

Seguridad del tratamiento con oseltamivir en pacientes ambulatorios mexicanos con influenza y enfermedad tipo influenza

García Robles, Manuela B.*
Pérez de León, Martha P. **
Rosete Reyes, Alejandra***
González de la Parra, Mario****

Oseltamivir treatment safety in Mexican outpatients with influenza and influenza-like illness

Fecha de aceptación: junio 2020

Resumen

INTRODUCCIÓN. La influenza es una infección viral que afecta las vías respiratorias inferiores, y tiene ciclos anuales. El oseltamivir es uno de los antivirales para influenza en la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) durante una década.

OBJETIVO. Determinar la efectividad del oseltamivir y las características de reacciones adversas en pacientes con influenza o enfermedad tipo influenza.

MÉTODOS. Estudio observacional con pacientes adultos y adolescentes ambulatorios bajo tratamiento con oseltamivir (75 mg cada 12 horas) durante la temporada invernal 2017-2018. Se midieron estado de salud, funcionalidad, calidad de vida, seguridad y satisfacción con la medicación. Los datos fueron recabados mediante cuadernillos y llamadas telefónicas, entregados a la Unidad de Farmacovigilancia.

RESULTADOS. Se incluyó a 98 pacientes, 73.5% mujeres, edad promedio 40 años. La mediana hasta alcanzar mejoría fue de cinco días y para alivio sintomático fue de siete días. La calidad de vida en la dimensión física mejoró al día siete. La satisfacción global con el tratamiento fue en promedio 84.1 y seguridad 94.4. Se detectaron 32 reacciones adversas reportadas y resueltas; predominaron náusea, dispepsia, dolor abdominal y mareo.

CONCLUSIÓN. El oseltamivir es efectivo como tratamiento de la influenza con un alto nivel de satisfacción y presentó algunas reacciones adversas leves.

Palabras clave: *oseltamivir, seguridad, efectividad, influenza, enfermedad tipo influenza.*

Abstract

INTRODUCTION. Influenza is a viral infection that affects the lower respiratory tract, having annual cycles. Oseltamivir has been one of the influenza antivirals on the World Health Organization (WHO) essential drugs list for a decade.

OBJECTIVE. To determine the effectiveness and characteristics of adverse reactions in patients with influenza or influenza-like illness treated with oseltamivir.

METHODS. Observational study with outpatient adult and adolescent patients under treatment with oseltamivir (75 mg every 12 hours), during the 2017-2018 winter season. Health status, functionality, quality of life, safety and satisfaction with medication were measured. The data were collected through booklets and telephone calls, delivered to the pharmacovigilance unit.

RESULTS. 98 patients were included, 73.5% women, mean age 40 years. The median until improvement was five days and for symptomatic relief it was seven days. The quality of life in the physical dimension improved on day seven. Global satisfaction with the treatment, average 84.1 and safety 94.4. 32 reported and resolved adverse reactions were detected, prevailing: nausea, dyspepsia, abdominal pain and dizziness.

CONCLUSION. Oseltamivir is effective as a treatment for influenza with a high level of satisfaction and presented some mild adverse reactions.

Keywords: *oseltamivir, safety, effectiveness, influenza, influenza-like illness.*

*Investigación Clínica, Instituto de Investigaciones Aplicadas a la Neurociencia A.C., Durango, México.

**Hospital Médica Sur, Ciudad de México.

***Laboratorios Liomont, S.A. de C.V., Ciudad de México.

****Biokinetics, S.A. de C.V., Ciudad de México.

Correspondencia: Dr. Mario González de la Parra Biokinetics, S.A. de C.V. Privada Jesús del Monte 77, Col. Cuajimalpa. C.P. 05000, Alcaldía Cuajimalpa, Ciudad de México.

Dirección electrónica: mdelaparra@biokinetics.com.mx

Introducción

La influenza o gripe es una infección viral que se caracteriza por la afección de las vías respiratorias inferiores, expresada por tos y manifestaciones sistémicas como cefalea, mialgias y fiebre. Hay cuatro tipos de virus de la influenza: A, B, C y D, los causantes de las epidemias estacionales en humanos son los virus tipo A y B. La mayoría de los casos son autolimitados y la prevención mediante la vacunación anual contra la influenza se considera una estrategia eficaz, no obstante, el tratamiento antiviral se usa para reducir la sintomatología y prevenir hospitalizaciones en pacientes con enfermedad severa.¹⁻³

Las complicaciones son frecuentes, entre las más severas se incluyen encefalitis, mielitis, miocarditis, coagulación intravascular y choque séptico. Las tasas más altas de enfermedad grave, complicaciones y mortalidad se presentan en grupos de alto riesgo que incluyen a las pacientes embarazadas, los niños (especialmente los menores de 59 meses), los ancianos, los pacientes con enfermedades crónicas o inmunosupresión. En general, las infecciones respiratorias agudas influyen severamente en la morbilidad y mortalidad durante el invierno, en este contexto la influenza desempeña un papel central.^{1,2}

La influenza mantiene en alerta a los sistemas de salud, ya que el virus se propaga rápido en todo el mundo mediante brotes estacionales durante el otoño y el invierno. A partir del comportamiento atípico de la pandemia en 2009 con A(H1N1), en la población mexicana se observó un comportamiento bianual con predominio del subtipo A(H1N1)pdm09 en las temporadas que iniciaron en los otoños de 2011, 2013 y 2015, mientras que el subtipo A(H3N2) predominó en 2010, 2012 y 2014.⁴ Este patrón cambió y el subtipo A(H3N2) se presentó en 60% de los casos de la temporada 2017-2018, mientras que el predominio de A(H1N1)pdm09 se dio en las temporadas 2016-2017 y 2018-2019, con 48 y 67% de los casos, respectivamente.⁵

Se dispone de dos clases de fármacos antivirales para el tratamiento de la influenza, en un grupo, los adamantanos o bloqueadores de los canales de protones M2, amantadina y rimantadina han reportado resistencia del virus que limita la efectividad del tratamiento; en otro grupo, los inhibidores de neuraminidasa, oseltamivir, zanamivir, peramivir y laninamivir reducen los síntomas y previenen las complicaciones en pacientes con riesgos asociados, actualmente los dos primeros son la base del tratamiento de la esta enfermedad. La resistencia a los adamantanos de la influenza A aumentó a nivel mundial en 2003, y desde entonces se ha hecho universal para los subtipos A(H1N1) y A(H3N2). El oseltamivir llegó a ser recomendado como quimioprofilaxis antiviral por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la pandemia de 2009 de influenza H1N1, actualmente es aprobado por la Food and Drug Administration (FDA).⁶⁻⁸

El fosfato de oseltamivir es el profármaco del carboxilato de oseltamivir, inhibidor selectivo de las neuraminidasas del virus de influenza A y B, reduce su habilidad para penetrar la mucosa e inhabilita la salida del virus de las células infectadas, como resultado se disminuye la replicación y la patogenicidad viral.^{9,9} Hasta mayo de 2019, en la más reciente temporada de influenza 2018-2019 en México, no se identificaron resistencias virales al oseltamivir.⁵

El oseltamivir se usa en todo el mundo, ha demostrado ser efectivo en la prevención de influenza a nivel del individuo y del hogar;¹⁰ la OMS recomienda este medicamento como tratamiento de primera línea para la influenza en grupos de alto riesgo de enfermedad grave o complicaciones, que incluyen a las embarazadas, los menores de 59 meses, los ancianos, los pacientes con enfermedades crónicas o inmunosupresión, así como los profesionales sanitarios expuestos a los pacientes;² además, el oseltamivir ha sido elegido como comparador activo para demostrar no inferioridad del tratamiento a base de la mezcla de anticuerpos policlonales en pacientes con influenza estacional.¹¹

Cabe mencionar que una década después de la pandemia en 2009, la relevancia del oseltamivir se discute como terapia complementaria de la influenza y su eficacia ha sido cuestionada;^{6,12} De acuerdo con el metaanálisis Cochrane de Jefferson y colaboradores, se ha probado que el tiempo de alivio de los síntomas de influenza se hace más corto, pero los datos disponibles no son concluyente acerca de la disminución de complicaciones de la influenza, como la neumonía, pues estudios previos carecían de definición diagnóstica. Por otro lado, la alta biodisponibilidad de oseltamivir incrementa el riesgo de eventos de náusea y vómitos, pero esta propiedad mejora la eficacia al proveer el efecto rápido observado con este antiviral.⁹ El oseltamivir es el único medicamento presente en la lista de la OMS de Medicamentos Esenciales, y se recomienda que se administre en las primeras 48 horas del inicio de los síntomas.^{6,10,13}

De acuerdo con revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios observacionales sobre los antivirales utilizados en el tratamiento de la influenza, sobresale la necesidad de aportar información sobre poblaciones especiales, entornos no controlados de atención médica o acerca de reacciones adversas raras o de baja frecuencia.³

La escasa participación de los médicos en la farmacovigilancia o la limitada notificación de reacciones adversas por parte de los pacientes dan como resultado una baja frecuencia de notificaciones de reacciones adversas, por lo que es importante la generación de información de seguridad en la población mexicana que de forma habitual utiliza el medicamento, integrada al seguimiento de la efectividad, la satisfacción con el uso del fármaco y la medición del efecto en su calidad de vida mediante escalas¹⁴⁻¹⁶ validadas en idioma español. El objetivo primario del presente trabajo fue determinar la frecuencia y características de las reacciones adversas esperadas en pacientes con influenza o enfermedad tipo influenza que recibieran tratamiento con oseltamivir en condiciones no controladas.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional en pacientes ambulatorios que acudieron a la consulta médica de especialidad (otorrinolaringología) o medicina general en la Ciudad de México, Durango, Estado de México, San Luis Potosí, Nuevo León, Jalisco y Guanajuato durante la temporada invernal 2017-2018 para evaluar su evolución con el uso de oseltamivir en cápsulas de 75 mg (Seltaferon® Laboratorios Liomont S.A. de C.V.), administrado cada 12 horas vía oral

durante cinco días, en pacientes adultos y adolescentes con edad mayor a 12 años. El estudio y todos los documentos entregados o aplicados a los pacientes fueron presentados y autorizados por Comités de Investigación y de Ética en Investigación registrados y autorizados ante la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) y la Comisión Nacional de Bioética (Conbioética).

Los casos fueron colectados a través de los médicos participantes cuando diagnosticaron influenza o enfermedad tipo influenza (presunción clínica sin prueba confirmatoria), y si el médico decidía prescribir oseltamivir, se invitaba al paciente (o padres/tutores) a ser incluido en el estudio. Tras explicarles el alcance de su participación, en caso de tener su aceptación, se firmó el consentimiento informado y asentimiento (adolescentes de 12 a 17 años). Se procedió a llenar los cuestionarios del día cero y se inició medicación. El paciente llenó los cuestionarios en casa diariamente y recibió llamadas telefónicas de seguimiento en los días tres o cuatro y en los días siete u ocho, según fuera conveniente para el paciente o al final del periodo de tratamiento para evaluar la presencia de eventos adversos y reacciones adversas. Al final del seguimiento, el paciente entregó al médico los cuestionarios llenados o los envió como documento electrónico. Para el análisis de los datos de seguridad y notificación de reacciones adversas, la información fue enviada a la Unidad de Farmacovigilancia de Laboratorios Liomont, S.A. de C.V. El uso de terapia previa o concomitante se registró en condiciones no controladas.

La medición de los síntomas de la enfermedad y la evolución clínica se realizaron con el instrumento Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS) en su versión corta¹⁴ en español, con la inclusión de tres síntomas relacionados con influenza (cefalea, dolor general y fiebre) que complementan la versión WURSS-24, llenada por los pacientes diariamente desde la consulta médica (día cero) al día siete de seguimiento. El análisis de varianza de medidas repetidas se empleó para el análisis de las puntuaciones globales del cuestionario WURSS-24. El análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier se usó para estimar los tiempos hasta alcanzar la mejoría clínica y el alivio sintomático.

El estado de salud física, mental y social se midió con el instrumento Short Form-12 (SF-12),¹⁶ versión validada en español, llenada por los pacientes en el día cero y en el día siete para evaluar el cambio antes y después del tratamiento. La comparación entre puntuaciones iniciales y finales se realizó con prueba t pareada.

La experiencia del paciente y la satisfacción con la medicación fue evaluada con el instrumento Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM),¹⁵ versión 1.4 en español, en el día siete de seguimiento.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa Stata[®] versión 15 (StataCorp, Texas, Estados Unidos); el programa NCSS[®] 11 (NCSS, LLC, Kaysville, Utah, Estados Unidos) se usó para el cálculo de áreas bajo la curva por el método de trapecoides y para el análisis de varianza de medidas repetidas; el programa SPSS[®] 22 (IBM, Nueva York, Estados Unidos) se utilizó para calcular las puntuaciones de dos dimensiones del cuestionario SF-12.

Resultados

Se estudió a 98 pacientes, la mayoría del sexo femenino (72 pacientes, 73.5%). La edad promedio fue de 40 años (intervalo 13 a 76 años). Los lugares de residencia más frecuentes fueron la Ciudad de México (60.4%) y el estado de Durango (25%). Los niveles de educación más comunes fueron licenciatura (54.7%) y bachillerato (17.9%). La presencia de fiebre se reportó en 64.2% de los pacientes; la temperatura registrada en 58 pacientes osciló entre 36.5 y 40.2 °C. Se informó alguna enfermedad adicional en 25% de los pacientes y la hipertensión arterial fue la más frecuente (nueve casos), diabetes mellitus (dos casos), el resto de las condiciones reportadas fueron heterogéneas y afectaron un solo caso cada una (cuadro 1).

Cuadro 1.
Datos obtenidos al inicio del estudio

Característica	Resultado
Sexo, n (%)	
Masculino	26 (26.5)
Femenino	72 (73.5)
Edad (años)	40 ± 14
Fiebre, n (%)	61 (64.2)
Temperatura, °C	38.5 ± 0.8
Lugar de residencia, n (%)*	
Ciudad de México	58 (60.4%)
Durango	24 (25.0%)
Otros estados	14 (14.6%)
Nivel de educación, n (%)**	
Licenciatura	52 (54.7)
Bachillerato	(17.9)
Otros niveles	26 (27.4)

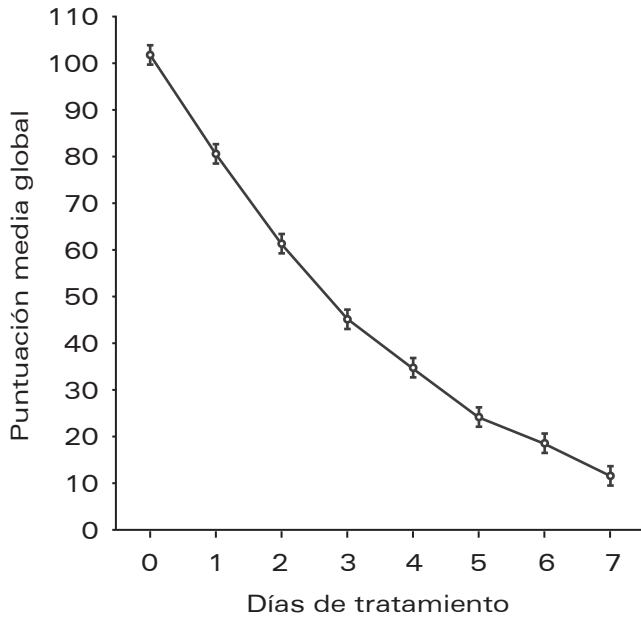
Datos de variables cuantitativas expresados en media y desviación estándar

* Sin dato de residencia en dos pacientes

** Sin dato de nivel de educación en tres pacientes

El análisis de varianza de medidas repetidas para las puntuaciones globales del cuestionario WURSS-24 mostró que el efecto del tiempo de tratamiento sobre las puntuaciones globales diarias fue significativo ($p < 0.0001$), indicando mejoría global durante los siete días de tratamiento (gráfica 1).

Gráfica 1.
Perfil de puntuaciones medias globales del cuestionario WURSS-24, la disminución de síntomas es consistente en siete días ($p < 0.0001$)



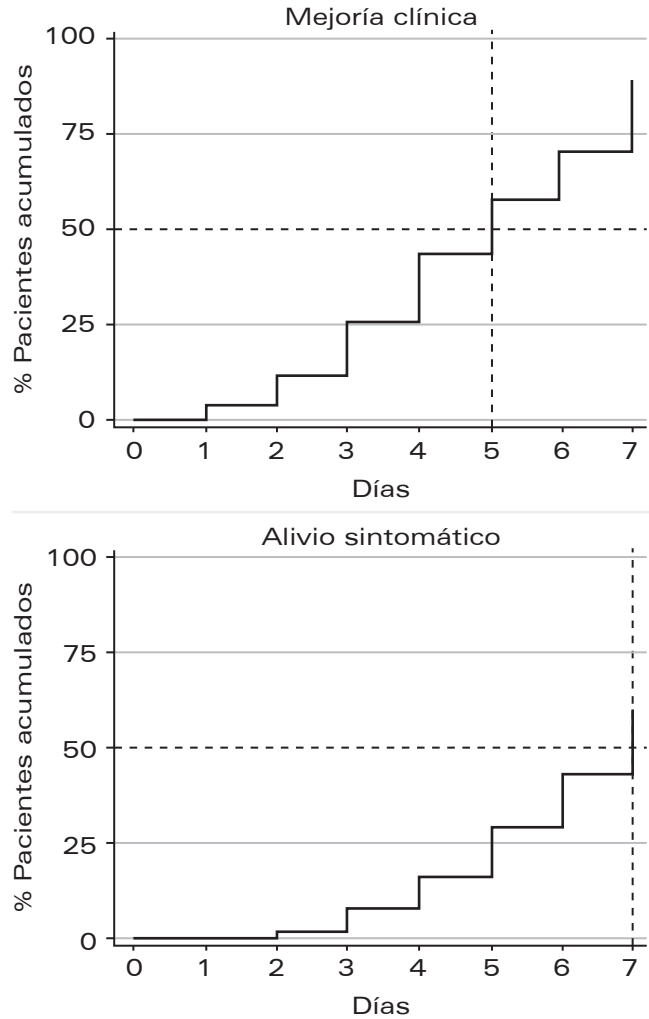
El área bajo la curva (ABC) de las preguntas individuales de WURSS-24 agrupadas según las dos dimensiones del cuestionario (intensidad de la enfermedad y funcionalidad) mostró que los síntomas que más afectaron a los pacientes fueron: cansancio, tos, congestión nasal, rinorrea, dolor de cuerpo y cefalea; mientras que las funciones más afectadas fueron: trabajar fuera del hogar, realizar las actividades diarias y dormir bien. La presencia de fiebre fue la que menos afectó a los pacientes.

La mejoría clínica y el alivio sintomático, de acuerdo con la pregunta del cuestionario WURSS-24 "¿Cuán enfermo(a) se siente hoy?", mediante el análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier, mostró que 50% de los pacientes alcanzaron la mejoría clínica al quinto día de tratamiento (mediana cinco días, cuatro-seis días IC 95%), y el alivio sintomático global se dio hasta el séptimo día (mediana siete días, seis-siete días IC 95%, gráfica 2).

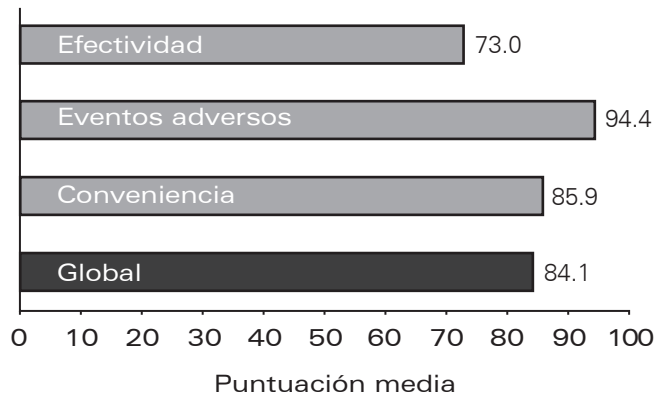
La percepción de calidad de vida se evaluó mediante el cuestionario SF-12, el cual mostró un incremento significativo entre la evaluación inicial (día cero) y la final (día siete) en las puntuaciones de la dimensión física (32.8 ± 8.6 vs. 41.6 ± 6.9 , $p < 0.0001$), y un cambio leve en las puntuaciones de la dimensión mental (43.3 ± 12.0 vs. 44.1 ± 11.5 , $p = 0.4929$).

La satisfacción con el tratamiento evaluada mediante TSQM, cuya dimensión de eventos adversos mostró el mayor promedio de puntuación de 94.4 (91.6-97.3 IC 95%), significó que los pacientes se sintieron satisfechos con la seguridad del tratamiento; conveniencia 85.9 (82.6-89.3 IC 95%); la efectividad correspondió al menor promedio de puntuación de 73.0 (67.5-78.5 IC 95%), lo que sugiere una expectativa mayor de los pacientes en esta dimensión; finalmente, la satisfacción global fue de 84.1 (80.2-88.0 IC 95%, gráfica 3).

Gráfica 2.
Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mejoría clínica (izq.) y para alivio sintomático (der.), de acuerdo con WURSS-24



Gráfica 3.
Puntuaciones del cuestionario TSQM de cada dimensión y de la evaluación global de satisfacción con la medicación



Los eventos adversos (EA) se presentaron en 21 pacientes (21.4%) con un total de 57 eventos, encabezados por los trastornos gastrointestinales: náusea (n = 11), dolor abdominal (n = 8) y dispepsia (n = 7); seguidos de trastornos del sistema nervioso como cefalea (n = 5), mareo o vértigo (n = 4); también se reportaron casos de fatiga, diarrea, vómito (n = 3, cada uno) y 13 eventos diversos (trastornos musculares, respiratorios y generales).

La intensidad de los EA se informó en 50/57 de los eventos, la mayoría fueron leves (n = 20, 40%), 18 intensos (36%) y 12 moderados (24%). Los EA intensos más frecuentes fueron náuseas, dispepsia y fatiga. La causalidad para los 57 eventos se clasificó como dudosa (n = 29, 50.9%) o posible (n = 27, 47.4%) y un evento inclasificable (1.7%); ningún EA se clasificó con causa probable o de certeza.

Las reacciones adversas (RA) identificadas y reportadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia fueron 32/57 (56.1%), encabezadas por náusea (n = 8), dispepsia (n = 6), dolor abdominal (n = 6) y mareo o vértigo (n = 4). La causalidad se informó como dudosa (n = 12) o posible (n = 20). La intensidad de las RA fue leve (n = 12), moderada (n = 10) e intensa (n = 8). Las RA de nivel intenso fueron dispepsia (cuatro de seis), náusea (tres de ocho) y dolor abdominal (uno de seis).

Discusión

Múltiples estudios previos confirman que, como terapia profiláctica, el consumo de oseltamivir desde las primeras señales clínicas reduce el riesgo de desarrollar influenza sintomática.^{6,8,10,13}

El tiempo hasta el alivio de síntomas en adultos se publicó en un metaanálisis de 2 208 pacientes con la comparación entre el oseltamivir y el placebo, los promedios de tiempo de alivio de síntomas con oseltamivir se han reportado en el rango de 102.4 a 193.7 horas (4.3 a 8.1 días), y se encontró que es más rápido que el grupo placebo de varios estudios clínicos con una diferencia de promedios de -16.76 horas (-25.10 a -8.42 IC 95%, p < 0.0001).⁸ En nuestro trabajo, la evaluación con WURSS-24 reportó que la mediana de tiempo hasta el alivio sintomático se alcanzó en el día siete, por lo que concordamos con el margen previamente publicado por la literatura.

Los síntomas que más afectaron a los pacientes durante el tratamiento con oseltamivir se determinaron por las respuestas a la dimensión correspondiente de WURSS-24,¹⁴ el análisis de ABC colocó a "sentirse cansado", "tos" y "nariz tapada" en los primeros tres lugares, sin embargo, consideramos que otros síntomas guardan relación relevante con la influenza, éstos son "dolor de cuerpo", "dolor de cabeza" y "fiebre", elementos que en conjunto se agregan a "sentirse cansado" y resultan en ataque al estado general, característico de la influenza y de la enfermedad tipo influenza.¹⁷ En este contexto, el tratamiento con oseltamivir, junto con los cuidados generales, mostró que los pacientes percibieron los síntomas en un nivel de afectación más bajo, hasta el quinto y sexto lugar para ambos "dolores", y hasta el último lugar de todos, la "fiebre". El peso relativo de los síntomas

afecta la funcionalidad y calidad de vida y se vincula con la percepción global de mejoría como marcador de efectividad de la terapia, medida con los resultados reportados por los pacientes (*patient-reported outcomes*).^{14,18}

Los catorce cuestionamientos de TSQM¹⁵ definieron la satisfacción que tuvieron los pacientes con el tratamiento; enfatizamos que el interés central de la presente publicación fue el aspecto de seguridad de la medicación antiviral con oseltamivir y demostramos que la puntuación más alta correspondió a la dimensión de eventos adversos que está íntimamente vinculada con la seguridad percibida, esta evaluación subjetiva de satisfacción se presentó de modo paralelo con la frecuencia, intensidad o causalidad de los EA evaluados objetivamente por la Unidad de Farmacovigilancia. En contraparte, la satisfacción con la efectividad mostró la puntuación más baja de las tres dimensiones de TSQM, probablemente relacionada con la concurrencia de los síntomas predominantes que detectó el WURSS-24, hasta el día cinco o siete, cuando se alcanzó la mejoría o alivio sintomático. La medicación concomitante y las medidas generales también juegan un papel relevante en la efectividad percibida de la terapia, cuya ausencia de registro representa una limitación en nuestro estudio. No es posible determinar en qué medida dichos factores afectaron la satisfacción del paciente. La evaluación global de satisfacción por el tratamiento se reportó por encima de 80%, un nivel considerado alto para una medicación oral administrada en un periodo relativamente breve con síntomas de enfermedad de grado moderado a severo.¹⁵ Se ha reportado que la neumonía como complicación de la influenza se reduce significativamente con el oseltamivir (RR 0.55, 0.33-0.90 IC 95%).⁸ En nuestro estudio no se presentó ningún caso.

Encontramos cinco casos de cefalea como EA y sólo uno de ellos se consideró RA relacionada con el tratamiento. La cefalea es un síntoma cuyo riesgo se incrementa de modo esperado con la administración profiláctica de oseltamivir (RR 1.18, 1.05-1.33 IC 95%).⁸ También se ha reportado que los eventos adversos psiquiátricos aumentan en los periodos de inicio y de retiro de la profilaxis con oseltamivir (RR 1.80, 1.05-3.08 IC 95%), asociación confirmada en estudios recientes con adultos y adolescentes (OR 3.46, 1.28-9.32 IC 95%),^{8,20} no obstante, en los pacientes incluidos en nuestro estudio sólo un caso de ansiedad se consideró RA esperada.

Se sabe que el tratamiento con oseltamivir incrementa el riesgo de náuseas (RR 1.57, 1.14-2.15 IC 95%) y vómitos (RR 2.43, 1.75-3.38 IC 95%);⁸ las náuseas contaron como el EA y la RA más frecuente en nuestros pacientes, y sólo dos casos de vómito se consideraron como RA, con causalidad dudosa en uno y posible en el otro.

Cabe mencionar que todos los EA y RA reportados por los pacientes se resolvieron durante el periodo de observación del estudio, y los EA se consideraron con causalidad dudosa o posible, ninguno se consideró con causalidad probable ni probada (cierta).

En conclusión, el oseltamivir es efectivo como tratamiento antiviral de la influenza y de la enfermedad tipo influenza, presenta reacciones adversas esperadas, predominantemente gastrointestinales de naturaleza autolimitada, y demostró un alto nivel de satisfacción general y en seguridad en los pacientes tratados.

Agradecimientos

Este estudio fue financiado por Laboratorios Liomont S.A. de C.V. Agradecemos la colaboración desinteresada de todos los médicos, y al doctor Omar Jacques-Camarena por sus aportaciones para este manuscrito.

Conflictos de interés

La doctora Alejandra Rosete-Reyes es empleada de Laboratorios Liomont, Ciudad de México, el resto de los autores declaran que no existen conflictos de interés que competan al presente estudio.

Referencias

1. Raus, K., Pleschka, S., Klein, P., Schoop, R. y Fisher, P., "Effect of an echinacea-based hot drink *versus* oseltamivir in influenza treatment: a randomized, double-blind, double-dummy, multicenter, noninferiority clinical trial", *Curr Ther Res Clin Exp*, 2015, 77: 66-72.
2. OMS, Centro de prensa, "Gripe (estacional)", Organización Mundial de la Salud, Notas descriptivas, 10 de septiembre de 2019. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)/](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
3. Hsu, J., Santesso, N., Mustafa, R., Brozek, J., Chen, Y.L., Hopkins, J.P. *et al.*, "Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies", *Ann Intern Med*, 2012, 156 (7): 512-524.
4. Ruiz-Matus, C., Kuri-Morales, P. y Narro-Robles, J., "Comportamiento de las temporadas de influenza en México de 2010 a 2016, análisis y prospectiva", *Gac Med Mex*, 2017, 153: 205-213.
5. Sinave, "Información relevante de influenza. Informe semanal de la temporada de influenza estacional 2018-2019/Semana 20", Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Dirección General de Epidemiología, México, 2019.
6. WHO, *The selection and use of essential medicines. Report of the 21th WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th WHO Model List of Essential Medicines for Children)*, unedited version, Ginebra, World Health Organization, 2017.
7. Nicholson, E.G. y Muñoz, F.M., "A review of therapeutics in clinical development for respiratory syncytial virus and influenza in children", *Clin Ther*, 2018, 40 (8): 1268-1281.
8. Jefferson, T., Jones, M.A., Doshi, P., Del Mar, C.B., Hama, R., Thompson, M.J., *et al.*, "Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children", *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 4: Cd008965.
9. Bardsley-Elliot, A. y Noble, S., "Oseltamivir", *Drugs*, 1999, 58 (5): 851-860; discussion: 61-62.
10. Rafalsky, V., Averyanov, A., Bart, B., Minina, E., Putilovskiy, M., Andrianova, E. *et al.*, "Efficacy and safety of ergoferon *versus* oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial", *Int J Infect Dis*, 2016, 51: 47-55.
11. Davidson, S., "Treating influenza infection, from now and into the future", *Front Immunol*, 2018, 9: 1946.
12. WHO, *Executive summary. The Selection and Use of Essential Medicines 2019. Report of the 22nd WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, 1-5 April 2019*, Ginebra, World Health Organization, 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
13. WHO, *World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21th List, 2019*, Ginebra, World Health Organization, 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
14. Barrett, B., Brown, R.L., Mundt, M.P., Thomas, G.R., Barlow, S.K., Highstrom, A.D. *et al.*, "Validation of a short form Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS-21)", *Health Qual Life Outcomes*, 2009, 7: 76.
15. Atkinson, M.J., Sinha, A., Hass, S.L., Colman, S.S., Kumar, R.N., Brod, M. *et al.*, "Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease", *Health Qual Life Outcomes*, 2004, 2: 12.
16. Gandek, B., Ware, J.E., Aaronson, N.K., Apolone, G., Bjorner, J.B., Brazier, J.E. *et al.*, "Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 health survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment", *J Clin Epidemiol*, 1998, 51 (11): 1171-1178.
17. Muñoz-Cortés, G., García-Zavala, G.U. y Estrada-Andrade, M.E., "Enfermedad tipo influenza. Experiencia terapéutica en medicina familiar", *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2013, 51 (4): 444-449.
18. Deshpande, P.R., Rajan, S., Sudeepthi, B.L. y Abdul Nazir, C.P., "Patient-reported outcomes: a new era in clinical research", *Perspect Clin Res*, 2011, 2 (4): 137-144.
19. Regnault, A., Balp, M.M., Kulich, K. y Viala-Danten, M., "Validation of the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication in patients with cystic fibrosis", *J Cyst Fibros*, 2012, 11 (6): 494-501.
20. Jones, M., Tett, S.E. y Del Mar, C., "Psychiatric adverse events in oseltamivir prophylaxis trials: novel comparative analysis using data obtained from clinical study reports", *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2018, 27 (11): 1217-1222.