

Tratamiento y profilaxis de influenza estacional en niños

Dra. Leonor Jofré M.

Pediatra Infectóloga.

Laboratorio de Microbiología Clínica. Instituto de Salud Pública de Chile.

Resumen

Influenza es una enfermedad respiratoria que produce una importante morbi-mortalidad. La prevención más importante es la vacuna anti-influenza. El tratamiento debe indicarse en las formas moderadas a graves, en niños con factores de riesgo e inmunosuprimidos. El tratamiento es efectivo si se inicia antes de las 48 horas del comienzo de los síntomas. Los inhibidores de la neuraminidasa como oseltamivir y zanamivir son efectivos e indicados para su uso en influenza en niños. Oseltamivir esta indicado a partir del año de edad y zanamivir en mayores de 7 años como tratamiento y mayores de 5 años como profilaxis. Ambos acortan los días de enfermedad, evitan la diseminación de la enfermedad y disminuyen complicaciones como la neumonía. En influenza B la eficacia es menor. La resistencia a estos agentes es baja.

Palabras Claves: Influenza, tratamiento, profilaxis, oseltamivir, zanamivir, amantadina, resistencia.

INTRODUCCIÓN

Influenza estacional es una enfermedad respiratoria aguda viral, que se presenta todos los años en forma de brotes, con una marcada estacionalidad. Ocasiona morbilidad y mortalidad especialmente en menores de 2 años y mayores de 65 años. La medida de prevención más importante es la vacunación. Los niños que evolucionan con un cuadro de influenza de acuerdo a la presentación clínica, edad y factores de riesgo deben recibir tratamiento antiviral específico.

Se encuentran licenciados dos tipos de antivirales con acción anti-influenza, estos son clasificados de acuerdo a su mecanismo de acción en: inhibidores de la proteína M2 e inhibidores de neuraminidasa (INA)^(1,2).

I. Inhibidores de la proteína M2

Los inhibidores de la proteína M2 son aminas tricíclicas simétricas, que inhiben la replicación de virus influenza a bajas dosis (< 1.0 µg/ml). Su mecanismo de acción es la inhibición del canal iónico de la proteína M2, que impide la liberación del virus al citoplasma con la detención del proceso de replicación. Son activos sólo contra influenza A, no tienen efecto en influenza B porque este subtipo no posee la proteína M2. Los representantes de este grupo son amantadina y rimantadina⁽²⁾.

La amantadina actúa en los subtipos H1N1, H2N2, H3N2 y en el subtipo H5. Se concentra bien en el tracto respiratorio superior, a bajas concentraciones inhibe la función de canal de la proteína M2, con lo que impide el desnudamiento y el ensamblaje viral que sigue a la endocitosis. En el subtipo H7 actúa a nivel del ensamblaje viral⁽³⁾.

Amantadina posee una buena biodisponibilidad oral, con eliminación urinaria. La vida media es de 12-18 horas. Requiere ajuste de dosis en personas ancianas o con insuficiencia renal, para disminuir los efectos adversos. Estimula la liberación de catecolaminas con efectos colaterales en el sistema nervioso central (SNC) como ansiedad, depresión, insomnio, confusión, enlentecimiento y mareos. Presenta además efectos colinérgicos por lo que puede causar sequedad de la boca y midriasis. En altas concentraciones plasmáticas puede inducir alucinaciones y convulsiones^(4,5). En niños es mejor tolerada que en adultos, con efectos adversos en 5% de los casos⁽⁶⁾. Los efectos adversos en un estudio randomizado controlado con placebo en niños con fibrosis quística, se presentaron en 2/64 niños con síntomas de compromiso de SNC como nerviosismo, lo que motivó la suspensión del antiviral⁽⁷⁾.

Amantadina es efectiva en la prevención y tratamiento del virus influenza A. En niños, cuando es usada en forma profiláctica, disminuye en 50% la infección y entre 70-90% la enfermedad. Usada como tratamiento reduce los síntomas, acorta la enfermedad en un día y reduce las complicaciones, siempre y cuando su administración se inicie antes de las 48 horas del comienzo de los síntomas⁽⁸⁾.

El mayor inconveniente del uso de amantadina es la rápida resistencia que genera, que aparece alrededor de 2 a 4 días

Correspondencia: Dra. Leonor Jofré. Pediatra Infectóloga. Laboratorio de Microbiología Clínica. Instituto de Salud Pública de Chile.
Email: leonorjofre@gmail.com

Tabla 1.- Dosis de oseltamivir en tratamiento

Indicación	Dosis	Administración
Niños <2 años	2-4 mg/k/día	c/12 hrs vo por 5 días
< 15 kg	30 mg	c/12 hrs vo por 5 días
15-23 kg	45 mg	c/12 hrs vo por 5 días
24-40 kg	60 mg	c/12 hrs vo por 5 días
> 40 y adultos	75 mg	c/12 hrs vo por 5 días

hrs: horas; vo: vía oral

de iniciada la terapia. En inmunocomprometidos la resistencia se ve con mayor frecuencia por la excreción prolongada del virus⁽⁹⁾. Teóricamente se asume que habría un mayor riesgo de transmisión de cepas resistentes a los contactos, sin embargo no se ha documentado una mayor virulencia de cepas con resistencia a amantadina⁽¹⁰⁾. La resistencia natural es rara y ocurre en menos del 1% de la población general⁽¹¹⁾.

Este antiviral no está indicado actualmente como tratamiento por la Academia Americana de Pediatría por el alto porcentaje de resistencia que genera⁽¹²⁾. Estudios realizados en Asia, EUA y Europa muestran resistencias de hasta 92,4%^(13,14). En Chile los estudios iniciales de susceptibilidad no mostraron resistencia a amantadina, sin embargo en años posteriores se encontró una resistencia de 92,3%^(15,16). La rimantadina tiene una acción similar a la amantadina, con menos efectos adversos. No está indicada para su uso en Pediatría y no se encuentra disponible en el país^(1,2).

2. Inhibidores de neuraminidasa

Los inhibidores de neuraminidasa (INA) son oseltamivir y zanamivir. Ambos actúan uniéndose al sitio activo de la neuraminidasa del virus influenza, bloqueando su actividad. Las partículas virales no pueden ser liberadas de la célula, con lo que se limita la diseminación. Los INA actúan en virus

influenza A y B, pero no en el C ya que no expresa la enzima^(17,18).

La resistencia a estos agentes se ha evaluado in vitro observándose el desarrollo de mutaciones tanto en la hemaglutinina como la neuraminidasa viral. En mutaciones de HA, el cambio ocurre cerca del sitio de unión a los receptores de ácido siálico, debilitando la unión y haciéndola menos dependiente de la acción de NA^(19,20). Las mutaciones de NA afectan directamente la interacción con los inhibidores con disminución de su actividad. La resistencia es baja y, si ocurre, es transitoria y de aparición tardía durante el tratamiento. Puede ser eliminada naturalmente y no hay evidencia de una mayor virulencia de estas cepas en humanos^(21,22). Ambos antivirales son efectivos en el tratamiento de influenza A, con una menor eficacia en influenza B⁽²³⁾.

Oseltamivir

Oseltamivir es un antiviral de uso oral, se encuentra disponible en una presentación en cápsulas de 75 mg y suspensión pediátrica de 12 mg/5 ml. Próximamente se dispondrá de cápsulas de 30 y 45 mg. Es rápidamente absorbido desde el tracto gastrointestinal y metabolizado por esterasas hepáticas a oseltamivir carboxilato, su metabolito activo. Se distribuye en la superficie del epitelio respiratorio, oído medio y senos paranasales⁽²⁴⁾. Oseltamivir y su metabolito activo se encuen-

Tabla 2.- Dosis de oseltamivir en profilaxis

Indicación	Dosis	Administración
Niños <2 años	2-4 mg/k/día	c/24 hrs vo por 10 días
< 15 kg	30 mg	c/24 hrs vo por 10 días
15-23 kg	45 mg	c/24 hrs vo por 10 días
24-40 kg	60 mg	c/24 hrs vo por 10 días
> 40 y adultos	75 mg	c/24 hrs vo por 10 días

hrs: horas; vo: vía oral

tran en la leche materna, pero no alcanzan niveles significativos en los lactantes⁽²⁵⁾.

La vida media de este compuesto es de 6 a 10 horas. La depuración es menor en pacientes con falla renal y debe ajustarse la dosis con clearance < a 30 ml/min. No requiere de ajuste en diálisis y no tiene interferencia con otros medicamentos. Se dosifica en mg/k/ día en 2 dosis, a contar de los 12 años se indica la dosis de adultos^(26,27) (Tablas 1 y 2).

No está indicado su uso en niños menores de 1 año, los estudios preclínicos demostraron neurotoxicidad en ratas recién nacidas. Debe considerarse que en estos estudios se usaron dosis mayores a las establecidas y que el metabolismo de las ratas es diferente al de los humanos. En Japón, donde se trata la mayoría de los casos de influenza, se realizó un seguimiento retrospectivo a 103 niños menores de 1 año, que habían recibido tratamiento con oseltamivir. En este grupo no se demostró encefalopatía ni mortalidad asociada^(28,29).

Los efectos adversos de oseltamivir son dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, insomnio, cefalea, mareos y erupción cutánea. El efecto más frecuente es vómitos reportado en 15% de los tratados vs 9% con placebo, pero en general es bien tolerado⁽³⁰⁾. En Japón se han descrito manifestaciones psiquiátricas en adolescentes como auto injuria y delirio, con una incidencia de 1 en 10.000 - 100.000. No está clara esta asociación, pero se recomienda monitorizar las alteraciones de conducta durante el tratamiento con oseltamivir^(31,32). Oseltamivir es usado en profilaxis y en el tratamiento de influenza A y B en niños^(33,34).

La incidencia de mutantes virales con susceptibilidad disminuida a oseltamivir es bajo en niños, de 4.1%⁽³⁵⁾. En el país se realiza vigilancia de influenza en varios centros centinelas de la Región Metropolitana y provincias, los estudios para la búsqueda de resistencia por secuenciación han sido negativos hasta ahora.

Zanamivir

Es un INA de uso inhalatorio que se administra por medio de un dispositivo denominado *diskhaler*. Es activo contra influenza A y B. Se une en bajo porcentaje a proteínas, tiene una absorción oral de < 2 % y mínima en el tracto respiratorio. Alcanza concentraciones de 13 % en bronquios/pulmón y 77% en el orofarinx. La excreción es urinaria y no requiere de ajuste de dosis en insuficiencia renal ni hepática⁽³⁶⁾. No interactúa con otros medicamentos⁽³⁷⁾.

Presenta pocos efectos adversos que son bien tolerados y tiende a confundirse con el cuadro de influenza, como cefalea, odinofagia, tos y coriza. Puede producir broncoespasmo y disminución de la función pulmonar en pacientes con patología respiratoria, por lo que debe monitorizarse la función pulmonar durante el tratamiento y usar un broncodilatador de acción rápida⁽³⁸⁾. No hay evidencias de resistencia con su uso, salvo en inmunocomprometidos^(39,40). Las dosis usadas en profilaxis y tratamiento se muestran en la tabla 3.

Profilaxis de influenza con INA⁽¹²⁾

El uso de INA en profilaxis está indicado en:

- Pacientes con factores de riesgo con menos de 2 semanas de inmunización
- Pacientes con factores de riesgo no vacunados
- Contactos de niños inmunosuprimidos no vacunados
- Control de brotes

Oseltamivir

Se usa en profilaxis influenza en niños mayores de 1 año, se debe iniciar lo más precoz posible dentro de las 48 horas post exposición y mantener por un período de 10 días. Oseltamivir disminuye en 63% la posibilidad de que familiares y contactos sanos de un caso índice desarrolle influenza⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

Zanamivir

Está indicado en profilaxis en niños mayores de 5 años, se debe iniciar antes de las 48 horas del contacto con el caso índice y mantener por un período de 10 días 44. En brotes comunitarios puede usarse desde el momento en que identifica el caso índice hasta un total de 28 días^(44,45).

El uso profiláctico de zanamivir previene la infección por influenza en 82% de los casos y una enfermedad respiratoria febril en 95%⁽⁴⁶⁾. Si es usado después de las 48 horas no se observa efecto profiláctico⁽⁴⁷⁾.

Tratamiento de influenza con INA⁽¹²⁾

El tratamiento con INA está indicado en:

- Niños sanos con influenza moderada - severa

Tabla 3.- Dosis de zanamivir en profilaxis y tratamiento

Indicación	Dosis	Administración
Profilaxis Mayores de 5 años	10 mg (2 inhalaciones de 5 mg)	Una vez al día por 10 días
Tratamiento Mayores de 7 años	10 mg (2 inhalaciones de 5 mg)	2 veces al día por 5 días

- Infección por influenza en pacientes con factores de riesgo
- Influenza complicada

Oseltamivir

En tratamiento de influenza en niños reduce en forma significativa el tiempo de resolución de enfermedad en aquellos con diagnóstico clínico y con influenza confirmada (entre 10 y 26%). La reducción aumenta de 14 a 28% si se trata de menores de 3 años de edad, comparado a lactantes entre 1 y 2 años⁽⁴⁸⁾. En pacientes con influenza A la disminución es de 34% ($p < 0.0001$) y 8.5% para influenza B ($p = 0.27$)⁽²⁹⁾.

Oseltamivir reduce el tiempo de retorno a las actividades normales en 40% de los casos, y reducción en la duración y severidad de la tos en 42%. En relación a las complicaciones post influenza oseltamivir reduce la incidencia de OMA en 50%, especialmente en niños < 5 años de edad, con un número necesario a tratar (NNT) = 5⁽²⁹⁾. Para obtener resultados significativos oseltamivir debe ser iniciado antes de las 48 horas de iniciada la sintomatología^(36,48). En niños con asma bronquial la reducción en el tiempo de resolución no es estadísticamente significativa (10.4% vs. 8%, $P=0.5420$), sin embargo mejora la función pulmonar (10.8% vs 4.7%; $P= 0.0148$) y disminuye la obstrucción bronquial ocasionada por la infección al séptimo día (68% vs. 51%; $P= 0.031$)⁽⁴⁹⁾. En infección por influenza B oseltamivir es menos efectivo, probablemente por una disminución de la susceptibilidad antiviral, que está relación a una menor edad y estado inmunitario⁽⁵⁰⁾. En pacientes tratados con oseltamivir la curva febril disminuye en forma más lenta, con persistencia de la excreción viral⁽⁵¹⁾.

El uso de oseltamivir en el tratamiento de neumonía por influenza A mejora la eficacia de los antimicrobianos y la resolución de la enfermedad en pacientes con alto riesgo de complicaciones y mortalidad. Se demostró una menor frecuencia de neumonía en niños tratados con oseltamivir 50% comparado a no tratamiento con oseltamivir, el número de hospitalizaciones y uso de antimicrobianos fue además disminuido en forma significativa⁽⁵²⁾. En cuadros graves podría usarse hasta 96 horas de iniciado los síntomas, porque se ha visto que los antivirales producen una inhibición farmacológica de neuraminidasa que mejora la sobrevida en neumonía⁽⁵³⁻⁵⁵⁾. En una reciente revisión de Cochrane se concluye que tanto oseltamivir como zanamivir son efectivos en disminuir la duración de influenza en niños sanos, pero para evaluar la eficacia en niños de alto riesgo aún faltan estudios. Oseltamivir si es efectivo en disminuir la incidencia de complicaciones secundarias⁽³⁴⁾.

Zanamivir

Está indicado su uso en tratamiento en niños > 7 años, iniciándose antes de las 48 horas de comenzado los síntomas. En un estudio realizado en niños de 4-12 años, zanamivir disminuye en 1.25 días los síntomas de influenza comparado

a placebo. La fiebre cae en 1 día, con mejoría del cuadro en 3 días vs placebo, si se inicia a las 30 horas de comienzo de los síntomas. En otros estudios en niños > 12 años con influenza, el uso de zanamivir disminuye los síntomas en 2,5 días⁽⁵⁶⁾.

TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES

Encefalitis necrosante aguda

La encefalitis necrosante aguda (ENA) es la complicación más grave pero menos frecuente de influenza. El tratamiento de esta manifestación es de soporte y requiere de un manejo en unidades de cuidado intensivo^(57,58).

La amantadina ha sido usada en algunos reportes de casos por su buena disponibilidad oral y penetración al líquido cefalorraquídeo (LCR), sin embargo no se han descrito propiedades anti-inflamatorias de este antiviral. Hasta ahora no ha sido posible el aislamiento del virus influenza en LCR por lo que su indicación no tiene una clara justificación⁽⁵⁹⁾. Los últimos casos comunicados en Japón y E.U.A. fueron tratados con oseltamivir, sin poder demostrar la presencia del metabolito activo en LCR después de su administración. En Japón con el uso de corticoides intravenosos e IgG en altas dosis disminuyó la mortalidad de ENA de 30 a 15%^(60,61).

Niños transplantados

Los niños con influenza y trasplante de órganos sólidos tienen un mayor riesgo de complicaciones a corto y largo plazo. Los estudios realizados en pacientes con trasplantes renales, hepáticos y cardíaco, han relacionado la infección con rechazo del injerto, por lo que la prevención y manejo de la infección es muy importante. El uso de vacuna anti-influenza es la mejor medida de prevención⁽⁶²⁾.

El mayor riesgo de complicaciones lo presentan los transplantados cardíacos y de precursores de médula ósea, en la etapa precoz del prendimiento del injerto. En niños con trasplante renal las complicaciones son neumonía y compromiso del SNC, alcanzando una mortalidad de 20%. En transplantados hepáticos se asocia a falla hepática y en pacientes con trasplantes corazón-pulmón neumonía y bronquiolitis obliterante. El virus influenza es capaz de generar mecanismos de rechazo, con la estimulación de IL-1, IL-6, IL-8 y FNT-a⁽⁶³⁾.

Los casos de influenza se deben tratar para disminuir la excreción viral y diseminación de influenza A a otros pacientes de riesgo, disminuir el riesgo de progresión a neumonía y la mortalidad. Los tratamientos pueden prolongarse por un período de 10-14 días. Debe considerarse que puede haber una replicación viral persistente, aparición de resistencia y persistencia de la enfermedad, con recaídas y necesidad de segundos tratamiento y de tratamientos asociados⁽⁶⁴⁾.

En relación a profilaxis hay estudios con el uso de oseltamivir en pacientes oncológicos durante el período de brote con buena tolerancia y eficacia. El uso de bloqueadores de la

proteína M2 e INA en inmunocomprometidos por períodos prolongados, genera aparición de resistencia con consecuencias epidemiológicas aún desconocida^(65,66).

Niños con patologías oncológicas

La infección por virus influenza ocasiona más días de hospitalización, una mayor gravedad, un 35-80% de los casos pueden evolucionar a neumonía. Presentan un riesgo de bacteriemia de un 15% y un retraso de los tratamientos quimioterápicos. Debe hacerse el diagnóstico en forma precoz y controlar hasta su negativización e iniciar el tratamiento con INA lo más pronto posible. En algunos casos es necesario realizar un segundo tratamiento o tratamientos asociados por falta de respuesta. Debe vigilarse la eventual aparición de resistencia con los tratamientos prolongados^(67,68).

Nuevos antivirales con acción anti-influenza

Zanamivir endovenoso

En estudio para el tratamiento de influenza estacional, tiene una vida media de 2 horas por lo que debe usarse 2 veces al día. En desarrollo un estudio comparándolo con oseltamivir oral⁽⁶⁹⁾.

Peramivir

Es un derivado de los ciclopentanos, de uso oral. Su gran ventaja es la prolongada vida media que posee que permite su uso una vez al día. Se encuentra en evaluación una forma endovenosa en influenza complicada comparado con oseltamivir. Es activo contra influenza A y B. Aún no se encuentra licenciado para su uso en humanos. En animales de experimentación reduce los títulos del virus influenza A con efecto similar a oseltamivir, en influenza B es similar a zanamivir y superior a oseltamivir. Tiene acción contra H5N1. Presenta efecto sinérgico con ribavirina. Es una alternativa de uso tanto en profilaxis como tratamiento de influenza^(41,70).

Ribavirina

Es un análogo de nucleósido que actúa inhibiendo la inosina 5' monofosfato deshidrogenada con interferencia en la transcripción y replicación del genoma. Es menos activo contra los virus de influenza que los adamantanos e INA, se ha usado en forma oral, inhalatoria y endovenosa. Esta última presentación lo que favorecería su uso en las formas graves o en asociación con otros antivirales⁽⁶⁹⁾.

Viramidina

Es una prodroga de ribavirina con actividad similar contra virus influenza y H5N1, pero menos tóxica. Se encuentra en estudio en fase 3 como tratamiento de hepatitis C^(69,70).

CONCLUSIONES

La influenza estacional en niños por su alto impacto debe tratarse cuando esté indicado y en forma precoz. Los antivirales del tipo inhibidores de la neuraminidasa disponibles, actúan en forma similar y con igual eficacia. Deben usarse en forma controlada con vigilancia de aparición de resistencia. Los pacientes inmunosuprimidos y con factores de riesgo presentan una mayor morbimortalidad.

REFERENCIAS

- Jofré L, San Martín AM. Guía clínica de influenza estacional. Año 2007. Disponible en www.minsal.cl/juridico/RESOLUCION_424_07.doc. Accedido el 10 de noviembre 2008.
- Jofré L, Perret C, Dabanch J, Abarca K, Olivares R, Luchsinger V y cols. Influenza: reemergencia de una antigua enfermedad y el potencial riesgo de una nueva pandemia. *Rev Chil Infectol* 2005; 22: 75-88.
- Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003; 362: 1733-45.
- Schmidt AL. Antiviral therapy for influenza. A clinical and economic comparative review. *Drugs* 2004; 64: 2031-46.
- Wheeler JG. New modalities for preventing and treating influenza. *Semin Pediatr Infect Dis* 2001; 12: 235-45.
- Englund JA. Antiviral therapy of influenza. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002; 13: 120-8.
- Wright PF, Khaw KT, Oxman MN, Schwachman H. Evaluation of the safety of amantadine HCl and the role of respiratory viral infections in children with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1976; 134: 144-9.
- Monto A. The role of antivirals in the control of influenza. *Vaccine* 2003; 21: 1796-800.
- Baz M, Abed Y, McDonald J, Boivin G. Characterization of multidrug-resistant influenza A/H3N2 viruses shed during 1 year by an immunocompromised child. *Clin Infect Dis*. 2006; 43 :1555-61
- Suzuki H, Saito R, Masuda H, Oshitani H, Saito M, Sato L. Emergence of amantadine resistant influenza A viruses: epidemiological study. *J Infect Chemother* 2003; 9839: 195-200.
- Belshe RB, Burk B, Newman F, Cerruti RL, Sims IS. Resistance of influenza A virus to amantadine and rimantadine: Results of one decade of surveillance. *J Infect Dis* 1989; 159: 430-38.
- Committee on Infectious Diseases. Antiviral therapy and prophylaxis for influenza in children. *Pediatrics* 2007; 119: 852 - 60.
- Saito R, Li D, Suzuki H. Amantadine-resistant influenza A (H3N2) virus in Japan, 2005-2006. *N Engl J Med*. 2007; 356: 312-3.
- Bright RA, Shay DK, Shu B, Cox NJ, Klimov AL. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 influenza season in the United States. *JAMA* 2006; 295: 891-4.
- Fehlmann E, Le Corre N, Abarca A, Godoy P, Montecinos L, Veloz A y cols. Búsqueda de resistencia a amantadina en cepas de virus influenza A aisladas en Santiago de Chile, entre los años 2001 y 2002. *Rev Chil Infect* 2005; 22: 141-146.
- Ferraris M, Godoy P, Rojas A, Marsac D, Le Corre N, Veloz A y cols. Identificación de influenza A resistentes a adamantanos en pacientes ambulatorios y hospitalizados de un hospital universitario en Santiago durante el año 2006. XXIII Congreso Chileno de Infectología año 2006. Libro de Resúmenes pág 50. CO33
- Noyola D. Neuraminidase inhibitors in pediatric patients. *Pediatr Drugs*. 2003; 5: 125-31.
- Bardsley-Elliot A, Noble S. Oseltamivir. *Drugs* 1999; 58: 851-860.
- Hayden FG. Antiviral resistance in influenza viruses- implications for management and pandemic response. *New Engl J Med* 2006; 354: 785-8.
- Ferraris O, Lina B. Mutations of neuraminidase implicated in neuraminidase inhibitors resistance. *J Clin Virol* 2008; 41: 13-9.
- Gubareva L. Molecular mechanisms of influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors. *Virus Res* 2004; 103: 199-203.
- McKimm-Breschkin J L. Resistance of influenza virus to neuraminidase inhibitors: a review. *Antiviral Res* 2000; 47: 1-17.
- Sugaya N, Tamura D, Yamazaki M, Ichikawa M, Kawakami C, Kawaoka Y et al. Comparison of the clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir against influenza virus infection in children. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 33- 45.
- Massarella J, Ward P. Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite RO 64-0802. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 471- 84.
- Wentges-van Holthe N, van Eijkeren M, van der Laan JW. Oseltamivir and breastfeeding. *Int J Infect Dis* 2008; 12: 451.
- Oo C, Hill G, Dorr A, Liu B, Boellner S, Ward P. Pharmacokinetics of anti-influenza prodrug oseltamivir in children aged 1-5 years. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 411-5.
- Whitley RJ, Monto AS. Prevention and treatment of influenza in high-risk groups: children, pregnant women, immunocompromised hosts, and nursing home residents. *J Infect Dis* 2006; 194: S133-8.

28. Okamoto S, Kamiya I, Kishida K, Shimakawa T, Fukui T, Morimoto T. Experience with oseltamivir for infants younger than 1 year old in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 575-6.
29. Whitley RJ, Hayden FG, Reisenger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 127-33.
30. Oxford J. Oseltamivir in the treatment of influenza. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 2493-500.
31. Okumura A, Kubota T, Kato T, Morishima T. Oseltamivir and delirious behavior in children with influenza. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 572.
32. Izumi Y, Tokuda K, O'dell KA, Zorunski CF, Narahashi T. Neuroexcitatory actions of Tamiflu and its carboxylate metabolite. *Neurosci Lett* 2007; 426: 54-8.
33. Welliver R, Monto A S, Carewicz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts randomized controlled trials. *JAMA* 2001, 285: 748-54.
34. Matheson N J, SymmondsAbrahams M, Sheik A, Shepperd S, Harnden A. Neuraminidase inhibitors and treating influenza in children. *Cochrane Database System Rev* 2003; 3. CD002747.
35. Aoki F, Boivin G, Roberts N. Influenza virus susceptibility and resistance to oseltamivir. *Antiviral Res* 2007; 12: 603 -16.
36. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007; 56:1-60.
37. Freund B, Gravenstein S, Elliott M, Miller I. Zanamivir: a review of clinical safety. *Drug Saf* 1999; 21: 267-281.
38. Williamson JC, Pegram PS. Neuraminidase inhibitors in patients with underlying airways disease. *Am J Respir Med* 2002; 1: 85-90.
39. Gubareva LV, Matrosovich MN, Brenner MK, Bethell RC, Webster RG. Evidence for Zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with Influenza B virus. *J Infect Dis* 1998; 178:1257-62.
40. Reece PA. Neuraminidase inhibitor resistance in influenza viruses. *J Med Virol* 2007; 79: 1577-86.
41. Oxford J. Antivirals for the treatment and prevention of epidemic and pandemic influenza. *Influenza and Other Respiratory Virus* 2007; 1: 27-34
42. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TS, Elliott MJ, Hammond JM et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. *N Engl J Med* 2000; 343: 1282-9.
43. Eiland LS, Eiland EH. Zanamivir for the prevention of influenza in adults and children age 5 years and older. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3: 461-465.
44. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285:748 -54.
45. Monto AS, Moulton AB, Sharp SJ. Effect of zanamivir on duration and resolution of influenza symptoms. *Clin Ther* 2000; 22: 1294-1305.
46. Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, Henderson FW, Hammond J, Reilly L et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19: 410-17.
47. Matheson N J, SymmondsAbrahams M, Sheik A, Shepperd S, Harnden A. Neuraminidase inhibitors and treating influenza in children. *Cochrane Database System Rev* 2003; 3. CD002747.
48. Whitley RJ. The role of oseltamivir in the treatment and prevention of influenza in children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2007; 3:755- 67.
49. Johnston SL, Ferrero F, Garcia ML, Dutkowski R. Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza- infected children with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 225-32.
50. Sugaya N, Nitamura K, Yamazaki M, Tamura D, Ichikawa M, Kimura K, et al. Lower clinical effectiveness of oseltamivir against influenza B contrasted with influenza A infection in children. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 197-202.
51. Suzuki E, Ichihara K. The curse of fever following influenza virus infection in children treated with oseltamivir. *J Med Virol* 2008; 80: 1065-71.
52. McCullers JA. Effect of antiviral treatment on the outcome of secondary bacterial pneumonia after influenza. *J Infect Dis* 2004; 190: 519-26.
53. Peltola VT, Murti KG, McCullers JA. Influenza virus neuraminidase contributes to secondary bacterial pneumonia. *J Infect Dis* 2005; 192: 249-57.
54. Barr CE, Schulman K, Iacuzio D, Bradley JS. Effect of oseltamivir on the risk of pneumonia and use of health care services in children with clinically diagnosed influenza. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 523 -31.
55. McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 571-82.
56. Committee on Infectious Diseases. Antiviral therapy and prophylaxis for influenza in children. *Pediatrics* 2007; 119: 852-60.
57. Weitkamp J, Spring M, Brogan T, Moses H, Wright P. Influenza A virus associated acute necrotizing encephalopathy in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 259-63.
58. Szarg M, Robinson J, Chang A, Sinclair D. Influenza B acute necrotizing encephalopathy: a case report and literature review. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 396-7.
59. Geskey JM, Thomas NL. Amantadine penetration into cerebrospinal fluid of a child with influenza A encephalitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 270-2.
60. Grose C. The puzzling picture of acute necrotizing encephalopathy after influenza A and B virus infection in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 253-4.
61. Weitkamp J, Spring M, Brogan T, Moses H, Wright P. Influenza A virus associated acute necrotizing encephalopathy in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 259-63.
62. Vilchez R A, Fung J, Kusne S. The pathogenesis and management of influenza virus infection in organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2002; 4: 177-82.
63. McCullers JA. The clinical need for new antiviral drugs directed against influenza virus. *J Infect Dis* 2006; 193: 751-3.
64. Vu D, Peck AJ, Nichols WG, Varley C, Englund JA, Corey L et al. Safety and tolerability of oseltamivir prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 187-93
65. Tasian SK, Park JR, Martin ET, Englund JA. Influenza-associated morbidity in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 983-7.
66. Chemaly RF, Torres HA, Aguilera EA, Mattiuzzi G, Cabanillas M, Kantarjian H et al. Neuraminidase inhibitors improve outcome of patients with leukemia and influenza: an observational study. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 964-7.
67. Moscona A. Oseltamivir resistant influenza? *Lancet* 2004; 364: 733-734.
68. Beigel J, Bray M. Current and future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza. *Antiviral Research* 2008; 78: 91-102.
69. Calfee LM, Peng AW, Cass LM, Iobo M, Hayden FG. Safety and efficacy of intravenous zanamivir in preventing experimental human influenza A virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1616-20.
70. Reina J. Peramivir. Un nuevo y potente inhibidor de la neuraminidasa para el tratamiento de las infecciones gripales. *Rev Esp Quimioter* 2006; 19: 317-22.