

**Fundación Femeba
(Personería Jurídica Res n° 2841/97)
GAPURMED Región Provincia de Buenos Aires**

Oseltamivir y zanamivir en el tratamiento de la gripe A (H1N1)

Recordemos que el virus de la influenza posee la capacidad de replicarse en las células epiteliales, ciliadas del tracto respiratorio. Como otros virus respiratorios, ellos destruyen células epiteliales iniciando una lesión que alcanza las capas de la mucosa, a medida que avanza el proceso de invasión, se van lesionando más y más células epiteliales, extendiéndose la lesión dado que estas liberan mayor cantidad de virus.

El aumento del número de partículas virales, produce inicialmente activación ciliar, facilitando la distribución viral, ayudada por la acción de la neuraminidasa. Al mismo tiempo la producción de secreciones se vuelve más profusa, anulándose la acción ciliar, con gran destrucción de células epiteliales. Como resultado en toda la vía aérea se acumula una gran cantidad de exudado constituido por células inflamatorias y tejido epitelial necrótico, propicio para la infección bacteriana secundariamente. ¹

La muerte del enfermo puede ocurrir por : 1-insuficiencia respiratoria por infección viral, 2- infección bacteriana secundaria ó 3- bloqueo de las vías aéreas; en todos estos casos existe hipoxia, que conduce a la acidosis y acumulación de exudado en la vía aérea, empeorando rápidamente la situación. En la infección viral se puede destruir el parénquima pulmonar y el epitelio alveolar, raro de observar en la infección bacteriana. La infección secundaria puede estar dada por sobreinfección por neumococo, hemofilus influenza y/o estafilococo aureus, como agentes más frecuentes. El bloqueo de la vía aérea es más grave en niños, especialmente en recién nacidos, ya que su vía aérea es pequeña en diámetro y poca capacidad física elástica para mantener el reflejo de toser y vencer el bloqueo. En general este estado está en relación a la magnitud de la invasión y producción de secreciones. ²

Tratamiento

La mayoría de las gripes A y B son autolimitadas, y se resuelven en un par de semanas, con reposo y abundante líquido. En un porcentaje pueden complicarse como en la gripe estacional o ser

potencialmente fatal como en la gripe aviar A (H5N1) y en menor grado en la gripe A (H1N1) de reciente aparición. (ver Folia Doc Supl. Especial 30/6/09) <http://www.femeba.org.ar/index.php?op=4>

Fármacos antivirales

Dos grupos específicos de medicamentos han demostrado cierto grado de eficacia: a- los inhibidores de proteína M-2 y b- los inhibidores de neuraminidasa. (3,4,5,6)

Recordemos que el virus de la influenza, para su reproducción y futura invasión, necesita del sistema RNA del huésped, por lo tanto inicialmente debe ingresar a la célula (célula epitelial de vías aéreas). Para invadir la célula huésped utiliza la hemaglutinina (Ho) que le sirve de anclaje en la membrana celular del huésped, con interacción al ácido acetilneuramínico (también llamado ácido siálico) funcionando como receptor, después de un cambio conformacional y la formación de dos cadenas polipeptídicas a partir de Ho para formar H1 y H2 unidas por un puente disulfuro iniciando así la endocitosis. El virus en el interior celular se desprende de su envoltura proteica, a fin de que las proteínas de cobertura o nucleoproteína (matriz proteicas M1 y M2) libere el RNA viral, permitiendo su replicación, este proceso se realiza a un pH ácido 5-6 con cambios conformacionales que activan el "complejo de replicación". La liberación del RNA viral en el citosol es favorecida por el flujo de protones a través de canales formados por la proteína M2. El núcleo se dirige al núcleo celular donde la transcripción y replicación viral tiene lugar, el complejo viral nuevo es transportado fuera del núcleo celular del huésped, donde la proteína nuevamente se reconstituyen por procesos de glicosilación, polimerización y acetilación, conformando la nueva envoltura con estructuración de la hemaglutinina y neuraminidasa, la proteína M1 es la responsable de la iniciación de este proceso. (Ver figura 1). Cada ciclo dura entre 6 y 7 horas.

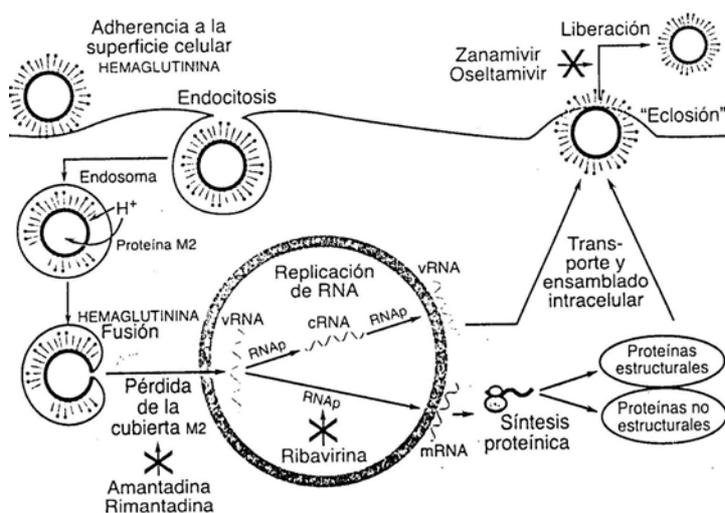


Figura 1: Ciclos de replicación de virus de la influenza, ejemplo de virus de RNA y supuestos sitios en que actúan los medicamentos antivirales. La célula de mamífero que se ilustra es una célula epitelial de vías respiratorias. La proteína M2 del virus de la influenza permite la penetración de iones de hidrógeno en el interior del virión, lo cual a su vez hace que se disocien los segmentos de RNP y se liberen en el citoplasma (pérdida de la envoltura). La síntesis de mRNA del virus de la influenza necesita un cebador proveniente del mRNA y que es utilizado por el complejo RNAP vírico. El inhibidor de neuraminidasa, zanamivir y oseltamivir bloque específicamente la liberación de los virus hijos. Las proteínas de los virus se indican en mayúsculas pequeñas.

Antiviricos) FG Hayden. Cap 49. Goodman y Gilman. 11 Ed. Mc Gow Hill, 2006

El nuevo virus se mueve a la zona apical celular con sus nuevos segmentos de RNA. La neuraminidasa destruye los receptores de ácido siálico existentes sobre la membrana, impidiendo la agregación y

favoreciendo su liberación y dispersión en la vía aérea, y en condiciones de reproducir el ciclo en otra célula epitelial. En cada proceso, con la liberación de un nuevo virus, se produce la muerte de la célula huésped.

Inhibidores M2

Existen dos compuestos en esta categoría: amantadina y rimantadina, fueron aprobados para profilaxis y tratamiento de la gripe estacional. Su mecanismo de acción es impedir el desprendimiento de su proteína de cobertura, inhibiendo a la proteína M2, formadora de los poros de flujo de protones, y la no acidificación del medio, necesarios para la liberación del RNA viral. (Ver figura). La amantadina se administra por vía oral y se elimina por filtración glomerular sin cambios metabólicos. El 75% de rimantadina es metabolizada en hígado y el 25% excretada por riñón sin cambios. Se ha desarrollado alta resistencia a estos medicamentos para la gripe A estacional, por lo cual **no se recomienda más su uso.**

Inhibidores de neuraminidasa

Recordemos que la neuraminidasa facilita el desprendimiento del virus de la célula huésped, luego del proceso de reproducción, favoreciendo su posterior movilización por la vía aérea.

Por lo tanto los inhibidores de la neuraminidasa: oseltamivir y zanamivir, son herramientas de incalculable valor en defensa de la difusión de la enfermedad contrarrestando epidemias o pandemias. De allí la importancia de administrarlo durante las primeras 48 horas de iniciados los síntomas.

El oseltamivir y el zanamivir mimetizan el substrato natural de la neuraminidasa. Ambos inhibidores parece que interactúan en forma distinta. La neuraminidasa cambia su centro activo al recibir al oseltamivir, no siendo así (sin cambios) cuando interactúa con el zanamivir. Cualquier mutación que impida dichos cambios produce resistencia al oseltamivir, fenómeno que no tiene lugar con el zanamivir.

Cual sería el mecanismo de producción de resistencia al oseltamivir y zanamivir?

Mutaciones antigénicas

Una vez cada 10.000 nucleótidos, la RNA-polimerasa comete un error en la inserción de un nucleótido, esto produce que cada nuevo virus formado porte al menos una mutación. Estas mutaciones son las causantes de las variaciones antigénicas de los virus y la falta de reconocimiento inmunológico.

La estructura química y las posibles reorientaciones de aminoácidos podría permitir ciertas mutaciones que conduzcan a la resistencia al medicamento, especialmente con oseltamivir. . En contraste, la unión del zanamivir no requiere ninguna reorientación de aminoácidos, de tal manera que las mutaciones que puedan realizarse a este nivel permiten el mantenimiento de sensibilidad al medicamento. ^{7,8}

La detección del virus A/H1N1 con mutación específica en su neuraminidasa (H274Y) que le confiere alta resistencia al oseltamivir, planteó las posibilidades de un uso racional del medicamento. ⁹

Como cualquier fármaco, se han observado mecanismos de resistencia viral, muy bien documentados para la gripe estacional, incluso en forma experimental, por pasaje del virus por concentraciones

crecientes de oseltamivir, y esto se debe a mutaciones en la estructura primaria de la neuraminidasa, por lo tanto el monitoreo de la resistencia al medicamento es de gran importancia sanitaria, teniendo en cuenta que nos encontramos frente a una pandemia, sin vacuna específica por ahora y con un tratamiento no curativo antiviral.

Un estudio en el año 2004 en Japón con gripe A(H3N2) que habían sido tratados con oseltamivir, 9 de 50 pacientes tenían resistencia al medicamento. (18%). Otro estudio en el 2000 reveló resistencia al medicamento en el 16% con oseltamivir en gripe A(H1N1) estacional.

Dadas las características de virulencia y altas tasas de mortalidad de la gripe aviar A(H5N1) en seres humanos, se planteó la posibilidad de que en esta gripe el oseltamivir requiera dosis más altas y durante más tiempo a diferencia de otros tipos de gripes. Este punto es importante, ya que dosis insuficientes no solamente harían fracasar los objetivos terapéuticos, sino que conducirían a mayor resistencia.¹⁰ Ahora existen varias notificaciones de resistencia al oseltamivir en gripe A (H5N1) con mutación aislados en humanos, incluso a dosis consideradas terapéuticas y desarrollada durante el curso de la enfermedad.

Si bien el zanamivir no utilizaría estos mecanismos y no produciría resistencia, su uso está limitado por su vía inhalatoria, que en ciertas circunstancias no logra ser la óptima terapéutica.

Recientemente la Organización Mundial de la Salud ha informado que en el periodo 2007-2008 con un total de 6978 casos de gripe estacional, fueron observados 1077 casos de resistencia (15%) al oseltamivir a nivel global. Con variaciones importantes en distintas regiones. Los datos de la región europea indican una resistencia del 25%, siendo en Noruega la prevalencia de 67%, en Hong Kong (China) 11%, Canadá y Estados Unidos 26 y 11% respectivamente.^{9,11}

Recientemente (Julio 2009) se reportó en Japón, el primer caso de resistencia al oseltamivir en una mujer que padecía gripe A (H1N1) porcina. Los últimos tres casos reportados de resistencia a la gripe A (H1N1) porcina (Julio 2009) al oseltamivir, no poseen las mismas características de presentación. El último caso reportado, la resistencia al medicamento se presentó en una mujer de Hong-Kong que nunca había consumido el medicamento, los otros dos casos de Dinamarca y Japón fueron casos con antecedentes en el uso de oseltamivir. Detectar resistencia en pacientes que han utilizado el medicamento es frecuente, pero es mucho más preocupante el hallazgo en personas que nunca habían utilizado el medicamento. Esto representa un llamado de atención para futuros planes de tratamiento y por lo menos no permitir su uso en forma indiscriminada.¹²

Oseltamivir

Aprobado por FDA en la forma de fosfato en cápsulas de 75mg o suspensión oral de 12mg/ml. Se presenta como pro fármaco, requiere transformarse en el organismo a la forma activa de carboxilato.

Absorción, distribución y eliminación

Se absorbe ampliamente por vía oral, no alterada por la presencia de alimentos pero mejorando los riesgos de intolerancia gástrica.

El carboxilato de oseltamivir es un análogo en estado de transición del ácido sialico (ácido neuramínico); este funciona como receptor de membrana en la célula epitelial de las vías aéreas. El fosfato de oseltamivir es el profármaco, que por acción de esterases intestinales y principalmente hepáticas lo

transforman en el fármaco activo: carboxilato de oseltamivir, potente inhibidor selectivo de la neuraminidasa de los virus de la influenza A y B.³

Después de su absorción el carboxilato alcanza cifras de concentración máximas entre 2,5 a 5 horas y un volumen de distribución similar al del agua extracelular. Su vida media oscila entre 1 a 3 horas para el fosfato y de 6 a 10 horas para el carboxilato, ambos se eliminan por vía renal sin cambios, por filtración y secreción tubular.

Efectos adversos

El zanamivir, administrado por vía inhalatoria se ha observado broncoespasmo con deterioro de la función respiratoria, especialmente en asmáticos o EPOC

El oseltamivir por vía oral produce alteraciones por posible irritación de la mucosa gastrointestinal, náuseas y vómitos, que en general no impiden continuar el tratamiento, estos síntomas se presentan en un 15% en los enfermos y sólo en un 5% en el uso profiláctico.¹² También pueden presentarse dolores abdominales y cefalea.

Se han notificado casos de arritmias y trastornos visuales.¹³ También se han denunciado trastornos psiquiátricos con tendencia suicida.^{14,15} No hay resultados sobre su seguridad en el embarazo (categoría C). La toxicidad estaría relacionada con la dosis. El oseltamivir no está aprobado en niños menores de un año.

Es necesario tener en cuenta que cuando los medicamentos se usan en grandes poblaciones pueden aparecer los efectos adversos raros y a veces graves. Por lo cual profesionales y pacientes deben estar atentos y notificar cualquier trastorno anormal relacionado con el uso de estos medicamentos. La ANMAT ha puesto en marcha un plan de farmacovigilancia, disponible en la página de la Fundación (<http://tinyurl.com/m35gk3>), donde también se detallan los efectos adversos

Precauciones y advertencias

No hay estudios de seguridad y eficacia:

- En pacientes con enfermedades cardíacas y respiratorias crónicas
- En condición médica severa e inestable
- En pacientes inmunodeprimidos
- En paciente con insuficiencia hepática severa
- En pacientes con más de 48 horas de comenzado el cuadro
- En niños menores de un año.

POSOLOGIA ^{15, 16,17}

Individuos	Dosis (*)
Mayores de 1 año y peso <= 15 kg	30mg dos veces x día durante 5 días
>= 16-23 Kg	45mg dos veces x día durante 5 días
>= 24-40 Kg	60mg dos veces x día durante 5 días
> 40 Kg	75mg dos veces x día durante 5 días

(*) Antes de las 48Hs de iniciado el cuadro.

Para el tratamiento post-exposición a la gripe (profiláctico)

Peso Corporal	Dosis (*)
Mayores de 1 año y peso <= 15 kg	30mg x día
>= 16-23 Kg	45mg x día
>= 24-40 Kg	60mg x día
> 40 Kg	75mg x día

(*) Tratamiento por 10 días

En lactantes

Edad	Dosis (*)
Menores de 3 meses	12mg dos veces x día
3-5 meses	20mg dos veces x día
6-11 meses	25mg dos veces x día

(*) Tratamiento por 5 días y antes de las 48 hs de iniciado el cuadro. Los datos sobre el uso de oseltamivir en menores de un año son escasos, pero teniendo en cuenta la urgencia los datos presentados son los recomendados en caso de necesidad y corresponden aproximadamente a 2-3 mg/kg.

Para el tratamiento post-exposición a la gripe (profiláctico) en lactantes y menores de un año

Edad	Dosis (*)
Menores de 3 meses	Su uso no se recomienda
3-5 meses	20mg x día
6-11 meses	25mg x día

(*) Dosis administradas por 10 días.

Pacientes con lesión renal

Clearance < 30ml/min	Dosis adulto 75mg x día durante 5 días en caso sospechoso.
----------------------	--

Oseltamivir en mujeres gestantes

Para la gripe estacional no está recomendado durante el embarazo utilizar oseltamivir y zanamivir, excepto cuando el efecto beneficioso para la madre justifique los riesgos. Para EMEA, dentro del contexto de esta pandemia, los beneficios superan los riesgos, teniendo en cuenta que la mujer embarazada es vulnerable a padecer gripe A (H1N1) más grave que el resto de la población.¹⁸ Algunas sociedades científicas recomiendan el uso de oseltamivir en los niños que ingresan al hospital y con comorbilidades.¹⁹ Sin embargo, con los datos actuales no parece demostrarse efectos adversos para el feto con oseltamivir.²⁰

Eficacia clínica de oseltamivir

Los inhibidores de la neuraminidasa tiene un efecto modesto en la gripe estacional cuando son administrados en las primeras 48 horas: esto es reducción de los síntomas en 1 o 1,5 días y de las complicaciones en personas con riesgo.⁴

En la profilaxis postexposición, el oseltamivir en dos estudios controlados en gripe estacional ha mostrado la reducción de la incidencia de infecciones en porcentajes que variaron entre un 68 y 86%.^{21,22,23}

Una revisión sistemática de 2006, financiada en parte por el Departamento de Salud del Reino Unido, señala que ninguno de los cuatro medicamentos disponibles contra la gripe produce demasiados efectos beneficiosos. Los autores advertían que no se puede confiar solo en estos fármacos para controlar una

potencial pandemia de gripe aviar, y sostienen que otras medidas de salud pública más útiles -tales como higiene y aislamiento- podrían dar resultados más satisfactorios para detener la diseminación de la infección. La revisión señala que el uso de los fármacos no debe ser considerado en una pandemia "sin que se tomen medidas concomitantes, tales como barreras, distancia e higiene personal". Aunque los fármacos pueden disminuir los síntomas de los pacientes. Los autores afirman que el uso de oseltamivir realmente podría aumentar la extensión del virus de la gripe si la gente toma el medicamento y tiene pocos síntomas, puede terminar yendo a su trabajo y así esparcir el virus.²⁴

Prescrire en un editorial de 2007 concluye que la utilización de oseltamivir para prevenir la gripe no ha sido suficientemente evaluada, y no es posible determinar si tiene un balance riesgo-beneficio positivo: se piensa que podría ser eficaz pero por otra parte los riesgos dermatológicos y neuropsiquiátricos son reales. También se sabe que los virus de la gripe pueden desarrollar resistencias a los antivirales, por lo tanto los antivirales deberían reservarse para situaciones de enfermedad concreta.²⁵

Según los CDC la eficacia clínica de los inhibidores de la neuraminidasa en la nueva gripe es sustancialmente desconocida, tanto para la prevención como para el tratamiento, aunque ha demostrado sensibilidad in Vitro.^{26,27}

A principios de mayo los CDC recomendaban dar prioridad al tratamiento con antivirales a los casos confirmados o altamente sospechosos que están hospitalizados y a los que tienen alto riesgo de complicaciones de la infección. En la profilaxis, preferentemente contactos próximos de estos casos, con alto riesgo de complicaciones.²⁸

En los Hospitales de la Provincia de Buenos Aires en pacientes graves seleccionados se esta utilizando la combinación de oseltamivir con rimantadina.

Especialidades Medicinales autorizadas por ANMAT y disponibles en la República Argentina para Oseltamivir.²⁹

Nombre Comercial	Laboratorio	Forma Farmacéutica (*)
Tamiflú	Roche	Cápsulas x 10
Agukort	LKM	Cápsulas x 10
Agukort	LKM	Suspensión oral
Oseltamivir Finadiet	Finadiet	Cápsulas x 10
Oseltamivir Elea	Elea	Cápsulas x 10
Oseltamivir Northia	Northia	Cápsulas x 10
Oseltamivir Sidus	Sidus	Cápsulas x 10
Veltamir	Richmond	Cápsulas x 10

(*) Los costos de 10 cápsulas por 75mg oscilan entre 100-130 pesos.

Antipiréticos

Recordemos que la gripe se presenta con fiebre de más de 38°C, lo que lleva a la automedicación por parte del paciente o indicación familiar. Es recomendable que los jóvenes no utilicen aspirina, por la posibilidad de desarrollar el Síndrome de Reye. Se deben utilizar otros analgésicos (paracetamol).

Vacunas

Las vacunas utilizadas para la gripe estacional, que se vienen utilizando desde hace años, probablemente no confieran inmunidad plena para esta nueva gripe. Pero se ha observado que ciertos grupos etáreos poseen cierta inmunidad cruzada con cepas que han circulado con anterioridad, porque las personas de más de 60 años muestran cierto grado de inmunidad para este nuevo virus (A(H1N1), simplemente por haber estado expuestos en un periodo anterior o haber sido reiteradamente vacunados. Indudablemente que la nueva vacuna será posiblemente la herramienta que estamos necesitando con urgencia, por la posibilidad de nuevos y más agresivos brotes epidémicos. Hasta el momento en algunos estudios no se observan mutaciones virales, esto haría factible el tratamiento y la obtención más rápidamente de una vacuna específica.

Bibliografía

1. Zambon MC. Epidemiology and pathogenesis of influenza. *J Antimicrob Chemother.* 1999 Nov;44 Suppl B:3-9.
2. von Itzstein M. The war against influenza: discovery and development of sialidase inhibitors. *Nature Reviews Drug Discovery* , 2007; 6: 967-974
3. Guberera L. V et al Influenza virus neuraminidase neuraminidase inhibitors review. *Lancet.* 2000, 355 (9206): 827-835
4. Cañás M, Buschiazzo H O. Gripe y medicamentos. *Femeba Hoy.* Mayo de 2000. Año VI nº 56:8-9. <http://tinyurl.com/lstd64>
5. Treanor J J et al Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza. *JAMA* 2000 (8): 1016-1019
6. Antiviricos en la gripe: entre la incertidumbre y la urgencia de la pandemia por el nuevo virus A/H1 N1. *Butletin Groc* 2009, vol 22 Nª 2: 5-8
7. Brett A S, Zuger A. The run on tamiflu-shoned psycians prescribe on demand. *N Engl J Med* 2005, 353: 2636-2637
8. Moscona A. Oseltamivir Resistanse. Disabling on influenza defenses. *N Engl J Med.* 2005, 353: 2633-2635
9. Influenza A/H1 N1 virus resistance to oseltamivir (who) who/influenza A (H1N1) <http://www.who.int/csr/disease/influenza/oseltamivirsummary>
10. Monto A S, Webster R G et al. Virulence way determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/4 influenza virus in nice/enh1, *J Infect Dis.* 2005, 192: 665-672
11. Dharan N, Gubareva L V, Moger J J et al. Infections with oseltamivir resistant influenza A (H1N1) virus in the limited states. *JAMA* 2009, 301 (19): 1034-1041
12. Prescrire Rédaction "Oséltamivir : saignements digestifs" *Rev Prescrire* 2008 ; 28 (293) : 186.
13. Oséltamivir: troubles visuels et cardiaques. *Prescrire* 2009;29:107. <http://www.prescrire.org/aLaUne/dossierOseltamivir.php>
14. Hama R. Fatal neuropsychiatry adverse reactions to oseltamivir: case series and overview of causal relationships. *Int J Risk & Saf Med* 2008;20:5-36
15. Hama R. Oseltamivir's adverse reactions: Fifty sudden deaths may be related to central suppression. *BMJ* 2007, 335: 59
16. Caffaratti, M.; Mazziere, M.R. Oseltamivir: Información actualizada sobre su uso en la gripe A (H1N1) (8 de Julio 2009)
17. European Medicines Agency (EMA) Tamiflu Ficha Técnica. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu>
18. Centres of disease control and prevention. Interim Guidance on antiviral. Recommendations for patients with novel influenza A(N1H1) virus infection and rheas close contacts. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>
19. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-Bournissen F, Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women *CMAJ* 2009;181:55-58. <http://www.cmaj.ca/cgi/rapidpdf/cmaj>
20. Shimazu T. Aspirin may be the enhancer of virulence in 1918 pandemic. *BMJ* 2009, 338: 1460
21. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomised controlled trial. *JAMA* 2001;285: 748-54
22. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis.* 2004;189 :440 -449
23. Matheson NJ, Harnden AR, Perera R, Sheikh A, Symmonds-Abrahams M. Inhibidores de la neuraminidasa para la prevención y el tratamiento de la gripe en niños (Cochrane Review). In: *La Biblioteca Cochrane Plus*, Issue 3, CD002744. 20 Septiembre 2006
24. Jefferson T et al. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006;367:303-13.
25. Oseltamivir: prevention of influenza in at-risk children: vaccination is best. *Prescrire Int* 2007;16: 9-11
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Investigación sobre la influenza porcina en seres humanos (gripe porcina). 27 de abril, 2009.
27. Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, et al for the Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med.* 2009 Jun 18;360(25):2605-15.
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Directrices provisionales sobre el uso de medicamentos antivirales en pacientes con infección por el virus nuevo de la influenza tipo A (H1N1) y en personas que hayan tenido contacto cercano con ellos
21. Ministerio de Salud de la Nación. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). <http://www.anmat.gov.ar>
29. Agenda Farmacéutica Kairos.

Folia Doc

Editores Responsables: Dr. Jorge R. Ochoa (Fundación FEMEBA) Prof. Dr. Héctor O. Buschiazzo (Fundación FEMEBA)

Directora: Prof. Dra Perla M. de Buschiazzo

Redacción y Coordinación: Dr. Martín Cañás, Prof. Dr. Héctor O. Buschiazzo