxis in children: a follow up study. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1988;7(6):379-83.

Finklea 1967{Solo datos publicados}

Finklea JF, Hennessy AV, Davenport FM. A field trial of amantadine prophylaxis in naturally-occurring acute respiratory illness. *American Journal of Epidemiology* 1967;85:403-12.

Gravenstein 2005{Solo datos publicados}

Gravenstein S, Drinka P, Osterweil D, Schilling M, Krause P, Elliot M, et al. Inhaled zanamivir versus rimantadine for the control of influenza in a highly vaccinated long-term care population. *Journal of the American Medical Directors Association* 2005;6:359-66.

Hall 1987{Solo datos publicados}

Hall CB, Dolin R, Gala CL, Markovitz DM, Zhang YQ, Madore PH, et al. Children with influenza A infection: treatment with rimantadine. *Pediatrics* 1987;80:275-82.

Kitamoto 1968{Solo datos publicados}

Kitamoto O. Therapeutic effectiveness of amantadine hydrochloride in influenza A2-double-blind studies. *The Japanese Journal of Tuberculosis and Chest Diseases* 1968;15(1):17-26.

Kitamoto 1971{Solo datos publicados}

Kitamoto O. Therapeutic effectiveness of amantadine hydrochloride in naturally occurring Hong Kong influenza - double-blind studies. *The Japanese Journal of Tuberculosis and Chest Diseases* 1971;17(1):1-7.

Monto 1995{Solo datos publicados}

Monto AS, Ohmit SE, Hornbuckle K, Pearce CL. Safety and efficacy of long-term use of rimantadine for prophylaxis of type A influenza in nursing homes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1995;39:2224-8.

Patriarca 1984{Solo datos publicados}

Patriarca PA, Kater NA, Kendal AP, Bregman DJ, Smith JD, Sikes RK. Safety of prolonged administration of rimantadine hydrochloride in prophylaxis of influenza A virus infections in nursing homes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1984;26(1):101-3.

Payler 1984{Solo datos publicados}

Payler DK, Purdham PA. Influenza A prophylaxis with amantadine in a boarding school. *The Lancet* 1984;1(8375):502-4.

Schilling 1998{Solo datos publicados}

Schilling M, Polvinelli L, Krause P, Gravenstein M, Ambrozaitis A, Jones HH, et al. Efficacy of zanamivir for chemoprophylaxis of nursing home influenza outbreaks. *Vaccine* 1998;16:1771-4.

Referencias de los estudios excluidos de esta revisión

AAPCID 2007

American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Antiviral therapy and prophylaxis for influenza in children. *Pediatrics* 2007;119(4):852-60.

Allen 2006

Allen UD, Aoki FY, Stiver HG. The use of antiviral drugs for influenza: recommended guidelines for practitioners. *The Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2006;17(5):273-84.

Anonymous 2006

Anonymous. Antiviral drugs in influenza: an adjunct to vaccination in some situations. *Prescrire International* 2006;15(81):21-30.

Anonymous 2007

Anonymous. Oseltamivir: new indication. Prevention of influenza in at-risk children: vaccination is best. *Prescrire International* 2007;16(87):9-11.

Aoki 1985a

Aoki FY, Sitar DS. Amantadine kinetics in healthy elderly men: implications for influenza prevention. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1985;37(2):137-4.

Aoki 1985b

Aoki FY, Silver HG, Sitar DS, Boudreault A, Ogilvie RI. Prophylactic amantadine dose and plasma concentration-effect relationships in healthy adults. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1985;37(2):128-36.

Aoki 1986

Aoki FY, Sitar DS, Milley EV. Potential of influenza vaccine and amantadine to prevent influenza A illness in Canadian Forces personnel 1980-1983. *Military Medicine* 1986;151(9):459-65.

Atmar 1990

Atmar RL, Greenberg SB, Quarles JM, Wilson SZ, Tyler B, Feldman S, et al. Safety and pharmacokinetics of rimantadine small-particle aerosol. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1990;34(11):2228-33.

Baker 1969

Baker LM, Shock MP, Iezzoni DG. The therapeutic efficacy of Symmetrel (amantadine hydrochloride) in naturally occurring influenza A2 respiratory illness. *The Journal of the American Osteopathic Association* 1969;68(12):1244-50.

Barr 2007

Barr IG, Hurt AC, Deed N, Iannello P, Tomasov C, Komadina N. The emergence of adamantane resistance in influenza A(H1) viruses in Australia and regionally in 2006. *Antiviral Research* 2007;75(2):173-6.

Barr 2007b

Barr IG, Hurt AC, Iannello P, Tomasov C, Deed N, Komadina N. Increased adamantane resistance in influenza A(H3) viruses in Australia and neighbouring countries in 2005. *Antiviral Research* 2007;73(2):112-7.

Bauer 2007

Bauer K, Schrader C, Suess J, Wutzler P, Schmidtke M. Neuraminidase inhibitor susceptibility of porcine H3N2 influenza A viruses isolated in Germany between 1982 and 1999. *Antiviral Research* 2007;75(3):219-26.

Belenky 1998

Belenky S, Gentile D, Doyle W, Patel A, Hayden F, Skoner D. Rimantadine effect on specific serum hemagglutination inhibition and nasal antibodies in experimental influenza virus exposure of adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998;157(3):A173.

Bloomfield 1970

Bloomfield SS, Gaffney TE, Schiff GM. A design for the evaluation of antiviral drugs in human influenza. *American Journal of Epidemiology* 1970;91(6):568-74.

Brady 1990

Brady MT, Sears SD, Pacini DL, Samorodin R, DePamphilis J, Oakes M, et al. Safety and prophylactic efficacy of low-dose rimantadine in adults during an influenza A epidemic. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1990;34(9):1633-6.

Bricaire 1990

Bricaire F, Hannoun C, Boissel JP. Prevention of influenza A. Effectiveness and tolerance of rimantadine hydrochloride [Prevention de la grippe A. Efficacite et tolerance du chlorhydrate de rimantadine]. *Nouvelle Presse Medicale* 1990;19(2):69-72.

Bryson 1990

Bryson YJ, Monahan C, Pollack M, Shields WD. A prospective double-blind study of side effects associated with the administration of amantadine for influenza A virus prophylaxis. *The Journal of Infectious Diseases* 1980;141:543-7.

Callmänder 1968

Callmänder E, Hellgren L. Amantadine hydrochloride as a prophylactic in respiratory infections. A double-blind investigation of its clinical use and serology. *The Journal of Clinical Pharmacology and The Journal of New Drugs* 1968;8(3):186-9.

Chemaly 2006

Chemaly RF, Ghosh S, Bodey GP, Rohatgi N, Safdar A, Keating MJ et al. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. *Medicine (Baltimore)* 2006;85(5):278-87.

Cheng 2004

Cheng VCC, Tang BSF, Wu AKL, Chu CM, Yuen KY. Medical treatment of viral pneumonia including SARS in immunocompetent adult [MEDLINE:]. *The Journal of Infection* 2004;49(4):262-73. 2004434613.

Cohen 1976

Cohen A, Togo Y, Khakoo R, Waldman R, Sigel M. Comparative clinical and laboratory evaluation of the prophylactic capacity of ribavirin, amantadine hydrochloride, and placebo in induced human influenza type A. *The Journal of Infectious Diseases* 1976;133(Suppl):A114-20.

Cohen 2006

Cohen J, Cairns C, Paquette C, Faden L. Comparing patient access to pharmaceuticals in the UK and US. *Applied Health Economics and Health Policy* 2006;5(3):177-87.

Dawkins 1968

Dawkins AT Jr, Gallagher LR, Togo Y, Hornick RB, Harris BA. Studies on induced influenza in man. II. Double-blind study designed to assess the prophylactic efficacy of an analogue of amantadine hydrochloride. *Journal of the American Medical Association* 1968;203:1095-9.

Denys 1963

Denys A, Szram S, Tkaczewski W, Niedzielska H, Bochenska J, Kulawczyk M, et al. Antiviral activity of rimantadine, virological, pathomorphological, and clinical studies. *Acta Microbiologica Polonica. Series A: Microbiologia Generalis* 1973;5:217-20.

Dolamore 2003

Dolamore MJ. Influenza prophylaxis in long-term care facility: a case-control study of the risk factors for adverse drug reactions to amantadine [MEDLINE:]. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental* 2003;64(9):753. 2004048279.

Dolin 1982

Dolin R, Reichman RC, Madore HP, Maynard R, Linton PN, Webber-Jones J. A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. *The New England Journal of Medicine* 1982;307(10):580-4.

Doyle 1998

Doyle WJ, Skoner DP, Patel A, Hayden FG. Effect of rimantadine on induced specific serum haemagglutination-inhibiting antibody and nasal IgA titres after experimental exposure of adults to influenza A virus. *Antiviral Therapy* 1998;3(1):19-23.

Drinevskii 1998

Drinevskii VP, Osidak LV, Natsina VK, Afanas'eva OI, Mil'kint KK, Danini GV, et al. Chemotherapeutics for treatment of influenza and other viral respiratory tract infections in children [Khimioterapii v terapii grippa i drugikh respiratornykh infektsii u detei]. *Antibiotiki i Khimioterapiia* 1998;43(9):29-34.

Drinka 1998

Drinka PJ, Gravenstein S, Schilling M, Krause P, Miller BA, Shult P. Duration of antiviral prophylaxis during nursing home outbreaks of influenza. A comparison of 2 protocols. *Archives of Internal Medicine* 1998;158(19):2155-9.

Enger 2004

Enger C, Nordstrom BL, Thakrar B, Sacks S, Rothman KJ. Health outcomes among patients receiving oseltamivir [MEDLINE:]. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2004;13(4):227-37. 2004179080.

Furuta 2005

*Furuta Y, Takahashi K, Kuno-Markawa M, Sangawa H, Uehara S, Kozaki K et al. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2005;49(3):981-6.

Galabov 2006

Galabov AS, Simeonova L, Gegova G. Rimantadine and oseltamivir demonstrate synergistic combination effect in an experimental infection with type A (H3N2) influenza virus in mice. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy* 2006;17(5):251-8.

Galbraith 1969a

Galbraith AW, Oxford JS, Schild GC, Watson GI. Protective effect of 1-adamantanamine hydrochloride on influenza A2 infections in the family environment: a controlled double-blind study. *Lancet* 1969;2(7629):1026-8.

Galbraith 1969b

Galbraith AW, Oxford JS, Schild GC, Watson GI. Study of 1-adamantanamine hydrochloride used prophylactically during the Hong-Kong influenza epidemic in the family environment. *Bulletin of the World Health Organization* 1969;41(3):677-82.

Galbraith 1971

Galbraith AW, Oxford JS, Schild GC, Potter CW, Watson GI. Therapeutic effect of 1-adamantanamine hydrochloride in naturally occurring influenza A 2-Hong Kong infection. A controlled double-blind study. *Lancet* 1971;2(7716):113-5.

Galbraith 1973

Galbraith AW, Schild GC, Potter CW, Watson GI. The therapeutic effect of amantadine in influenza occurring during the winter of 1971-2 assessed by double-blind study. *The Journal of the Royal College of General Practitioners* 1973;23(126):34-7.

Garman 2004

Garman E, Laver G. Controlling influenza by inhibiting the virus's neuramidase [MEDLINE:]. *Lancet* 2004;363(9409):617-9. 2004098284.

Gerth 1966

Gerth, HJ. Influenza prevention with 1-amino-adamantan-hydrochloride.II [Grippeprophylaxe mit 1-Amino-adamantan-hydrochlorid]. *Die Medizinische Welt* 1966;2:96-100.

Griffin 2004

Griffin SDC, Harvey R, Clarke DS, Barclay WS, Harris M, Rowlands DJ. A conserved basic loop in hepatitis C virus p7 protein is required for amantadine-sensitive ion channel activity in mammalian cells but is dispensable for localization to mitochondria [MEDLINE:]. *The Journal of General Virology* 2004;85(2):451-61. 2004096848.

Hay 1986

Hay AJ, Zambon MC, Wolstenholme AJ, Skehel JJ, Smith MH. Molecular basis of resistance of influenza A viruses to amantadine. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1986;18:19-29.

Hayden 1979

Hayden FG, Hall WJ, Douglas RGJ, Speers DM. Amantadine aerosols in normal volunteers; pharmacology and safety testing. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1979;16(5):644-50.

Hayden 1980

Hayden FG, Hall WJ, Douglas FG Jr. Therapeutic effects of aerosolized amantadine in naturally acquired infection due to influenza A virus. *The Journal of Infectious Diseases* 1980;141(5):535-42.

Hayden 1981

Hayden FG, Gwaltney JM Jr, Van de Castle RL, Adams KF, Giordani F. Comparative toxicity of amantadine hydrochloride and rimantadine hydrochloride in healthy adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1981;19(2):226-33.

Hayden 1982

Hayden FG, Zylidnikov DM, Iljenko VI, Padolka YV. Comparative therapeutic effect of aerosolized and oral rimantadine HCl in experimental human influenza A virus infection. *Antiviral Research* 1982;2(3):147-53.

Hayden 1985

Hayden FG, Minocha A, Spyker DA, Hoffman HE. Comparative single-dose pharmacokinetics of amantadine hydrochloride and rimantadine hydrochloride in young and elderly adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1985;28(2):216-21.

Hayden 1986

Hayden FG, Monto AS. Oral rimantadine hydrochloride therapy of influenza A virus H3N2 subtype infection in adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1986;29(2):339-41.

Hayden 1989

Hayden FG, Belshe RB, Clover RB, Hay AJ, Oakes MG, Soo W. Emergence and and aparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families. *The New England Journal of Medicine* 1989;321(25):1696-702.

Hayden 1991

Hayden FG, Sperber SJ, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Pyke S. Recovery of drug-resistant influenza A virus during therapeutic use of rimantadine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1991;35:1741-7.

Hayden 2000

Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TC, Elliott MJ, Hammond JM, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. *The New England Journal of Medicine* 2000;343(18):1282-9.

Hayden 2006

Hayden FG, Pavia AT. Antiviral management of seasonal and pandemic influenza. *The Journal of Infectious Diseases* 2006;194(Suppl 2):155-61.

Hornick 1969

Hornick RB, Togo Y, Mahler S, Iezzoni D. Evaluation of amantadine hydrochloride in the treatment of A2 influenzal disease. *Bulletin of the World Health Organization* 1969;41(3):671-6.

Hout 2006

Hout DR, Gomez LM, Pacyniak E, Miller JM, Hill MS, Stephens EB. A single amino acid substitution within the transmembrane domain of the human immunodeficiency virus type 1 Vpu protein renders simian-human immunodeficiency virus (SHIV(KU-1bMC33)) susceptible to rimantadine. A single amino acid substitution within the transmembrane domain of the human immunodeficiency virus type 1 Vpu protein renders simian-human immunodeficiency virus (SHIV(KU-1bMC33)) susceptible to rimantadine. *Virology* 2006;348(2):449-61.

Hout 2006b

Hout DR, Gomez ML, Pacyniak E, Gomez LM, Fegley B, Mulcahy ER et al. Substitution of the transmembrane domain of Vpu in simian-human immunodeficiency virus (SHIVKU1bMC33) with that of M2 of influenza A results in a virus that is sensitive to inhibitors of the M2 ion channel and is pathogenic for pig-tailed macaques. *Virology* 2006;344(2):541-59.

Hurt 2007

Hurt AC, Selleck P, Komadina S, Shaw R, Brown L, Barr IG. Susceptibility of highly pathogenic A(H5N1) avian influenza viruses to the neuraminidase inhibitors and adamantanes. *Antiviral Research* 2007;73(3):228-31.

Ilyushina 2005

Ilyushina NA, Govorkova EA, Webster RG. Detection of amantadine-resistant variants among avian influenza viruses isolated in North America and Asia. *Virology* 2005;341(1):102-6.

Ilyushina 2006

Ilyushina NA, Bovin NV, Webster RG, Govorkova EA. Combination chemotherapy, a potential strategy for reducing the emergence of drug-resistant influenza A variants. *Antiviral Research* 2006;70(3):121-31.

Ilyushina 2007

Ilyushina NA, Gorkova EA, Russell CJ, Hoffmann E, Webster RG. Contribution of H7 haemagglutinin to amantadine resistance and infectivity of influenza virus. *The Journal of General Virology* 2007;88(4):1266-74.

Ilyushina 2007b

Ilyushina NA, Hoffmann E, Solomon R, Webster RG, Govorkova EA. Amantadine-oseltamivir combination therapy for H5N1 influenza virus infection in mice. *Antiviral Therapy* 2007;12(3):363-70.

Ison 2006

Ison MG, Gubareva LV, Atmar RL, Treanor J, Hayden FG. Recovery of drug-resistant influenza virus from immunocompromised patients: a case series. *The Journal of Infectious Diseases* 2006;193(6):760-4.

Ito 2000

Ito S, Iijima N, Kanemaki K, Hayashi S, Hujii S, Watanabe T, et al. Therapeutic efficacy of amantadine hydrochloride in patients with epidemic influenza A virus infection. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi [The Journal of the Japanese Respiratory Society]* 2000;38(12):897-902.

Ito 2006

Ito Y, Sumi H, Kato T. Evaluation of influenza vaccination in health care workers, using rapid antigen detection test. *Journal of Infection and Chemotherapy : Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy* 2006;12(2):70-2.

Jefferson 2004

Jefferson T, Deeks JJ, Demicheli V, Rivetti D, Rudin M. Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue ;(3).

Jefferson 2006a

Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006;367(9507):303-13.

Jones 2006

Jones JC, Turpin EA, Bultmann H, Brandt CR, Schultz-Cherry S. Inhibition of influenza virus infection by a novel antiviral peptide that targets viral attachment to cells. *Journal of Virology* 2006;80(24):11960-7.

Kantor 1980

Kantor RJ, Stevens D, Potts DW, Noble GR. Prevention of influenza A/USSR/77 (H1N1): an evaluation of the side effects and efficacy of amantadine in recruits at Fort Sam Houston. *Military Medicine* 1980;145(5):312-5.

Kawai 2005

Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Satoh I, Kawashima T, Maeda T, et al. Factors influencing the effects of oseltamivir and amantadine for the treatment of influenza: a multicenter study from Japan of the 2002-2003 influenza season. *Clinical Infectious Diseases : an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2005;40:1309-16.

Khakoo 1981

Khakoo RA, Watson GW, Waldman RH, Ganguly R. Effect of inosiplex (Isoprinosine (Reg. trademark)) on induced human influenza A infection. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1981;7(4):389-97.

Kiso 2004

Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study [MEDLINE:]. *Lancet* 2004;364(9436):759-65. 2004375940.

Kitamoto 1969

Kitamoto O. Early diagnosis and treatment of influenza. *Naika. Internal medicine* 1969;23(6):1271-6.

Knight 1969

Knight V, Fedson D, Baldini J, Douglas RG, Couch RB. Amantadine therapy of epidemic influenza A2-Hong Kong. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1969;9:370-1.

Knight 1970a

Knight V, Fedson D, Baldini J, Douglas R, Couch R. Amantadine therapy of epidemic influenza A (Hong Kong). *Infection and Immunity* 1970;1:200-4.

Knight 1970b

Knight V, Fedson D, Baldini J, Douglas R, Couch R. Amantadine therapy of epidemic influenza A (Hong Kong). *Infection and Immunity* 1970;1:200-4.

Knight 1981

Knight V, McClung HW, Wilson SZ, Waters BK, Quarles JM, Cameron RW, et al. Ribavirin small-particle aerosol treatment of influenza. *Lancet* 1981;2(8253):945-9.

Krylov 1978

Krylov VF, Ketilladze ES, Smagulova EG, Alekseeva AA, Nefelova MM. Use of rimantadine in familial foci during an epidemic of influenza caused by A1 virus [Primenenie rimantadina v semeinykh ochagakh v period epidemii grippa, vyzvannogo virusom A1]. *Voprosy Virusologii* 1978;3:277-82.

Kulichenko 2003

Kulichenko LL, Kireyeva LV, Malysheva EN, Wikman G. A randomized controlled study of Kan Jang versus amantadine in the treatment of influenza in Volgograd. *Journal of Herbal Pharmacotherapy* 2003;3(1):77-93.

Le Tissier 2005

Le Tissier PR, Carmignac DF, Lilley S, Sesay AK, Phelps CJ, Houston P, et al. Hypothalamic growth hormone-releasing hormone (GHRH) deficiency: target ablation of GHRH neurons in mice using a viral ion channel transgene. *Molecular Endocrinology* 2005;19(5):1251-62.

Leeming 1969

Leeming JT. Amantadine hydrochloride and the elderly. *British Medical Journal* 1969;1(639):313-4.

Leone 2005

Leone H, Polsonetti BW. Amantadine for traumatic brain injury: does it improve cognition and reduce agitation?. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2005;30(2):101-4.

Leung 1979

Leung P, McIntosh K, Chai H. Amantadine prophylaxis against influenza A/USSR in children with chronic asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1979;63(3):140.

Lim 2007

Lim WS. Pandemic flu: clinical management of patients with an influenza-like illness during an influenza pandemic. *Thorax* 2007;62(Suppl 1):1-46.

Lin 2006

Lin CH, Huang YC, Chi CH, Huang CG, Tsao KC, Lin TY. Neurologic manifestations in children with influenza B virus infection. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2006;25(11):1081-3.

Linder 2005

Linder JA, Bates DW, Platt R. Antivirals and antibiotics for influenza in the United States, 1995-2002. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2005;14(8):531-6.

Lipatov 2007

Lipatov AS, Evseenko VA, Yen HL, Zaykovskaya AV, Durimanov AG, Zolotykh SI, et al. Influenza (H5N1) viruses in poultry, Russian Federation, 2005-2006. *Emerging Infectious Diseases* 2007;13(4):539-46.

Little 1976

Little JW, Hall WJ, Douglas RG Jr, Hyde RW, Speers DM. Amantadine effect on peripheral airways abnormalities in influenza A study in 15 students with natural influenza A infection. *Annals of Internal Medicine* 1976;85(2):177-82.

Little 1978

Little JW, Hall WJ, Douglas RG Jr, Mudholkar GS, Speer DM, Patel K. Airway hyperreactivity and peripheral airway dysfunction in influenza A infection. *The American Review of Respiratory Disease* 1978;118(2):295-303.

Lutz 2005

- Lutz A, Dyall J, Olivo PD, Pekosz A. Virus-inducible reporter genes as a tool for detecting and quantifying influenza A virus replication. *Journal of Virological Methods* 2005; 126(1-2):13-20.
- Lynd 2005**
Lynd LD, Goeree R, O'Brien BJ. Antiviral agents for influenza: a comparison of cost-effectiveness data. *PharmacoEconomics* 2005; 23(11):1083-106.
- Machado 2004**
Machado CM, Boas LSV, Mendes AVA, da Rocha IF, Sturaro D, Dullely FL, et al. Use of oseltamivir to control influenza complications after bone marrow transplantation [MEDLINE:]. *Bone Marrow Transplantation* 2004; 34(2):111-4. 2004347904.
- Mallia 2007**
Mallia P, Johnston SL. Influenza infection and COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2007; 2(1):55-64.
- Maricich 2004**
Maricich SM, Neul JL, Lotze TE, Cazacu AC, Uyeki TM, Demmler GJ, et al. Neurologic complications associated with influenza A in children during the 2003-2004 influenza season in Houston, Texas. *Pediatrics* 2004; 114(5):626-33.
- Mase 2007**
Mase M, Eto M, Imai K, Tsukamoto K, Yamaguchi S. Characterization of H9N2 influenza A viruses isolated from chicken products imported into Japan from China. *Epidemiology and Infection* 2007; 135(3):386-91.
- Mate 1970**
Mate J, Simon M, Juvancz I, Takatsy G, Hollos I, Farkas E. Prophylactic use of amantadine during Hong Kong influenza epidemic. *Acta Microbiologica Academiae Scientiarum Hungaricae* 1970; 17(3):285-96.
- Mate 1971**
Mate J, Simon M, Juvancz I. Use of Viregyt (amantadine hydrochloride) in the treatment of epidemic influenza. *Therapia Hungarica* 1971; 19(3):117-21.
- Matsuya 2007**
Matsuya Y, Sasaki K, Ochiai H, Nemoto H. Synthesis and biological evaluation of dihydrofuran-fused perhydrophenanthrenes as a new anti-influenza agent having novel structural characteristic. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2007; 15(1):424-32.
- Matthews 2004**
Matthews SJ, McCoy C. Peginterferon alfa-2a: a review of approved and investigational uses [MEDLINE:]. *Clinical Therapeutics* 2004; 26(7):991-1025. 2004369381.
- McCullers 2004**
McCullers JA. Effect of antiviral treatment on the outcome of secondary bacterial pneumonia after influenza [MEDLINE:]. *The Journal of Infectious Diseases* 2004; 190(3):519-26. 2004322950.
- McKay 2006**
McKay T, Patel M, Pickles RJ, Johnson LG, Olsen JC. Influenza M2 envelope protein augments avian influenza hemagglutinin pseudotyping of lentiviral vectors. *Gene Therapy* 2006; 13(8):715-24.
- 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.
- Monto 1979**
Monto AS, Gunn RA, Bandyk MG, King CL. Prevention of Russian influenza by amantadine. *Journal of the American Medical Association* 1979; 241(10):1003-7.
- Muldoon 1976**
Muldoon RL, Stanley ED, Jackson GG. Use and withdrawal of amantadine chemoprophylaxis during epidemic influenza A Use and withdrawal of amantadine chemoprophylaxis during epidemic influenza A. *The American Review of Respiratory Disease* 1976; 113:487-91.
- Nafta 1970**
Nafta I, Tturcanu AG, Braun I, Companetz W, Simionescu A. Administration of amantadine for the prevention of Hong-Kong influenza. *Bulletin of the World Health Organization* 1970; 42(3):200-4.
- Natsina 1994**
Natsina VK, Drinevskii VP, Milkint KK. Remantadine in the treatment of influenza in children [Primenenie remantadina dlia lecheniia grippa u detei]. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk Vestnik* 1994; 9:51-5.
- O'Donoghue 1973**
O'Donoghue JM, Ray CG, Terry DW Jr, Beaty HN. Prevention of nosomial influenza infection with amantadine. *American Journal of Epidemiology* 1973; 97(4):276-82.
- Obrosova-Serova 1972**
Obrosova-Serova NP, Fedorova GI, Glukhov PI, Sha'nov MI, Litvinov VG. Effectiveness of midantan and interferon inducers as means of non-specific prevention of influenza [Izuchenie effektivnosti midantana i stimulatorov interferona kak sredstv nespetsificheskoi profilaktiki grippa]. *Antibiotiki* 1972; 17:734-8.
- Oker-Blom 1970**
Oker-Blom N, Hovi T, Leinikki P, Palosuo T, Petterson R, Suni J. Protection of man from natural infection with influenza A2 Hong Kong virus by amantadine: a controlled field trial. *British Medical Journal* 1970; 3(724):676-8.
- Ong 2007**
Ong AK, Hayden FG, John F. Enders lecture 2006: antivirals for influenza. *The Journal of Infectious Diseases* 2007; 196(2):181-90.
- Pachucki 2004**
Pachucki CT, Kurshid MA, Nawrocki J. Utility of reverse transcriptase PCR for rapid diagnosis of influenza A virus infection and detection of amantadine-resistant influenza A virus isolates [MEDLINE:]. *Journal of Clinical Microbiology* 2004; 42(6):2796-8. 2004251487.
- Peiris 2004**
Peiris JS, Yu WC, Leung CW, Cheung CY, Ng WF, Nicholls JM, et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004; 21(363):617-9.
- Pemberton 1986**
Pemberton RM, Jennings R, Potter CW, Oxford JS. Amantadine resistance in clinical influenza A (H3N2) and (H1N1) virus isolates. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1986; 18:135-40.
- Petterson 1980**
Petterson RF, Hellstrom PE, Penttinen K, Pyhala R, Tokola O, Vartio T, et al. Evaluation of amantadine in the prophylaxis of influenza A (H1N1) virus infection: a controlled field trial among young adults and high-risk patients. *The Journal of Infectious Diseases* 1980; 142(3):377-83.
- Pritchard 1989**
Pritchard MH, Munro J. Successful treatment of juvenile chronic arthritis with a specific antiviral agent. *British Journal of Rheumatology* 1989; 28(6):521-4.
- Quarles 1981**
Quarles JM, Couch RB, Cate TR, Goswick CB. Comparison of amantadine and rimantadine for prevention of type A (Russian) influenza. *Antiviral Research* 1981; 1(3):149-55.
- Quilligan 1966**

Quilligan JJ Jr, Hirayama H, Baernstein HD Jr. The suppression of A2 influenza in children by the chemoprophylactic use of amantadine. *The Journal of Pediatrics* 1966;69(4):572-5.

Rabinovich 1969

Rabinovich S, Baldini JT, Bannister R. Treatment of influenza. The therapeutic efficacy of rimantadine HCl in a naturally occurring influenza A2 outbreak. *The American Journal of the Medical Sciences* 1969;257(5):328-35.

Reis 2006

Reis J, John D, Heimeroth A, Mueller HH, Oertel WH, Arndt T, et al. Modulation of human motor cortex excitability by single doses of amantadine. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2006;31(12):2758-66.

Reuman 1989a

Reuman PD, Bernstein DI, Keely SP, Young EC, Sherwood JR, Schiff GM. Differential effect of amantadine hydrochloride on systemic and local immune response to influenza A. *Journal of Medical Virology* 1989;27(2):137-41.

Reuman 1989b

Reuman PD, Bernstein DI, Keefer MC, Young EC, Sherwood JR, Schiff GM. Efficacy and safety of low dosage amantadine hydrochloride as prophylaxis for influenza A. *Antiviral Research* 1989;11(1):27-40.

Risebrough 2005

Risebrough NA, Bowles SK, Simor AE, McGeer A, Oh PI. Economic evaluation of oseltamivir phosphate for postexposure prophylaxis of influenza in long-term care facilities. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005;53(3):444-51.

Rose 1980

Rose HJ. Therapeutic effects of aerosolized amantadine in naturally acquired infection due to influenza A virus. *The Journal of Infectious Diseases* 1980;141(5):535-42.

Rothberg 2005

Rothberg MB, Fisher D, Kelly B, Rose DN. Management of influenza symptoms in healthy children. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2005;159:1055-62.

Saito 2006

Saito R, Li D, Shimomura C, Masaki H, Le MR, Nguyen HL, et al. An off-seasonal amantadine-resistant H3N2 influenza outbreak in Japan. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 2006;210(1):21-7.

Sauerbrei 2006

Sauerbrei A, Haertl A, Brandstaedt A, Schmidtke M, Wutzler P. Utilization of the embryonated egg for in vivo evaluation of the anti-influenza virus activity of neuraminidase inhibitors. *Medical Microbiology and Immunology* 2006;195(2):65-71.

Schapira 1971

Schapira M, Oxford JS, Galbraith AW. Therapeutic effect of 1-adamantanamine hydrochloride in naturally. *Journal of the Royal College of General Practitioners* 1971;21(113):695-7.

Schmidt 2004

Schmidt AC. Antiviral therapy for influenza: a clinical and economic comparative review [MEDLINE:]. *Drugs* 2004;64(18):2031-46. 2004412233.

Sears 1987

Sears SD, Clements ML. Protective efficacy of low dose amantadine in adults challenge with wild-type influenza A virus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1987;31(10):1470-3.

Semlitsch 1992

Semlitsch HV, Anderer P, Saletu B. Topographic mapping of long latency "cognitive" event-related potentials (P 300): a double-blind, placebo-controlled study with amantadine in mild dementia. *Journal of Neural Transmission. Parkinson's disease and dementia section* 1992;4:319-36.

Serkedjjeva 2007

Serkedjjeva J, Toshkova R, Antonova-Nikolova S, Stefanova T, Teodosieva A, Ivanova I. Effect of a plant polyphenol-rich extract on the lung protease activities of influenza-virus-infected mice. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy* 2007;18(2):75-82.

Shuler 2007

Schuler CM, Iwamoto M, Bridges CB, Marin M, Neeman R, Gargiullo P, et al. Vaccine effectiveness against medically attended, laboratory-confirmed influenza among children aged 6 to 59 months, 2003-2004. *Pediatrics* 2007;119(3):587-95.

Shvetsova 1974

Shvetsova EG, Malysheva AM, Karapats NM, Oleinikova EV, Vasil'eva RI. Comparative study of the epidemiological efficacy of specific and nonspecific influenza preventive agents [Sravnitel'noe izuchenie epidemiologicheskoi effektivnosti spetsificheskikh i nespetsificheskikh sredstv profilaktiki grippa]. *Zhurnal Mikrobiologii i Immunologii i Immunobiologii [Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology]* 1974;51(4):47-51.

Skoner 1999

Skoner DP, Gentile DA, Patel A, Doyle WJ. Evidence for cytokine mediation of disease expression in adults experimentally infected with influenza A virus. *The Journal of Infectious Diseases* 1999;180(1):10-4.

Smorodintsev 1970a

Smorodintsev AA, Zlydnikov DM, Kiselva AM, Romanov JA, Kanantsev AP, Rumovsky VI. Evaluation of amantadine in artificially induced A2 and B influenza. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1970;213(9):1448-54.

Smorodintsev 1970b

Smorodintsev AA, Karpuhin GI, Zlydnikov DM, Malysheva AM, Svecova EG, Burov SA, et al. The prophylactic effectiveness of amantadine hydrochloride in an epidemic of Hong Kong influenza in Leningrad in 1969. *Bulletin of the World Health Organization* 1970;42(6):865-72.

Smorodintsev 1970c

Smorodintsev AA, Karpuhin GI, Zlydnikov DM. The prospect of amantadine for prevention of influenza A in humans (effectiveness of amantadine during influenza A2/Hong Kong epidemics in January-February 1969 in Leningrad. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1970;173:44-73.

Somani 1991

Somani SK, Degelau J, Cooper SL, Guay DRP, Ehresman D, Zaske D. Comparison of pharmacokinetic and safety profiles of amantadine 50 and 100 mg daily doses in elderly nursing home residents. *Pharmacotherapy* 1991;11(6):440-66.

Tajima 2006

Tajima T, Kakayama E, Kondo Y, Hirai F, Ito H, Iitsuka T, et al. Etiology and clinical study of community-acquired pneumonia in 157 hospitalized children. *Journal of Infection and Chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy* 2006;12(6):372-9.

Takemura 2005

Takemura Y, Ishida H, Saitoh H, Kure H, Kakoi H, Ebisawa K, et al. Economic consequence of immediate testing for C-reactive protein and leukocyte count in new outpatients with acute infection. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 2005;360(1-2):114-21.

Terabayashi 2006

Terabayashi T, Morita M, Ueno M, Nakamura T, Urashima T. Inhibition of influenza-virus-induced cytopathy by sialylglycoconjugates. *Carbohydrate Research* 341;13:2246-53.

Thompson 1987

Thompson J, Fleet W, Lawrence E, Pierce E, Morris L, Wright P. A comparison of acetaminophen and rimantadine in the treatment of influenza A infection in children. *Journal of Medical Virology* 1987;21(3):249-55.

Togo 1968

Togo Y, Hornick RB, Dawkins AT Jr. Studies on induced influenza in man. I. Double-blind studies designed to assess prophylactic efficacy of amantadine hydrochloride against a2/Rockville/1/65 strain. *Journal of the American Medical Association* 1968;203(13):1089-94.

Togo 1970

Togo Y, Hornick RB, Felitti VJ, Kaufman ML, Dawkins AT Jr, Kilpe VE, et al. Evaluation of therapeutic efficacy of amantadine in patients with naturally occurring A2 influenza. *Journal of the American Medical Association* 1970;211(7):1149-56.

Togo 1972

Togo Y, Schwatz AR, Tominaga S, Hornick RB. Cyclooctylamine in the prevention of experimental human influenza. *Journal of the American Medical Association* 1972;220(6):837-41.

Townsend 2006

Townsend KA, Eiland LS. Combating influenza with antiviral therapy in the pediatric population. *Pharmacotherapy* 2006;26(1):95-103.

van der Wouden 2005

van der Wouden JC, Bueving HJ, Poole P. Preventing influenza: an overview of systematic reviews. *Respiratory Medicine* 2005;99(11):1341-9.

Van Voris 1981

Van Voris LP, Betts RF, Hayden FG, Christmas WA, Douglas RG Jr. Successful treatment of naturally occurring influenza A/USSR/77 H1N1. *Journal of the American Medical Association* 1981;245(11):1128-31.

Van Voris 1985

Van Voris LP, Betts RF, Menegus MA, Murphy BR, Roth FK, Douglas RG Jr. Serological diagnosis of influenza A/USSR/77 H1N1 infection: value of ELISA compared to other antibody techniques. *Journal of Medical Virology* 1985;16(4):315-20.

Webster 1986

Webster R, Kawaoka Y, Bean W. Vaccination as strategy to reduce the emergence of amantadine and rimantadine-resistant strains of A/Chick/Pennsylvania/83 (H5N2) influenza virus. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1986;18:157-64.

Wendel 1966

Wendel HA, Snyder MT, Pell P. Trial of amantadine in epidemic influenza. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1966;7(1):38-43.

Wingfield 1969

Wingfield WL, Pollack D, Grunert RR. Therapeutic efficacy of amantadine HCl and rimantadine HCl in naturally occurring influenza A2 respiratory illness in man. *The New England Journal of Medicine* 1969;281(11):579-84.

Wong 2006

Wong SS, Yuen KY. Avian influenza virus infections in humans. *Chest* 2006;129(1):156-68.

Wright 1976

Wright PF, Khaw KT, Oxman MN, Shwachman H. Evaluation of the safety of amantadine-HCl and the role of respiratory viral infections in children with cystic fibrosis. *The Journal of Infectious Diseases* 1976;134(2):144-9.

Wultzler 2004

Wultzler P, Kossow KD, Lode H, Ruf BR, Scholz H, Vogel GE, et al. Antiviral treatment and prophylaxis of influenza in primary care: German recommendations. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2004;31(2):84-91.

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.

Younkin 1983

Younkin SW, Betts RF, Roth FK, Douglas RG Jr. Reduction in fever and symptoms in young adults with influenza A/Brazil/78 H1N1 infection after treatment with aspirin or amantadine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1983;23(4):577-82.

Yuen 2005

Yuen KY, Wong SS. Human infection by avian influenza A H5N1. *Hong Kong Medical Journal* 2005;11(3):189-99.

Zeuzem 1999

Zeuzem S, Teuber G, Naumann U, Berg T, Raedle J, Hartmann S, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon-alfa with and without amantadine as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999;30(4):200A.

Referencias adicionales**Bonn 1997**

Bonn D. Spared an influenza pandemic for another year?. *Lancet* 1997;349(9044):36.

Demicheli 2000

Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in health adults. *Vaccine* 2000;18:957-1030.

Dolin 2005

Dolin R. Influenza-interpandemic as well as pandemic disease. *New England Journal of Medicine* 2005;353(24):2535-7.

Eccle 2005

Eccle R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *The Lancet Infectious Diseases* 2005;5:718-25.

Goodman 2006

Goodman C, Mukherjee D, Faulkner E. How effective would antiviral vaccination and antiviral drug prevention and treatment strategies be for reducing the impact of the next influenza pandemic. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe (Health Evidence Network report; <http://www.euro.who.int/Document/E88034.pdf> (Accessed October 20, 2007). 2006.

Hayden 2004

Hayden FG. Pandemic influenza: is an antiviral response realistic?. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2004;23(Suppl):262-9.

Hayden 2005

Hayden FG, Klimov A, Tashiro M, Hay A, Monto A, McKimm-Breschkin J, et al. Neuraminidase inhibitor susceptibility network position statement: antiviral resistance in influenza A/H5N1 viruses. *Antiviral Therapy* 2005;10(8):873-7.

Hayden 2006b

Hayden FG. Antiviral resistance in influenza viruses - implications for management and pandemic response. *New England Journal of Medicine* 2006;354(8):785-8.

Higgins 2005

Higgins JPT, Green S, editors. Developing and documenting a search strategy for studies and organizing search results. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2 [updated May 2005]; Section 5. In: *The Cochrane Library*. Vol. Issue 3, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2005.

Jadad 1996

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, 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 2006b

Jefferson TO, Demicheli V, Deeks JJ, Rivetti D. Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue ;(2).

Moscona 2005

Moscona A. Neuraminidase inhibitors for Influenza. New England Journal of Medicine 2005;353:1363-73.

MS 2006

Ministério da Saúde 2006 (Brazilian Ministry of Health 2006). Human influenza and avian influenza [Influenza humana e influenza aviária]. Série F. Comunicação e Educação em Saúde. 2006.

Nicholson 1992

Nicholson K. Clinical features of influenza. Seminars in Respiratory Infections 1992;7(1):26-37.

Pineda Solas 2006

Pineda Solas A, Bernaola Iturbe E, Martinon-Torres F, Baca Cots M, de Juan Martin F, Gomez Campdera JA, et al. Recommendations of the Vaccine Advisory Committee of the Spanish Association of Pediatrics: influenza vaccination campaign 2006-2007. Anales de Pediatría 2006;65(3):252-5.

Smith 2006

Smith NM, Bresee JJ, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas RA. Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control 2006;55(RR10):1-42.

Treanor 2005

Treanor JJ. Influenza Viruses. In: Mandell, Bennett, & Dolin, editor(s). Principles and Practice of Infectious Diseases. Vol. 2, 6th Edition. W. B. Saunders, an imprint of Elsevier, 2005:2060-85.

WHO 2003

World Health Organization. Influenza. Geneva, World Health Organization, 2003 (Fact Sheet No. 211). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/print.html> (Accessed October 20, 2007). 2003.

WHO 2007

World Health Organization. Child and adolescent health and development. <http://www.who.int/child-adolescent-health/over.htm> (Accessed January 20, 2007).

Wiselka 1994

Wiselka M. Influenza: diagnosis, management and prophylaxis. BMJ 1994;308:1341-5.

Wright 2004

Wright P. Influenza Viruses. In: Richard E Behrman, Robert M Kliegman, Hall B Jenson, editor(s). Nelson Textbook of Pediatrics of Pediatrics. 17. Saunders, An Imprint of Elsevier, 2004:1072-5.

* 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 AMT and RMT compared to control in the treatment of influenza A in children

Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Fever day 3	3	173	Relative Risk (Random) 95% CI	0.39 [0.20, 0.79]
02 Cough day 7	1	69	Relative Risk (Random) 95% CI	0.83 [0.63, 1.10]
03 Malaise day 6	1	69	Relative Risk (Random) 95% CI	1.04 [0.63, 1.70]
04 Conjunctivitis day 5	1	69	Relative Risk (Random) 95% CI	0.17 [0.01, 3.49]
05 Eye symptoms day 5 (pain on movement and visual distortion)	1	69	Relative Risk (Random) 95% CI	0.58 [0.10, 3.24]

02 AMT and RMT compared to control in the prophylaxis of influenza A in children

Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Infection	5	951	Relative Risk (Random) 95% CI	0.25 [0.09, 0.66]

03 Adverse effects of AMT and RMT compared to control in children

Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Diarrhoea	3	655	Relative Risk (Random) 95% CI	0.79 [0.42, 1.47]

01 AMT and RMT compared to control in the treatment of influenza A in children

02 Exanthema	2	599	Relative Risk (Random) 95% CI	0.69 [0.21, 2.34]
03 Malaise	2	599	Relative Risk (Random) 95% CI	0.89 [0.41, 1.96]
04 Muscular, limb pain	2	599	Relative Risk (Random) 95% CI	0.85 [0.46, 1.59]
05 Headache	2	599	Relative Risk (Random) 95% CI	0.73 [0.52, 1.03]
06 Dyspnoea	1	159	Relative Risk (Random) 95% CI	0.37 [0.02, 9.02]
07 Gastrointestinal symptoms	1	76	Relative Risk (Random) 95% CI	1.17 [0.08, 18.05]
08 Dizziness	3	655	Relative Risk (Random) 95% CI	4.69 [0.53, 41.75]
09 Central nervous system symptoms	1	76	Relative Risk (Random) 95% CI	0.23 [0.01, 4.70]
10 Change in behaviour	1	76	Relative Risk (Random) 95% CI	0.23 [0.01, 4.70]
11 Stimulation/ insomnia	2	599	Relative Risk (Random) 95% CI	0.46 [0.12, 1.74]
12 Cerebelar ataxia	1	69	Relative Risk (Random) 95% CI	2.61 [0.11, 61.80]
13 Hyperreactivity	1	56	Relative Risk (Random) 95% CI	0.36 [0.02, 8.41]
14 Tinnitus	1	56	Relative Risk (Random) 95% CI	3.21 [0.14, 75.68]
15 Nausea/ vomiting	4	724	Relative Risk (Random) 95% CI	0.61 [0.24, 1.58]
16 Arrythmia	2	599	Relative Risk (Random) 95% CI	Not estimable

08 AMT and RMT compared to control in the prophylaxis of influenza A in the elderly

Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 RMT (proved and clinical infection)	3	191	Relative Risk (Random) 95% CI	0.74 [0.13, 4.07]
02 RMT 200	2	75	Relative Risk (Random) 95% CI	0.44 [0.12, 1.63]
03 RMT 100	2	130	Relative Risk (Random) 95% CI	1.42 [0.10, 21.10]
04 RMT Monto (100 + 200) and Patriarca	2	103	Relative Risk (Random) 95% CI	0.45 [0.14, 1.41]

09 Adverse effects of AMT and RMT compared to control in the elderly

Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Headache	1	198	Relative Risk (Random) 95% CI	0.83 [0.21, 3.38]
02 Stimulation/ insomnia	2	233	Relative Risk (Random) 95% CI	1.61 [0.43, 6.02]
03 Dizziness	1	35	Relative Risk (Random) 95% CI	0.94 [0.15, 5.97]
04 Anxiety	1	35	Relative Risk (Random) 95% CI	2.83 [0.92, 8.74]

01 AMT and RMT compared to control in the treatment of influenza A in children

05 Confusion	2	233	Relative Risk (Random) 95% CI	0.79 [0.40, 1.56]
06 Fatigue	2	233	Relative Risk (Random) 95% CI	0.81 [0.41, 1.60]
07 Nausea	2	233	Relative Risk (Random) 95% CI	1.99 [0.45, 8.75]
08 Depression	2	233	Relative Risk (Random) 95% CI	1.63 [0.53, 4.98]
09 Impaired concentration	1	198	Relative Risk (Random) 95% CI	0.50 [0.10, 2.41]
10 Loss of appetite	2	233	Relative Risk (Random) 95% CI	1.11 [0.56, 2.17]
11 Rash or allergic reaction	1	198	Relative Risk (Random) 95% CI	3.53 [0.18, 67.28]
12 Seizures or clonic twitching	1	198	Relative Risk (Random) 95% CI	2.00 [0.23, 17.54]
13 Dry mouth	1	198	Relative Risk (Random) 95% CI	0.70 [0.23, 2.12]
14 Vomiting	2	233	Relative Risk (Random) 95% CI	0.99 [0.38, 2.60]

10 Use of different doses of AMT and RMT for prophylaxis and treatment of influenza A in the elderly

Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Clinical and laboratorial infection	1	54	Relative Risk (Random) 95% CI	0.93 [0.21, 4.20]

11 Adverse effects related to different doses of AMT and RMT in the elderly

Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Confusion	1	262	Relative Risk (Random) 95% CI	0.83 [0.41, 1.65]
02 Depression	1	262	Relative Risk (Random) 95% CI	0.44 [0.12, 1.65]
03 Impaired concentration	1	262	Relative Risk (Random) 95% CI	0.68 [0.11, 3.98]
04 Insomnia or sleeplessness	1	262	Relative Risk (Random) 95% CI	1.02 [0.26, 3.97]
05 Loss of appetite	1	262	Relative Risk (Random) 95% CI	0.62 [0.27, 1.46]
06 Rash or allergic reaction	1	262	Relative Risk (Random) 95% CI	0.34 [0.04, 3.21]
07 Seizure or clonic twitching	1	262	Relative Risk (Random) 95% CI	0.11 [0.01, 2.07]
08 Dry mouth	1	262	Relative Risk (Random) 95% CI	1.16 [0.43, 3.11]
09 Fatigue and drowsiness	1	262	Relative Risk (Random) 95% CI	1.14 [0.45, 2.87]
10 Headache	1	262	Relative Risk (Random) 95% CI	1.02 [0.30, 3.42]
11 Body weakness or debility	1	262	Relative Risk (Random) 95% CI	0.91 [0.38, 2.18]

12 AMT and RMT compared to other antivirals in the elderly

01 AMT and RMT compared to control in the treatment of influenza A in children

Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 RMT and zanamivir	2	545	Relative Risk (Random) 95% CI	4.63 [1.46, 14.72]

13 Additional comparison: RMT compared to control in the prophylaxis of influenza A in children and the elderly

Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Infection	5	281	Relative Risk (Random) 95% CI	0.49 [0.27, 0.92]

CARÁTULA

Titulo	Amantadina y rimantadina para la gripe A en niños y personas de edad avanzada
Autor(es)	Alves Galvão MG, Rocha Crispino Santos MA, Alves da Cunha AJL
Contribución de los autores	Márcia G Alves Galvão (MG) seleccionó los ensayos, extrajo los datos y fue responsable de los aspectos metodológicos de la revisión. Marilene Augusta Rocha Crispino Santos (MS) seleccionó los ensayos, extrajo los datos, fue responsable de los aspectos metodológicos de la revisión y supervisó el trabajo cotidiano de la revisión. Antonio Ledo Alves da Cunha (AC) fue elegido como mediador para resolver los desacuerdos entre MG y MS acerca de la selección de los ensayos. Supervisó todas las fases del trabajo y aportó su experiencia en el desarrollo de la revisión.
Número de protocolo publicado inicialmente	2000/4
Número de revisión publicada inicialmente	2008/1
Fecha de la modificación más reciente	05 noviembre 2007
Fecha de la modificación SIGNIFICATIVA más reciente	04 noviembre 2007
Cambios más recientes	El autor no facilitó la información
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	26 julio 2007
Fecha de modificación de la sección conclusiones de los autores	El autor no facilitó la información
Dirección de contacto	Prof Antonio Alves da Cunha Instituto de Puericultura e Pediatria Martagao Gesteria - IPPMG Federal University of Rio de Janeiro Av Brig Trompowsky s/n Cidade Universitaria - Ilha do Fundao Rio de Janeiro

21 940 - 590
RJ
BRAZIL
tel: +55 21 2562 6148
antonioledo@yahoo.com.br
fax: +55 21 2590 4640

Número de la Cochrane Library	CD002745
Grupo editorial	Cochrane Acute Respiratory Infections Group
Código del grupo editorial	HM-ARI

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Recursos externos

- No sources of support supplied

Recursos internos

- No sources of support supplied

Traducción realizada por el Centro Cochrane Iberoamericano.

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.