



Comentario



Enviar un comentario sobre esta revisión

Amantadina y rimantadina para la gripe A en adultos

Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Rivetti D



In preparación



Versión para imprimir

Fecha de la modificación más reciente: 16 de febrero de 2006
Fecha de la modificación significativa más reciente: 14 de febrero de 2006

Esta revisión debería citarse como: Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Rivetti D. Amantadina y rimantadina para la gripe A en adultos (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

El clorhidrato de amantadina y el clorhidrato de rimantadina poseen propiedades antivirales, pero estos fármacos no se utilizan ampliamente, debido a la falta de conocimiento de sus valores potenciales y a la incertidumbre sobre sus posibles efectos adversos.

Objetivos

El objetivo de esta revisión fue evaluar la eficacia, efectividad y seguridad ("efectos") de la amantadina y la rimantadina en adultos sanos.

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL) (*The Cochrane Library* número 3, 2005), MEDLINE (2003 hasta agosto, semana 4, 2005), EMBASE (octubre 2003 hasta julio 2005) y en listas de referencias de artículos.

Criterios de selección

Estudios aleatorios y cuasialeatorios que comparan la amantadina o rimantadina con placebo, fármacos de control o ninguna intervención, o comparan dosis o esquemas de amantadina o rimantadina en adultos sanos.

Recopilación y análisis de datos

En los ensayos de profilaxis (prevención), se analizó la cantidad de participantes con gripe clínica (enfermedad tipo gripe o ETI), o con gripe A confirmada y los efectos adversos. El análisis para los ensayos de tratamiento fue la media de la duración de la fiebre, de la estancia hospitalaria y de los efectos adversos.

Resultados principales

La amantadina previno el 25% de los casos de ETI (intervalo de confianza [IC] del 95%: 13% a 36%) y el 61% de los casos de gripe A (IC del 95%: 35% a 76%). La amantadina redujo la duración de la fiebre en un día (IC del 95%: 0,7 a 1,2). La rimantadina demostró una efectividad comparable, pero hubo menos ensayos y los resultados del efecto profiláctico no fueron estadísticamente significativos. Tanto la amantadina como la rimantadina provocaron efectos adversos gastrointestinales significativos. Los efectos adversos en el sistema nervioso central y los retiros de los estudios resultaron significativamente más frecuentes con la amantadina que con la rimantadina. Ningún fármaco afectó la tasa de excreción nasal de virus y el curso de la gripe asintomática.

Conclusiones de los autores

La amantadina y la rimantadina poseen una eficacia y efectividad comparables para el alivio, prevención y tratamiento de la gripe A en los adultos sanos, aunque la rimantadina provoca menos efectos adversos que la amantadina. La efectividad de los dos fármacos para interrumpir la transmisión es probablemente baja. Se debe desalentar el uso habitual de los dos fármacos, los cuales solamente deben ser utilizados cuando todas las otras medidas fracasan.

Esta revisión debería citarse como:

Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Rivetti D Amantadina y rimantadina para la gripe A en adultos (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

Los fármacos amantadina y rimantadina pueden ayudar a prevenir y aliviar los síntomas de la gripe A en adultos, pero la amantadina produce más efectos adversos.

La gripe puede ser causada por diferentes virus. Un tipo es la gripe A, que provoca cefalea, tos y secreción nasal, que puede durar muchos días y puede causar enfermedades graves como la neumonía. La amantadina y la rimantadina son fármacos antiviricos. La

revisión de los ensayos encontró que los dos fármacos son igualmente útiles para aliviar los síntomas de la gripe A en adultos, pero solamente cuando existe una alta probabilidad de que la causa de la gripe sea la gripe A (una epidemia conocida, por ejemplo). Es probable que ningún fármaco interrumpa la propagación de la gripe A y que el tratamiento de los síntomas pueda promover la propagación viral en la comunidad mediante las personas que se sienten mejor, pero que todavía están infectadas. La resistencia de los virus de la gripe a la amantadina es un problema global grave. Ambos fármacos poseen efectos adversos gastrointestinales (del estómago y los intestinos), pero la amantadina también puede provocar graves efectos en el sistema nervioso. Solamente se deben utilizar en una emergencia cuando todas las otras medidas fracasan.

ANTECEDENTES

Los compuestos antivirales de bloqueo del canal del ion M2 clorhidrato de amantadina y clorhidrato de rimantadina (amantadina y rimantadina en forma abreviada) se autorizaron en 1976 (amantadina) y 1993 (rimantadina) como fármacos contra la gripe en los EE.UU. Recientemente, la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization) ha alentado a los países miembros a que utilicen antivirales en la época estacional de la gripe en los "períodos entre pandemias". Esta recomendación se fundamenta en: "el uso a gran escala de antivirales y vacunas durante una pandemia dependerá de la familiaridad con su aplicación efectiva durante el período interpandémico. El mayor uso de estas modalidades ampliará la capacidad y mitigará la morbilidad y mortalidad de las epidemias anuales de gripe. Los estudios realizados durante el período de interpandemia pueden refinar las estrategias para el uso durante un período pandémico" ([WHO 2005](#)). También es probable que debido a su bajo costo, la amantadina y la rimantadina se puedan utilizar en situaciones epidémicas o pandémicas.

OBJETIVOS

- (1) Identificar, recuperar y evaluar todos los estudios que evaluaban los efectos de la amantadina y la rimantadina para la gripe A en adultos sanos.
- (2) Evaluar la efectividad de la amantadina o la rimantadina para la prevención de los casos de gripe A (profilaxis) en adultos sanos, a nivel individual y para interrumpir la transmisión.
- (3) Evaluar la efectividad de la amantadina o la rimantadina para disminuir la gravedad de la gripe A en adultos sanos (tratamiento).
- (4) Estimar la frecuencia de los efectos adversos asociados con la administración de amantadina o rimantadina en adultos sanos.

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios

Cualquier estudio aleatorio o cuasialeatorio* en seres humanos que comparaba la amantadina o la rimantadina con placebo, fármacos de control o ninguna intervención o comparaba dosis o esquemas de amantadina o rimantadina. Al inicio, solamente se consideraron los estudios que evaluaban la protección o tratamiento de la exposición natural a la gripe.

(* Un estudio es aleatorio cuando parece que los individuos [u otras unidades experimentales] seguidos en el estudio han sido definitiva o posiblemente asignados prospectivamente a una de las dos [o más] formas alternativas de atención sanitaria por medio de una asignación al azar. Un estudio es cuasialeatorio cuando parece que los individuos [u otras unidades experimentales] seguidos en el estudio han sido definitiva o posiblemente asignados prospectivamente a una de las dos [o más] formas alternativas de atención sanitaria por medio de un método de asignación cuasialeatorio [como alternancia, fecha de nacimiento o número de registro del caso]).

Tipos de participantes

Individuos aparentemente sanos (sin enfermedades crónicas preexistentes conocidas que puedan agravar el curso de la gripe) con edad entre los 14 y 60 años.

Tipos de intervención

Amantadina o rimantadina como profilaxis o tratamiento de la gripe, independientemente de la configuración del antígeno viral objetivo.

Tipos de medidas de resultado

Clínicos

Cantidad o gravedad (como haya sido definido) de los casos de gripe o muertes que ocurren en los grupos con amantadina o rimantadina y de control o placebo.

Infectividad de los casos índices (medido con variables como la duración de la excreción nasal de virus de la gripe o su persistencia en las vías respiratorias superiores).

Efectos adversos

Cantidad y gravedad de los efectos adversos, que incluyen casos de malestar, náuseas, fiebre, artralgia, erupción, cefalea y signos más generalizados y graves.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

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

En la revisión original, publicada en *The Cochrane Library* número 3, 1999, se realizó una búsqueda electrónica en MEDLINE con el uso de la estrategia de búsqueda extendida del Grupo Cochrane de Infecciones Respiratorias Agudas (Cochrane Acute Respiratory

Infections [ARI] Group) ([ARI Group 1998](#)) con los siguientes términos de búsqueda o conjuntos combinados, desde 1966 hasta el final de 1997, en cualquier idioma:

Influenza
Route (oral)
Route (parenteral)
Amantadine
Rimantadine

Se exploró la bibliografía de los artículos recuperados y de las revisiones sobre el tema para identificar ensayos adicionales. También se realizó una búsqueda en el Registro Cochrane de Ensayos Controlados (Cochrane Controlled Trials Register [CCTR]) y en EMBASE (desde 1985 hasta 1997). Para localizar ensayos no publicados se escribió a:

- fabricantes;
- investigadores activos en el tema;
- autores principales o correspondientes de los estudios evaluados (aunque no necesariamente incluidos) en la revisión.

En la primera revisión actualizada publicada en 2001, se buscó en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Infecciones Respiratorias Agudas en marzo de 2001 y en CENTRAL (*The Cochrane Library*, Número 2, 2001) para obtener nuevos ensayos.

En la segunda revisión actualizada en 2003, se buscó en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL]) (*The Cochrane Library*, número 4, 2003), MEDLINE (enero de 1966 a la segunda semana de noviembre de 2003), EMBASE (desde 1990 a noviembre de 2003) y en las listas de referencias de los artículos. También se estableció contacto con los fabricantes, investigadores y autores. No hubo restricciones de idioma.

En esta revisión actualizada, se realizaron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL]) (*The Cochrane Library* número 3, 2005), MEDLINE (desde 2003 a la cuarta semana de agosto de 2005), EMBASE (desde octubre de 2003 hasta julio de 2005) y en las listas de referencias de los artículos. También se estableció contacto con los fabricantes, investigadores y autores. No hubo restricciones de idioma.

La siguiente estrategia de búsqueda se realizó en MEDLINE (una estrategia similar de búsqueda se usó para buscar ensayos en CENTRAL y EMBASE):

```
1 exp gripe
2 influenza$
3 or/1-2
4 exp AMANTADINE
5 amantadine
6 exp RIMANTADINE
7 rimantadine
8 or/4-7
9 3 and 8
10 RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.pt.
11 CONTROLLED CLINICAL TRIAL.pt.
12 RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS.sh.
13 RANDOM ALLOCATION.sh.
14 DOUBLE BLIND METHOD.sh.
15 SINGLE-BLIND METHOD.sh.
16 or/10-15
17 (ANIMAL not HUMAN).sh.
18 16 not 17
19 CLINICAL TRIAL.pt.
20 exp Clinical Trials
21 (clin$ adj25 trial$).ti,ab.
22 ((singl$ or doubl$ or trebl$ or tripl$) adj25 (blind$ or mask$)).ti,ab.
23 PLACEBOS.sh.
24 placebo$.ti,ab.
25 random$.ti,ab.
26 or/19-25
27 26 not 17
28 18 or 27
29 9 and 28
```

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Procedimiento de inclusión

Dos autores (VD y TOJ) leyeron todos los ensayos recuperados en las búsquedas y aplicaron los criterios de inclusión.

Evaluación de la calidad de los ensayos

VD y TOJ evaluaron la calidad de los ensayos que cumplían con los criterios de inclusión de la revisión y analizaron los resultados. La evaluación de la calidad de los ensayos se realizó de acuerdo con los siguientes criterios:

- (1) Generación del esquema de asignación (definido como los métodos de generación de la secuencia que aseguran una asignación al azar).
- (2) Medida(s) implementada(s) para ocultar la asignación al tratamiento (definida como los métodos utilizados para prevenir el sesgo de selección, es decir, para asegurar que todos los participantes tengan la misma probabilidad de ser asignados a uno de los brazos del ensayo. Estos criterios protegen la secuencia de asignación antes y durante la asignación).

(3) Número de pérdidas de los participantes asignados por los trabajadores de la salud del análisis del ensayo (definido como la exclusión de cualquier participante por cualquier motivo: desviación del protocolo, pérdida durante el seguimiento, retiro, descubrimiento de que no eran elegibles mientras que el enfoque no sesgado analiza todos los participantes asignados al azar en los grupos originales, independientemente del cumplimiento con el protocolo, lo que se conoce como análisis del tipo intención de tratar [intention-to-treat analysis]).

(4) Medidas implementadas para realizar un doble cegamiento (un estudio simple ciego es aquel en el que el observador(es) o los individuos ignoran a qué grupo se han asignado los pacientes). Cuando el observador y los participantes ignoran la asignación, el ensayo se denomina doble ciego. A diferencia del ocultamiento de la asignación, el doble cegamiento intenta prevenir el sesgo de evaluación y protege la secuencia después de la asignación).

Para los criterios dos, tres y cuatro existen pruebas empíricas de que la mala calidad en su implementación se asocia a resultados del ensayo exagerados (Schulz 1995) y es razonable inferir que hay una conexión de la calidad entre los cuatro ítems.

Los cuatro criterios se evaluaron por la respuesta a las siguientes preguntas:

Generación del esquema de asignación

¿Qué utilizó el autor?:

- Tablas de números aleatorios.
- Generador de números aleatorios por computadora.
- Lanzamiento de moneda al aire.
- Barajada de tarjetas de asignación.
- Cualquier otro método que pareciera aleatorio.

Ocultamiento de la asignación al tratamiento

¿Cuál de los siguientes se realizó?:

- Hubo una forma de esquema de asignación al azar centralizado en el que los detalles de un participante incluido se enviaron a una oficina del ensayo o a una farmacia para conocer la asignación al grupo de tratamiento.
- La asignación al tratamiento se realizó con una computadora in situ, que utilizaba un archivo bloqueado al que solamente se podía acceder luego del ingreso de los detalles del participante.
- Hubo productos con numeración y códigos de apariencia idéntica que se administraron secuencialmente a los participantes reclutados.
- Hubo sobres opacos sellados y numerados en serie que se utilizaron para asignar a los participantes a la intervención(es).
- Una combinación de los enfoques anteriormente mencionados, que incluía esquemas novedosos, siempre que el método pareciera resistente al sesgo de asignación.
- La asignación por alternación o fecha de nacimiento, registro de casos, día de la semana, orden de presentación o de reclutamiento.

(Los métodos de ocultamiento se describieron como "adecuados" para [a], [b], [c], [d] o [e]. El método (f) se consideró como "inadecuado", al igual que los ensayos que emplearon un sistema de números o asignaciones al azar. Para algunos ensayos, la asignación se consideró "incierto" si en el texto sólo se mencionaban como "listas", "tablas", "sobres sellados" o "asignados al azar".)

Exclusión de los participantes asignados del análisis del ensayo

- ¿El informe mencionaba explícitamente la exclusión de los participantes asignados del análisis de los resultados del ensayo?
- Si esto era así, ¿se mencionaban en el informe los motivos para la exclusión? (si se mencionaban, especificar).

Medidas para implementar el doble cegamiento

- ¿El informe mencionó explícitamente las medidas para implementar y proteger el doble cegamiento?
- ¿El autor informó sobre el aspecto físico de la amantadina o rimantadina administrada (es decir, la apariencia, el color, la vía de administración)?

Procedimiento de arbitraje

No hubo desacuerdos entre TOJ y VD sobre la calidad de los ensayos, aunque DR fue nombrado árbitro.

Obtención de datos

Los datos siguientes se extrajeron, verificaron y registraron:

- Características de los participantes.
- Número de participantes.
- Edad, sexo, grupo étnico, categoría de riesgo.

Características de las intervenciones

Tipo de antivírico, tipo de placebo, dosis, plan de tratamiento o profilaxis, duración del seguimiento (en días).

Características de las medidas de resultado

- Cantidad y gravedad de los casos de gripe y ETI y muertes en los grupos de amantadina o rimantadina y placebo.
- Duración de la excreción nasal de los virus de gripe o su persistencia en las vías respiratorias superiores.

Efectos adversos

Se utilizaron cuatro categorías:

- Síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea y estreñimiento).
- Aumento de la actividad del sistema nervioso central (SNC) (insomnio, inquietud, mareos, nerviosismo y problemas de concentración).
- Disminución de la actividad del SNC (malestar, depresión, fatiga, vértigo y sensación de ebriedad).
- Cambios dermatológicos (urticaria y erupción).

(Se recopilaron los datos de los efectos adversos como el número de participantes que experimentaron cada [o alguno] de los efectos adversos).

- Número de retiros debido a los efectos adversos.
- Fecha del ensayo.
- Lugar del ensayo.
- Patrocinador del ensayo (especificado, conocido o desconocido).

e) Estado de la publicación.

Síntesis de los datos

Dos autores (TOJ y VD) aplicaron de forma independiente los criterios de inclusión a todos los artículos identificados y recuperados. Dos autores (TOJ y DR.) extrajeron los datos de los estudios incluidos en formularios estándar. VD supervisó y arbitró el procedimiento. La evaluación de la calidad metodológica de los ECA se realizó con el uso de los criterios del Manual Cochrane del Revisor (Cochrane Reviewers' Handbook) (Deeks 2004). Se evaluaron los estudios de acuerdo a la asignación al azar, la generación de la secuencia de asignación, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento y el seguimiento. Los datos obtenidos se introdujeron en el programa informático Cochrane Review Manager. La combinación de los datos dependió de la sensibilidad y consistencia de las definiciones de la exposición, las poblaciones y los resultados usados. Los riesgos relativos de los eventos para comparar los grupos con profilaxis y placebo de los ensayos individuales se combinaron con el uso del modelo de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird para incluir la variabilidad entre ensayos. Se realizó un análisis de sensibilidad de los métodos usados que comparaba los resultados obtenidos mediante los modelos de efectos fijos y efectos aleatorios. En los ensayos de profilaxis, la eficacia se calculó como $1-RR$ (riesgo relativo) $\times 100$ o el RR cuando no fue significativo. Se utilizaron los odds-ratios (OR) para estimar la asociación de los efectos adversos con la exposición a los antivirales. En los ensayos de tratamiento, la elección de los métodos para combinar las estimaciones de la gravedad de la gripe dependió del formato en el que se presentaron los datos. Se realizaron comparaciones entre la duración media de los síntomas en los dos grupos, y se utilizaron métodos para combinar las diferencias de medias. Concretamente, cuando se presentaron los datos como el número de sujetos con una duración de los síntomas más allá de un período de tiempo de corte, los mismos se presentaron como "Casos con fiebre a las 48 horas". La gran variedad de resultados utilizados en los ensayos de tratamiento impidió la utilización de otros resultados distintos al de "casos con fiebre".

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se identificaron 198 informes que cumplían posiblemente con los criterios de inclusión y se recuperaron 55 informes. Se excluyeron 22 y se clasificó uno como pendiente de la traducción del polaco. Para obtener una descripción, ver "Tabla de estudios incluidos".

Ensayos de profilaxis

Se identificaron 20 informes de 21 ensayos de profilaxis y seguridad que cumplían con los criterios de inclusión. A pesar de la recepción de nueve cartas y tres comunicaciones electrónicas de parte de los fabricantes, autores e investigadores, resultó imposible identificar ensayos inéditos.

La media del tamaño del brazo con amantadina fue de 327 individuos (mediana 140,5, percentil 25: 92,5, percentil 75: 348,2), la media del tamaño del brazo con rimantadina fue de 87 individuos (mediana 102, percentil 25: 63, percentil 75: 114) y la media del tamaño del brazo con placebo fue de 265 individuos (mediana 139, percentil 25: 99, percentil 75: 269). La diferencia de la media y la mediana del tamaño se debió a que había unos pocos ensayos mayores (Peckinpaugh 1970a; Peckinpaugh 1970b; Smorodintsev 1970) y varios más pequeños.

La media del tamaño de la muestra fue 599 individuos (mediana 297, percentil 25: 202, percentil 75: 536). La duración media del seguimiento fue de 30 días (mediana 30 días; percentil 25: 16,5 días; percentil 75: 42 días). La duración de la epidemia fue especificada sólo en un ensayo (Kantor 1980) y fue de 49 días.

Los ensayos identificados se mencionan por el nombre del autor principal:

[Brady 1990](#)
[Callmander 1968](#)
[Dolin 1982](#)
[Hayden 1981](#)
[Kantor 1980](#)
[Mate' 1970](#)
[Millet 1982](#)
[Monto 1979](#)
[Muldoon 1976](#)
[Nafta 1970](#)
[Oker-Blom 1970](#)
[Payler 1984](#)
[Peckinpaugh 1970a](#)
[Peckinpaugh 1970b](#)
[Pettersson 1980](#)
[Plesnik 1977](#)
[Quarles 1981](#)
[Reuman 1989](#)
[Schapira 1971](#)
[Smorodintsev 1970](#)
[Wendel 1966](#)

Ensayos de tratamiento

Se identificaron 13 ensayos de tratamiento publicados (uno [Mate' 1970](#) contenía datos de tratamiento y de profilaxis). Resultó imposible identificar ensayos inéditos. La media del tamaño del brazo con amantadina fue de 80 individuos (mediana 63, percentil 25: 18,5, percentil 75: 90,2), la media del tamaño del brazo con rimantadina fue 47 (mediana 20, percentil 25: 11,5, percentil 75: 82,5 individuos) y la media del tamaño del brazo control fue de 66 individuos (mediana 35,5, percentil 25: 13,5, percentil 75: 87,6). Nuevamente, la diferencia entre la media y la mediana del tamaño se debió a que había un ensayo grande ([Kitamoto 1968](#)) y otros más pequeños. La media del tamaño de la muestra fue 140 individuos (mediana 90,5, percentil 25: 29,7, percentil 75: 87,6). La media de la duración del seguimiento fue 23 días (mediana: 21 días, percentil 25: 10 días, percentil 75: 30 días).

Los ensayos identificados se encuentran listados a continuación, de acuerdo con el nombre del primer autor y el año de publicación en el caso de que hubiese más de un ensayo con el mismo autor:

[Galbraith 1971*](#)
[Hayden 1980](#)
[Hayden 1986](#)
[Hornick 1969](#)
[Ito 2000](#)
[Kitamoto 1968](#)
[Kitamoto 1971](#)
[Knight 1970*](#)
[Mate' 1970](#)
[Rabinovich 1969](#)
[Younkin 1983*](#)
[van Voris 1981](#)
[Wingfield 1969](#)

Un ensayo (Hornick) se subdividió en cuatro ensayos (ver más adelante para obtener la explicación). Se identificaron diez informes relacionados con 11 ensayos realizados durante la pandemia de 1968 a 1969 ([Galbraith 1971](#); [Kitamoto 1968](#); [Knight 1970](#); [Mate' 1970](#); [Muldoon 1976](#); [Nafta 1970](#); [Oker-Blom 1970](#); [Peckinpaugh 1970a](#); [Peckinpaugh 1970b](#); [Schapira 1971](#); [Smorodintsev 1970](#)).

CALIDAD METODOLÓGICA

Dos autores (VD y TOJ) evaluaron el método de la asignación, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento y la compleción del seguimiento.

En total hubo 30 ensayos, de los cuales 28 consideraron la eficacia de la amantadina o la rimantadina y dos ([Hayden 1981](#); [Millet 1982](#)) consideraron solamente los efectos adversos. Doce ensayos de profilaxis y siete ensayos de tratamiento informaron datos suficientes sobre los efectos adversos. La calidad de los ensayos de profilaxis fue relativamente buena, si se tenía en cuenta su antigüedad. Entre los 20 ensayos de profilaxis, 17 especificaron que el método de la asignación era al azar, aunque sólo cuatro mencionaron un método particular ([Brady 1990](#); [Monto 1979](#); [Reuman 1989](#); [Pettersson 1980](#)) y dos no mencionaron la asignación aleatoria ([Plesnik 1977](#); [Schapira 1971](#)). Estos dos ensayos han sido, por consiguiente, clasificados como ensayos clínicos controlados (ECC) en lugar de ensayos controlados aleatorios (ECA). Se estableció que todos los ensayos de profilaxis eran doble ciegos con excepción de [Payler 1984](#) que era abierto y no contaba con grupo placebo (el grupo de comparación no tuvo ninguna intervención salvo la vacuna contra la gripe al inicio de la estación). Entre los 13 ensayos de tratamiento, 11 especificaron que el método de asignación fue al azar, y ningún ensayo mencionó un método en particular. Un ensayo (Hornick) no mencionó la asignación aleatoria en absoluto. Hubo información muy limitada de un ensayo ([Ito 2000](#)).

Los defectos principales en la notificación de los ensayos fueron:

- (1) Falta de información sobre la compleción del seguimiento. En muchos ensayos había una diferencia grande entre el número asignado al azar y el número que realmente participó.
- (2) Falta de descripción detallada de los métodos de ocultamiento de la asignación, con muchos ensayos que apenas describían un procedimiento de "doble ciego".
- (3) Frecuentes inconsistencias en el informe de los numeradores y denominadores en los distintos brazos de los ensayos.
- (4) En los ensayos de tratamiento, el empleo de una gran variedad de resultados, como las puntuaciones de gravedad, que no eran similares.

En la tabla "Características de los estudios incluidos" está disponible una descripción completa de los ensayos.

RESULTADOS

Se realizaron nueve comparaciones:

- Comparación A: amantadina oral comparada con placebo para la profilaxis de la gripe o la ETI.
- Comparación B: rimantadina oral comparada con placebo para la profilaxis de la gripe o la ETI.
- Comparación C: amantadina oral comparada con rimantadina oral para la profilaxis de la gripe o la ETI.
- Comparación D: amantadina oral comparada con placebo para el tratamiento de la gripe
- Comparación E: rimantadina oral comparada con placebo para el tratamiento de la gripe.
- Comparación F: amantadina oral comparada con rimantadina oral para el tratamiento de la gripe.
- Comparación G: amantadina oral o inhalada versus placebo o aspirina sobre la excreción nasal de virus o su persistencia en las vías respiratorias superiores a los dos a cinco días.
- Comparación H: amantadina oral comparada con fármacos de control para el tratamiento de la gripe.
- Comparación I: amantadina inhalada comparada con placebo para el tratamiento de la gripe.

Para las comparaciones A, B y C, se analizaron los efectos sobre los "casos", estratificados como gripe (un conjunto definido de signos y síntomas respaldados por una confirmación serológica o aislamiento del virus de la gripe en los fluidos nasales) o criterios clínicos solos (ETI) o casos asintomáticos (confirmación serológica o aislamiento del virus de gripe en los fluidos nasales sin síntomas). Los efectos sobre la excreción nasal de virus se evaluaron en estudios simples: [Reuman 1989](#) (amantadina) y [Dolin 1982](#) (rimantadina). Las comparaciones se estratificaron de acuerdo a si los participantes habían sido vacunados o no.

Además, se evaluaron los efectos adversos para ambas comparaciones.

En las comparaciones A y B, hubo heterogeneidad significativa evidente entre los resultados de los ensayos para los dos tipos de análisis de la gripe, de modo que todos los resultados mencionados son un promedio de los efectos del tratamiento basado en modelos de efectos aleatorios.

En la comparación A, la amantadina previno el 61% (IC del 95%: 35% a 76%) de los casos de gripe y el 25% (IC del 95%: 13% a 36%)

de los casos de ETI. Los dos resultados tienen una significación estadística muy alta (valor de p menor de 0,001). No hubo efectos sobre los casos asintomáticos (RR 0,85; IC del 95%: 0,40 a -1,80), ni diferencia de la eficacia entre los individuos no vacunados y vacunados (RR 0,45; IC del 95%: 0,28 a 0,74 y RR 0,10; IC del 95%: 0,03 a 0,34). La efectividad en los sujetos no vacunados es significativamente mayor que la del placebo en los sujetos no vacunados (RR 0,42; IC del 95%: 0,07 a 2,52), pero no en los individuos vacunados 0,75 (IC del 95%: 0,62 a 0,90).

En la comparación B, la rimantadina no fue efectiva contra la gripe (RR 0,28; IC del 95%: 0,08 a 1,08) o la ETI (RR 0,65; IC del 95%: 0,35 a 1,20), sin embargo, el análisis con un modelo de efectos fijos muestra una protección significativa contra la gripe y la ETI en los participantes no vacunados. Aunque estos resultados son convencionalmente no estadísticamente significativos (valor de $p = 0,07$ y valor de $p = 0,17$, respectivamente), las estimaciones se basan en solamente 688 individuos y tienen una magnitud muy similar a las de la amantadina. No hubo efectos sobre los casos asintomáticos (RR 1,39; IC del 95%: 0,45 a 4,27), aunque esta observación se basa en un estudio solamente ([Dolin 1982](#)).

En la comparación C, no hubo pruebas de una diferencia de la eficacia entre la amantadina y la rimantadina, aunque el intervalo de confianza es bastante amplio (RR para amantadina versus rimantadina 0,88; IC del 95%: 0,57 a 1,35). En las comparaciones B y C, no hubo datos suficientes para estratificar de acuerdo con el estado de la vacunación de los participantes.

La categoría de "todos los efectos adversos" incluye todos los tipos y se derivó de aquellos ensayos que no presentaban información suficiente como para permitir una clasificación más detallada o que suministraban datos agrupados. La incidencia de efectos adversos se informa en el metanálisis como el número de participantes con al menos un evento, por lo tanto, la incidencia de los efectos adversos individuales no se puede sumar para proporcionar el total de sujetos con algún efecto adverso, debido a que es probable que se haya presentado más de un evento adverso en el mismo individuo durante el ensayo.

En la comparación A, los síntomas gastrointestinales (principalmente náuseas, OR 2,56; IC del 95%: 1,37 a 4,79) insomnio y alucinaciones (OR 2,54; IC del 95%: 1,50 a 4,31) y los retiros de los ensayos debido a eventos adversos (2,54; IC del 95%: 1,60 a 4,06) fueron significativamente más frecuentes en los participantes que recibieron amantadina en lugar de placebo. El análisis que utiliza un modelo de efectos fijos muestra una asociación significativa con la depresión, el insomnio y la categoría "todos los eventos adversos".

En la comparación B, quienes recibieron rimantadina también tuvieron una mayor probabilidad de experimentar todos los efectos adversos que los que recibieron placebo (OR 1,96; IC del 95%: 1,19 a 3,22). No obstante, no hubo pruebas de un incremento de los efectos relacionados con el SNC con el empleo de rimantadina, y las tasas de retiro resultaron similares en ambos grupos.

La comparación directa de la amantadina con la rimantadina (comparación C) confirmó que los efectos adversos sobre el SNC y los retiros de los ensayos fueron significativamente más frecuentes entre los que recibían amantadina que entre los que recibían rimantadina (efectos en el SNC, RR 3,11; IC del 95%: 1,67 a 5,78; retiros, RR 2,49; IC del 95%: 1,26 a 4,93).

De esta manera, la rimantadina parece ser más segura que la amantadina, pero no menos eficaz, para la prevención de casos de gripe en adultos sanos. Se debe tener en cuenta que el tamaño de los estudios de los ensayos de seguridad con la rimantadina fue considerablemente más pequeño que los de la amantadina, de modo que las conclusiones que se pueden establecer para la rimantadina son algo menos ciertas que para la amantadina.

Se consideró realizar un metanálisis de los datos de los resultados de los síntomas para informar además la evaluación de los efectos de la amantadina y la rimantadina como tratamiento. Cuando se tabuló la tipología de los resultados, se descubrió que tal metanálisis era imposible, como se puede observar en la siguiente tabla.

Resultados de los síntomas usados en los ensayos:

[Galbraith 1971](#) Tiempo promedio hasta la desaparición de los síntomas.

[Hayden 1980](#) Puntuaciones acumuladas de síntomas sistémicos y respiratorios.

[Hayden 1986](#) Puntuaciones acumuladas de síntomas sistémicos y respiratorios.

[Hornick 1969a](#) Porcentaje de pacientes en tres períodos de desaparición de los síntomas.

[Kitamoto 1968](#) Sin síntomas.

[Kitamoto 1971](#) Sin síntomas.

[Knight 1970](#) Concordancia de síntomas entre los brazos. Solamente datos agrupados.

[Mate 1970](#) Duración de la fiebre (acumulada) y duración de la estancia en la enfermería.

[Togo 1970*](#) Porcentaje de pacientes en tres períodos de desaparición de los síntomas.

[Younkin 1983*](#) Significación de la diferencia de las puntuaciones de los síntomas.

[van Voris 1981](#) Porcentaje de mejoría de las puntuaciones de los síntomas en diferentes períodos de tiempo.

[Wingfield 1969](#) Significación de la diferencia de las proporciones de pacientes en tres períodos de desaparición de los síntomas.

Se recurrió al empleo de la duración de la fiebre (definida como una temperatura superior a los 37 grados centígrados) como el único resultado común. Un costo evidente de este enfoque es el posible efecto de confusión de la presencia de fiebre durante un período de tiempo variable antes y después del ingreso al estudio (y, por lo tanto, en el momento del inicio del tratamiento). Sin embargo, este efecto debe desaparecer si se realizó correctamente la asignación al azar.

En la comparación D, la amantadina acortó significativamente la duración de la fiebre en comparación con el placebo (en 0,99 días, IC del 95%: 0,71 a 1,26). El metanálisis se basó en 542 individuos (250 en el brazo de amantadina y 292 en el brazo de placebo). Cuando no se disponía de los datos del tiempo para la desaparición de la fiebre (como en [van Voris 1981](#) y [Wingfield 1969](#)), se usó un resultado dicotómico (casos con fiebre a las 48 horas). Esta comparación mostró que la amantadina era significativamente mejor que el placebo (RR 0,21; IC del 95%: 0,07 a 0,66). Sin embargo, no hubo efectos sobre la excreción nasal o la persistencia de los virus de gripe A en las vías respiratorias superiores después de hasta cinco días de tratamiento (RR 0,96; IC del 95%: 0,72 a 1,27).

En la comparación E, la rimantadina acortó significativamente la duración de la fiebre en comparación con el placebo (en 1,24 días; IC del 95%: -0,76 a -1,71). Hubo un número significativamente más alto de casos afebriles después de las 48 horas de comenzado el tratamiento con rimantadina (RR 0,16; IC del 95%: 0,05 a 0,53). Sin embargo, no hubo efectos sobre la excreción nasal o la persistencia de los virus de gripe A en las vías respiratorias superiores después de hasta cinco días de tratamiento (RR 0,67; IC del 95%: 0,22 a 2,07), aunque este hallazgo se puede deber al número pequeño de observaciones en esta comparación (152) y es sensible al análisis con un modelo de efectos fijos.

Los pocos datos disponibles que comparaban directamente la amantadina con la rimantadina para el tratamiento (comparación F) mostraron que la eficacia de los dos fármacos era comparable, aunque los intervalos de confianza fueran muy amplios (por ejemplo, casos con fiebre a las 48 horas, RR 0,99; IC del 95%: 0,23 a 4,37).

En contraposición al incremento de las tasas de efectos adversos de la profilaxis, no hubo pruebas de que los que recibían amantadina presentaban mayores tasas de efectos adversos que los que recibían placebo (comparación D), pero se contó con datos provenientes solamente de tres ensayos ([Kitamoto 1968](#); [Kitamoto 1971](#); [van Voris 1981](#) con un denominador combinado de 491) y la asociación con una disminución de la actividad del SNC es sensible a la aplicación de un modelo de efectos fijos. Hubo muy pocos datos disponibles para evaluar los efectos adversos de la rimantadina para el tratamiento (45 participantes en [Hayden 1986](#) y [van Voris 1981](#)) o la comparación directa entre la amantadina y la rimantadina (33 participantes en [van Voris 1981](#)).

En la comparación G, los efectos de la amantadina oral o inhalada sobre la excreción de los virus de gripe A no son significativos (RR 0,93; IC del 95%: 0,71 a 1,21) a pesar del metanálisis de cinco estudios con un denominador combinado de 237 observaciones.

Se debe tener en cuenta que es importante la diferencia de la incidencia de los efectos adversos en lugar de la incidencia estimada, debido a que los efectos adversos informados con estos fármacos son muy similares a las manifestaciones clínicas de la infección por gripe.

En general, los dos fármacos parecen resultar efectivos y bien tolerados, pero la evaluación de los efectos de la rimantadina se realizó en una población muy pequeña.

En todas las comparaciones, la duración de la acción y la protección pareció encontrarse directamente relacionada con la duración de la profilaxis o el tratamiento con amantadina y rimantadina. Este hallazgo está relacionado con la vida media de los fármacos que se eliminan por los riñones (a una tasa de 6,4 ml/min/kg para la amantadina y de 1,2 ml/min/kg para la rimantadina - [Aoki 1998](#)) y la duración autolimitada de la enfermedad.

Se realizaron comparaciones adicionales (H e I).

En la comparación H, basada en [Younkin 1983](#) y [Ito 2000](#), los fármacos estándar (aspirina y otros fármacos antipiréticos o antiinflamatorios o antibióticos) fueron igualmente efectivos en comparación con la amantadina para disminuir la duración de la fiebre (diferencia de medias ponderada [DMP], modelo de efectos aleatorios: 0,25; IC del 95%: - 0,37 a 0,87). Esta observación se basa en 78 individuos y en el ensayo de [Ito 2000](#) la amantadina se administró en la dosis inferior de 100 mg. La aspirina y los demás fármacos antipiréticos parecen ser tan potentes como la amantadina para el tratamiento de los síntomas, sin embargo, no inhiben la replicación viral y entonces sólo actúan sobre los síntomas.

En la comparación I (basada en el ensayo de Hayden 1980), la amantadina inhalada no resultó más eficaz que el placebo para disminuir la puntuación de los síntomas respiratorios y generales (DMP 1,0; IC del 95%: 3,64 a 1,64 y -2,0; IC del 95%: 16,9 a 12,9 respectivamente). Esta comparación se basó en un escaso número de participantes (20). No sorprende que la amantadina causara una irritación nasal significativamente mayor (RR 12,50; IC del 95%: 1,90 a 143,43). La amantadina inhalada no parece resultar especialmente efectiva, pero posee una alta incidencia de efectos adversos locales que pueden dificultar el cumplimiento.

Ninguna comparación mostró un efecto sobre la excreción nasal o la persistencia de los virus de la gripe A en las vías respiratorias superiores después de hasta cinco días de tratamiento, aunque la interpretación de las comparaciones H e I se hace difícil debido al escaso número involucrado y a la ausencia de ensayos múltiples.

Todos los ensayos probaron los efectos de la amantadina y la rimantadina en una gran variedad de virus de la gripe A. Ninguno probó los efectos sobre la gripe B, en los que se conoce que las moléculas no son efectivas. Ningún ensayo evaluó la función de los fármacos para el control de los brotes en los lugares de trabajo, lo que es lamentable si se consideran los contextos de los ensayos (prisiones, fábricas, escuelas, cuarteles militares).

Es probable que algunos ensayos hayan incluido individuos que tomaron aspirina para aliviar los síntomas (especialmente en los ensayos de tratamiento). Sin embargo, los efectos de este potencial factor de confusión se deben haber eliminado en el proceso de asignación al azar.

Todos los ensayos comenzaron con la administración de los fármacos dentro de un período de tiempo razonable. El tratamiento comenzó, como máximo, en las 48 horas posteriores a la identificación positiva del primer caso en la población, y la profilaxis se inició cuando los resultados de la vigilancia hicieron razonable su implementación.

Ningún ensayo evaluó la aparición de resistencia, aunque los datos de un estudio demostraron que entre el 10% al 27% de los pacientes tratados con amantadina secretaron virus resistentes al fármaco en los cuatro a cinco días posteriores al comienzo del tratamiento ([Aoki 1998](#)).

El análisis separado de los 11 ensayos realizados durante la pandemia no afectó estos hallazgos. Finalmente, se consideró realizar un subanálisis de acuerdo con las dosis (100, 200 y 300 mg diarios), pero se decidió no hacerlo debido al pequeño tamaño del metanálisis resultante. Cuando se cuente con datos adicionales, se considerará nuevamente realizar esta estrategia.

DISCUSIÓN

Los resultados de esta revisión muestran que la amantadina y la rimantadina son eficaces y relativamente seguras para la profilaxis y el tratamiento de los síntomas de la gripe A. La función de la amantadina para la profilaxis (61% efectiva) de los síntomas y el tratamiento (acorta la duración de la enfermedad en un día) es incuestionable y no necesita ser investigada adicionalmente en comparación con placebo. La rimantadina parece igualmente eficaz para la profilaxis (72%), pero en comparación directa con el placebo, cuando se aplica un modelo de efectos aleatorios, el límite inferior del IC del 95% no alcanza significación estadística.

Hay dos explicaciones para esta diferencia en la significación de estos hallazgos. La primera es que el resultado de la rimantadina es un "falso negativo". Esta idea se apoya en la observación de que su eficacia promedio es grande y similar a la de la amantadina, y que hubo menos participantes en los ensayos de rimantadina que en los de amantadina (hay datos clínicos de aproximadamente sólo 700 participantes que recibieron rimantadina en comparación con 2500 que recibieron amantadina).

La segunda explicación se basa en la heterogeneidad entre los ensayos. Si se utiliza un análisis de efectos fijos (que efectivamente ignora la heterogeneidad), entonces la diferencia entre la rimantadina y el placebo para la profilaxis de casos de gripe es altamente significativa (valor de P menor de 0,001 para ambos resultados). Todos los análisis de los resultados de la gripe demostraron una variación excesiva de los resultados de los ensayos. Este mismo patrón se ha observado en otras revisiones de procedimientos preventivos, como la vacunación contra el cólera y la gripe, y puede reflejar diferencias entre las poblaciones de los ensayos con respecto a la exposición natural e inmunidad a la gripe A y a otros virus similares. Resultó imposible explicar esta heterogeneidad en esta revisión sistemática.

La rimantadina también resultó igualmente eficaz cuando se utilizó de forma terapéutica, y acortó la duración de la fiebre en poco más de un día. Sin embargo, de nuevo esta observación se basa solamente en 82 individuos.

Hay una diferencia pronunciada entre la capacidad de prevenir la gripe y la de prevenir la ETI de los dos fármacos. La importancia práctica de esta diferencia, que raramente se explica al público, es que ninguno de los fármacos se puede utilizar para obtener un buen efecto contra la ETI, que es el cuadro clínico que el médico y el paciente observan con más frecuencia. A falta de un diagnóstico probable de gripe no se recomienda su uso sistemático. Esta conclusión también es apoyada por las amplias pruebas de la existencia de resistencia a la amantadina y la rimantadina ([Bright 2005](#)).

No parece que haya diferencias significativas de la efectividad entre los dos fármacos para ambas funciones, a pesar de que nuevamente estas comparaciones se basan en un escaso número de participantes con amplios intervalos de confianza.

Las conclusiones se deben atemperar por el hallazgo de una falta de efecto de los dos fármacos sobre los casos de gripe A sin síntomas clínicos (asintomáticos) y sobre la eliminación de virus (desaparición) por las vías respiratorias superiores (aunque es posible que se reduzca la concentración viral en el moco nasal). Los dos fármacos son efectivos para la prevención o el tratamiento de los síntomas, pero presentan una efectividad inferior para la prevención de la infección y probablemente la transmisión, observación realizada en uno de los ensayos incluidos en la revisión ([Monto 1979](#)). En consecuencia, es probable que las estimaciones de la eficacia y la efectividad clínica presentadas en esta revisión sean optimistas. Este resultado es de importancia crucial para la planificación del uso de los dos fármacos en una situación de circulación viral e infectividad muy altas (como una epidemia o pandemia grave). Además, el alivio de los síntomas puede dar lugar a individuos convalecientes que todavía están infectados, lo que aumenta la transmisión viral en la comunidad. Sobre la base de estas pruebas, se deben volver a redactar las recomendaciones de la OMS para incluir el uso de la amantadina y la rimantadina solamente en situaciones de emergencia cuando todas las otras medidas fracasan.

El perfil de seguridad de los dos fármacos parece ser significativamente diferente en la profilaxis, en que la rimantadina causa significativamente menos efectos adversos en el SNC y menores retiros de los ensayos que la amantadina. A pesar de que estas observaciones se basan en un número pequeño de receptores de amantadina, ésta provoca definitivamente signos de aumento significativo de la actividad del SNC, un efecto que los adultos sanos no aceptan fácilmente, particularmente, aquellos que tienen empleos que requieren concentración y un estado mental ajustado. La rimantadina posee un perfil farmacocinético distinto al de la amantadina y alcanza una concentración profiláctica en el moco nasal con concentraciones plasmáticas muy inferiores a las de la amantadina. Con las dosis más bajas de amantadina (100 mg diarios), hubo una tendencia a provocar menos efectos adversos que con las dosis mayores, a expensas de una menor efectividad (no se presentan los datos).

Se concluye que a partir de las pruebas disponibles, la rimantadina parece ser la mejor elección para la protección individual durante las emergencias.

En el futuro, se debe prestar más atención a la evaluación de los eventos adversos de los dos fármacos, particularmente a los de la rimantadina que hasta el presente se basan en un número relativamente pequeño de observaciones.

La calidad de los ensayos no fue buena porque un número significativo de estudios no brindaban descripciones adecuadas de los métodos y los resultados. Esto se puede deber, en parte, al número de ensayos antiguos en la revisión. Se debe mejorar la calidad de la realización y el informe del ensayo y se debe estandarizar la definición de los efectos adversos y de los resultados de los casos. Finalmente, la gran variedad de definiciones de los resultados empleadas en los estudios de tratamiento hicieron difícil realizar el metanálisis y originaron una gran pérdida de información.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Implicaciones para la práctica

Los dos fármacos se deben utilizar solamente en situaciones de emergencia, cuando todas las otras medidas fracasan.

Implicaciones para la investigación

Dados los hallazgos, no se piensa que se deban realizar investigaciones adicionales sobre estos fármacos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los Dres. Aoki, Couch, Hayden y Monto sus útiles comentarios, al Dr. van der Wouden que proporcionara el [Mate' 1970](#) informe del ensayo, y a la Sras. Carol Hobbs, Ruth Foxlee, Ann-Charlott Johansson y Jessika Wejfalk, su ayuda en la identificación y recuperación de ensayos. Los autores desean agradecer a Jon Deeks su contribución como coautor en las actualizaciones originales y posteriores hasta 2004. Los autores también desean agradecer a Melanie Rudin su ayuda en la organización

administrativa de esta actualización y que mantuviera un registro de la información. Finalmente, los autores desean agradecer a las siguientes personas sus comentarios sobre esta revisión actualizada: Amy Zelmer, Douglas Fleming, Kuldeep Kumar y Allen Cheng.

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno conocido.

TABLAS

Characteristics of included studies

Study	Brady 1990
Methods	Prophylaxis randomised double-blind controlled trial of rimantadine during an epidemic of influenza A/Leningrad/87 [H3N2] virus
Participants	Two hundred and twenty-eight healthy not previously vaccinated adult volunteers aged 18 to 55
Interventions	Participants were randomised to receive either rimantadine 100 milligrams daily or placebo for six weeks
Outcomes	Laboratory: Paired sera were taken from all participants at the beginning and the end of the study. Within-trial surveillance was carried out on a weekly basis and cases were defined on the basis of seroconversion and a pre-defined list of symptoms and signs. The study reports separately on the efficacy of asymptomatic cases of influenza (diagnosed from a rise in antibody titres). Viral isolation took place by nasal washout
Notes	Brady is a clearly written and well-reported trial (with the exception of the minor discrepancy between text and tables on the affiliation of drop-outs). Randomisation was computer-generated and allocation was concealed with a centralised scheme. Additionally, intention-to-treat analysis is clearly stated in the text
Allocation concealment	A
Study	Callmander 1968
Methods	Randomised controlled trial conducted in a community, including some military personnel. During the period of the trial there was considerable influenza A2 (Leningrad) activity
Participants	The age range of the 94 volunteer participants is 20 to 60 years (44 male and 50 female)
Interventions	The intervention arm received 100 mg of amantadine hydrochloride twice daily and the control arm a no better described placebo
Outcomes	Efficacy: ILI cases (from a symptoms list) in each arm and a symptom score (reported in Table 1 without an indication of time of intensity). Surveillance for adverse effects (systemic) was carried out. A list of symptoms (without a denominator) is reported in Table 2
Notes	The practices of randomisation, allocation and concealment are not further defined, making it impossible to assess methodological rigour although as the distribution of sex and age was checked and found to be similar, randomisation is likely to have been satisfactory
Allocation concealment	B
Study	Dolin 1982
Methods	Prophylaxis randomised double-blind placebo controlled trial carried out in Burlington Vermont, USA. The trial was commenced on 10 January 1981 during an outbreak of influenza A/Bangkok/1/79H3N2 and A/Brazil/11/78H1N1 detected by surveillance (see Figure 1 in the text of the trial report)
Participants	Participants initially were 450 healthy non-vaccinated volunteers aged 18 to 45 (mean age 25.6 + 0.45 years). The final total of participants was 378 (132 in the placebo arm, 133 in the rimantadine arm and 113 in the amantadine arm).
Interventions	Amantadine 200 milligrams daily or rimantadine 200 milligrams or placebo.
Outcomes	Efficacy: Case definition was based on a list of symptoms plus virus isolation or a rise in serum antibody titres to influenza A. Table 1 presents both ILI cases and cases defined on the basis of laboratory confirmation. The study reports separately the efficacy on asymptomatic cases of influenza (diagnosed from a rise in antibody titres)
Notes	Although a well-written report, no real information is given on random allocation, blinding and concealment. Intention-to-treat analysis was not carried out
Allocation concealment	B
Study	Galbraith 1971
Methods	Treatment trial carried out in December 1969 to January 1970, at the time of an epidemic (possible pandemic) caused by a variant of A2/Hong Kong/68
Participants	Participants were unvaccinated family members aged more than 2 years recruited by 57 family doctors in the United Kingdom

Interventions	153 participants with laboratory-confirmed diagnosis of influenza A2 were randomised to receive either doses appropriate to their ages, for adults amantadine 200 milligrams a day (n = 72, mean age 37.4 years) or placebo (n = 81, mean age 39.1). Treatment was commenced within 48 hours of symptoms and continued for seven days
Outcomes	Efficacy: Outcomes are clinical (Tables 2 and 3) and serological (Table 4 and 5). In our meta-analysis, we have included the time of duration of fever (in days after commencement of treatment (Table 2) approximating the standard deviation of duration (not reported in the text) from the P value reported in the table. No adverse effect is mentioned or reported in the text
Notes	The authors conclude that amantadine treatment was effective in controlling fever, but no other symptoms, possibly due to lack of sensitivity of surveillance methods. Although randomisation is clearly mentioned, no detailed description of allocation and concealment is given, making its assessment impossible.
Allocation concealment	B
Study	Hayden 1980
Methods	Randomised double-blind, placebo controlled treatment trial of inhaled (20 milligrams daily) amantadine
Participants	20 participants
Interventions	Participants were randomised to receive either amantadine (n = 9, mean 19.1 years) or diluted water placebo (n = 11, mean age 20.3 years) within 48 hours of developing symptoms for a duration of four days
Outcomes	Laboratory: Influenza A/Texas/77[H3N2] and influenza A/USSR/77[H1N1] caused infection in the participants Efficacy : Cases were ascertained clinically and immunologically and outcomes in all cases are presented as scores at day 2 of follow up for 'respiratory illness' and 'constitutional illness' which does not include ILI symptoms (Figures 1 and 2). Adverse effects reported in Table 2 are all local and due to the aerosol. We only included nasal burning as the most significant The study reported data on persistence and shedding of influenza A viruses from the upper airways. Viral titres were significantly lower in the treatment arm
Notes	The trial was clearly randomised, but no description of allocation and concealment is given making its assessment impossible. Additionally the rationale for distinguishing between constitutional and respiratory illness is unclear, results of outcomes are not clearly reported (mean scores only are given) and reasons for dropouts are not explained
Allocation concealment	B
Study	Hayden 1981
Methods	A toxicity study reporting a randomised control trial undertaken in an unspecified period in USA and published in 1981
Participants	The setting is that of a state farm insurance company and the participants were 251 adult volunteers, aged between 18 to 65 (mean age of 32)
Interventions	Two trials were carried out simultaneously, both involving rimantadine and amantadine. One was a low dose (200 mg daily of each drug, n = 52) trial and the other a higher dose (300 mg daily of each drug, n = 199). The low dose trial however has been excluded due to the absence of any "cases" data, and the lack of outcomes
Outcomes	Safety : Systemic symptoms only with no other classification were noted, although not specified
Notes	The practices of randomisation, allocation and concealment are not further defined, although all doses were stated as being administered by a project nurse. This is a poorly reported trial as no detailed classification of adverse effects is given, which is a strange practice for a toxicity study. Additionally, data reported in the text is not consistent with that in Table 1.c if the text. Overall 41 out of 67 (61%) in the amantadine arm, 13 out of 66 in the placebo arm (20%), and 18 out of 63 in the rimantadine arm (29%) experienced adverse effects
Allocation concealment	B
Study	Hayden 1986
Methods	Randomised double-blind, placebo controlled treatment trial of oral rimantadine The trial took place in the universities of Virginia and Michigan in 1983
Participants	14 adults with confirmed A/Bangkok/1/79(H3N2) influenza
Interventions	Participants were randomised to receive either rimantadine 200 milligrams once daily (mean age 28 years) or placebo (mean age 23 years) for five days. Treatment started within 48 hours of symptom onset
Outcomes	Efficacy: nasal virus shedding, duration of fever (in hours) and symptom scores (presented broken down into systemic ? headache, chills, malaise etc and respiratory). Average duration of fever in the rimantadine arm was 31 hours (SD 22 hours) and 68 (SD 8 hours) in the placebo group
Notes	Although the trial is extremely clearly reported, no description of allocation and concealment is given
Allocation concealment	B
Study	Hornick 1969a
Methods	Placebo controlled double-blind treatment comparison of amantadine 100 milligrams with lactose placebo twice daily for ten days. Ninety-four inmates were randomised to receive amantadine and 103 placebo in January 1968, during an epidemic of influenza A2

Participants Participants were 153 inmates of four prisons: Jessup, Richmond, Walls and Wynne. Hornick 1969a reports results from the Jessup site (renamed Jessup/Maryland)

Interventions Amantadine n = 15 mean duration 66 hours, placebo n = 15, duration 92 hours, duration SD = 35 hours (for both arms). We transformed the duration data into 24 hour days

Outcomes Efficacy: influenza diagnosis was made on the basis of clinical and laboratory findings. The study reported data on persistence and shedding of influenza A viruses from the upper airways

Notes The word "randomised" is not visible in the text, however denominators in each of the arms are highly suggestive of randomisation. No mention of the allocation procedure is made in the text, nor are drop-outs mentioned. Overall results show that participants could be divided into "rapid resolvers" to treatment (whose illness resolved within 36 hours or less), medium resolvers (whose illness resolved within 24-36 hours) and slow resolvers (whose illness resolved in more than 36 hours) in both arms of the trial

Allocation concealment B

Study Hornick 1969b

Methods Placebo controlled double-blind treatment comparison of amantadine 100 milligrams with lactose placebo twice daily for ten days. Ninety-four inmates were randomised to receive amantadine and 103 placebo in January 1968, during an epidemic of influenza A2

Participants Richmond site (renamed Hornick/Richmond)

Interventions Amantadine n = 21 mean duration 60.9 hours, placebo n = 28, mean duration 80.1 hours, duration SD = 33 hours (for both arms)

Outcomes Efficacy: influenza diagnosis was made on the basis of clinical and laboratory findings. The study reported data on persistence and shedding of influenza A viruses from the upper airways

Notes The word "randomised" is not visible in the text, however denominators in each of the arms are highly suggestive of randomisation. No mention of the allocation procedure is made in the text, nor are drop-outs mentioned. Overall results show that participants could be divided into "rapid resolvers" to treatment (whose illness resolved within 36 hours or less), medium resolvers (whose illness resolved within 24 to 36 hours) and slow resolvers (whose illness resolved in more than 36 hours) in both arms of the trial

Allocation concealment B

Study Hornick 1969c

Methods Placebo controlled double-blind treatment comparison of amantadine 100 milligrams with lactose placebo twice daily for ten days. Ninety-four inmates were randomised to receive amantadine and 103 placebo in January 1968, during an epidemic of influenza A2

Participants Walls site (renamed Hornick/Walls)

Interventions Amantadine n = 23 mean duration 65.1 hours, placebo n = 20, mean duration 88.3 hours, duration SD = 28 hours (for both arms)

Outcomes Efficacy: influenza diagnosis was made on the basis of clinical and laboratory findings. The study reported data on persistence and shedding of influenza A viruses from the upper airways

Notes The word "randomised" is not visible in the text, however denominators in each of the arms are highly suggestive of randomisation. No mention of the allocation procedure is made in the text, nor are drop-outs mentioned. Overall results show that participants could be divided into "rapid resolvers" to treatment (whose illness resolved within 36 hours or less), medium resolvers (whose illness resolved within 24-36 hours) and slow resolvers (whose illness resolved in more than 36 hours) in both arms of the trial

Allocation concealment B

Study Hornick 1969d

Methods Placebo controlled double-blind treatment comparison of amantadine 100 milligrams with lactose placebo twice daily for ten days. Ninety-four inmates were randomised to receive amantadine and 103 placebo in January 1968, during an epidemic of influenza A2

Participants Wynne site (renamed Hornick/Wynne)

Interventions Amantadine n = 17 mean duration 49.8 hours, placebo n = 17, mean duration 82.1 hours, duration SD = 39 hours (for both arms)

Outcomes Efficacy: influenza diagnosis was made on the basis of clinical and laboratory findings. The study reported data on persistence and shedding of influenza A viruses from the upper airways

Notes The word "randomised" is not visible in the text, however denominators in each of the arms are highly suggestive of randomisation. No mention of the allocation procedure is made in the text, nor are drop-outs mentioned. Overall results show that participants could be divided into "rapid resolvers" to treatment (whose illness resolved within 36 hours or less), medium resolvers (whose illness resolved within 24 to 36 hours) and slow resolvers (whose illness resolved in more than 36 hours) in both arms of the trial

Allocation concealment B

Study	Ito 2000
Methods	Controlled treatment trial of the efficacy of amantadine during the 1999 A/Sidney/05/97 influenza season. The trial was carried out in Japan among clinic attenders within 48 hours of testing positive for influenza. Allocation is described only as semi-randomised. Follow up is not described
Participants	Forty nine persons aged 35.6 (mean) with influenza took part. No dropouts are mentioned
Interventions	Participants were assigned to either oral amantadine 100 mg daily and standard medication (combination of antibiotics, NSAIDs, antihistamines and cough mixtures) or standard medication only for 4.2 + 1.2 days
Outcomes	Efficacy: Maximum body temp after treatment (in degrees C) in days Duration of fever > 37C and > 38 in days Duration of aching in days Duration of fatigue in days
Notes	The authors conclude that amantadine hastens significantly the resolution of fever > 38C by 0.7 a day. Assessment of the trial was hampered by the limited information available in English
Allocation concealment	C

Study	Kantor 1980
Methods	Prophylaxis double-blind randomised controlled trial of the efficacy and safety of oral amantadine compared to a (not further defined) placebo. The trial took place over the period 20 February to 7 March 1978 in the military barracks at Fort Sam Houston (FSH), Texas and the target serotype was A/USSR/77
Participants	Trial participants were 139 healthy paramedic recruits (mean age 22 years)
Interventions	Participants were randomised to receive either amantadine 100 milligram tablets twice daily (n = 64) or placebo (n = 62)
Outcomes	Laboratory: paired sera were obtained at the beginning of the study and five weeks later Efficacy: case definition consisted of a list of recognised symptoms by severity, with serological confirmation and adverse effects were recorded in the questionnaires
Notes	Although the trial was randomised and allocation concealment was protected through a system of sealed envelopes, the difficulty in reconciling figures and understanding what actually happened during the trial makes this a very poorly reported study. No reason for the loss of 20 participants to follow up is given
Allocation concealment	A

Study	Kitamoto 1968
Methods	Randomised double-blind, placebo controlled treatment trial of oral amantadine. The trial took place during the 1967 to 1968 influenza season throughout Japan when A2/Kumamoto/1/65 virus and its drifted variants were circulating in the community
Participants	355 participants
Interventions	Amantadine (n = 182) (200 milligrams/day for adults) or placebo (n = 173) within 48 hours of developing symptoms
Outcomes	Efficacy: Case definition was based on symptoms and serological confirmation
Notes	Although the trial is adequately reported and clearly randomised, no description of allocation and concealment is given making its assessment impossible
Allocation concealment	B

Study	Kitamoto 1971
Methods	Randomised double-blind, placebo controlled treatment trial of oral amantadine. The trial took place during the 1968-69 influenza season throughout Japan
Participants	Seventy nine participants were randomised to receive amantadine (200 milligrams/day for adults) and seventy six placebo for seven days within 48 hours of developing symptoms
Interventions	Amantadine and placebo in a treatment role
Outcomes	Case definition was based on symptoms and serological confirmation of infection. Outcomes were duration of fever (in days), defined as a temperature of more that 37 degrees centigrade and there were no dropouts from the study. Safety: adverse events were reported as nil
Notes	Although randomisation was clearly applied and no dropouts are reported, no description of allocation and concealment is given making its assessment impossible In addition the fate to follow up of 353 participants is unclear. The authors conclude that treatment started within 2 days of symptom onset shortened significantly the duration of illness and oh high fever but did not affect asymptomatic influenza
Allocation concealment	B

Study	Knight 1970
--------------	--------------------

Methods	Randomised double blind treatment trial comparison, took place during a A2/Hong Kong influenza pandemic in January 1969
Participants	29 unvaccinated male inmates aged 22 to 42 years of two units of the Texas Department of Corrections. Only participants with both serological and culture (nasal shedding of the virus) confirmation of illness took part : of the 37 original participants only 29 were included
	Illness had become manifest an average of 42 hours before for amantadine-treated patient and 36 hours for placebo (the authors report that the differences were not significant)
Interventions	Amantadine compared to placebo. Participants were randomised to receive either amantadine 100 milligrams (n = 13) or placebo capsules (n = 16) twice daily for at least 6 days
Outcomes	Efficacy: outcomes were clinical (duration of fever and symptom score) or serological and laboratory-based (antibody titre and viral shedding). Illness had become manifest an average of 42 hours before for amantadine-treated patient and 36 hours for placebo (the authors report that the differences were not significant)
Notes	Although randomisation was clearly applied and no dropouts are reported, no description of allocation and concealment is given making its assessment impossible
Allocation concealment	B

Study Mate' 1970

Methods	Cluster randomised placebo-controlled prevention and treatment trial of amantadine during the 1969 Hong Kong influenza epidemic in seven military units in Hungary. Treatment was started as soon as the outbreak was recognised and lasted for up to three weeks. Randomisation was carried out by dormitory within the same barrack block
Participants	Four thousand seven hundred and forty healthy male soldiers aged 18 to 21 from seven different military units
Interventions	Participants were randomised to oral placebo or amantadine 100 mg twice daily as soon as the outbreak became clear. However in the units 1 to 4 the allocation procedure worked well but in the remaining units (5 to 7) the outbreak was only recognised later and some soldiers were partially treated or not treated at all. Surveillance showed that in units 5 and 7 influenza A activity was minimal and mixed with that of other agents, whereas in units 1 to 4 and 6 influenza activity was high. Because of uneven exposure to amantadine, only data for units 1 to 4 were extracted
Outcomes	Serological/Laboratory: viral isolation or antibody response Paired sera (from 25 subjects from each arm)
	Effectiveness: Cases of influenza and cases of ILI (no clear definition was given) Fever (duration and peak) Admission to infirmary Complications
	In the results section outcomes relating to complications and duration of fever are reported by three subgroups of soldiers admitted to hospital/infirmary during the trial. These groups are "V" (amantadine recipients), "U" (placebo recipients) and "P" (recipients of no intervention). The complications data are reported in "U"+"P" groups with no breakdown, leading to loss of the data. As the data relate to soldiers who are already admitted to the infirmary with influenza symptoms, this part of the trial is treatment. ILI outcome data are unclearly reported. Safety: The text mentions a pre-trial test for safety on 50 soldiers in which no adverse effects were detected but no further data are reported
Notes	The authors conclude that amantadine failed to affect morbidity but reduced peak and duration of fever, duration of stay in infirmary and the incidence of complications, especially lower respiratory tract infections. Considering its age the trial is reported reasonably but lack of clarity over allocation schedules, outcome definition and amantadine coverage has led to loss of data. In practice the trial is a mix of prevention and treatment. The analysis presented in the report did not account for the clustering of allocation by dormitory, and inadequate information is provided to allow a post-analysis adjustment for clustering
Allocation concealment	B

Study Millet 1982

Methods	Randomised double blind safety trial of amantadine alone or in combination with chlorpheniramine (an anti-histaminic compound), rimantadine alone or chlorpheniramine. The trial was conducted between October 1979 and January 1980
Participants	52 healthy adult volunteers recruited from the University of California at Los Angeles (USA)
Interventions	Amantadine 100 mg and chlorpheniramine placebo (n = 10), amantadine 100 mg and chlorpheniramine 4 mg (n = 11), chlorpheniramine 4 mg and antiviral placebo (n = 11), rimantadine 100 mg and chlorpheniramine placebo (n = 10) or antiviral placebo and chlorpheniramine placebo (n = 10) twice daily for 3 to 4 days
Outcomes	Safety: Subjective side effects (from a predefined list) with a grading of 1 (mild) to 3 (severe) and performance testing
Notes	The study was randomised and certainly double-blind, with centralised preparation of active and placebo tablets
Allocation concealment	A

Study Monto 1979

Methods	Prophylaxis randomised double-blind placebo controlled trial carried out among healthy student volunteers at the University of Michigan, USA. The trial began in February 1978, during an outbreak of influenza A/USSR-like (H1N1) and lasted seven weeks (the when the outbreak was over as confirmed by clinical and serological surveillance)
Participants	Two hundred eighty six university students aged 18 to 24
Interventions	Amantadine 100 milligrams twice daily or placebo. Participants were followed up weekly for seven weeks, the remaining duration of the outbreak of influenza
Outcomes	Efficacy: the study reports separately the efficacy on asymptomatic cases of influenza (diagnosed from a rise in antibody titres) Respiratory and adverse effect symptoms were recorded in weekly calendar-diaries and paired sera samples were taken at the beginning and end of the trial (including 5 drop-outs from the trial because of clinical influenza or major adverse effects) from 281 of the participants
Notes	The trial is well written and appears well conducted with only minor discrepancies in total numbers. The practice of random allocation and concealment appear adequate. Analysis was not carried on an intention to treat basis
Allocation concealment	A

Study Muldoon 1976

Methods	Crossover prophylaxis controlled trial conducted in a school near Chicago (USA) between 2 December and 20 December 1968 (period 1). The study took place during the pandemic of A/Hong Kong/1/68 (H3N2)
Participants	One hundred and five unvaccinated volunteer students aged around 21 years old took part
Interventions	At the beginning and the end of period 1 blood samples were taken from participants. During the eighteen days of period 1 the 53 individuals in the intervention arm received 100 mg of amantadine hydrochloride twice daily and the control arm a no better described oral placebo. After a "holiday" period of 16 days (period 2) the participants were crossed over to assess whether withdrawal of amantadine rendered participants more or less susceptible to infection. The procedure was inverted and students were followed up for a further 10 days (period 3)
Outcomes	Efficacy: ILI cases (from a symptom score coupled with virus-specific antibody rise). This allowed the authors to distinguish non-influenza related illness during periods 1 and 2 (reported in Table 1 without an indication of intensity of symptoms). During period 1 (Table 2) six students had influenza (5 with serological confirmation) out of the 53 in the intervention arm and 10 (2 with serological confirmation) out of the 52 in the placebo arm Adverse events are described as insignificant but no data are reported
Notes	The authors conclude that amantadine is effective in a preventive role. The practices of randomisation, allocation and concealment are not defined, making it impossible to assess methodological rigour, although the similar numbers of participants in each arm led us to consider this a randomised trial. No drop-outs are reported
Allocation concealment	B

Study Nafta 1970

Methods	Randomised double blind placebo-controlled prevention trial of amantadine during the 1969 Hong Kong influenza epidemic in 4 locations in Romania (two sanatoria, one blood transfusion centre and one public health department). Treatment was started before influenza activity was recognised. Randomisation is not described but both drugs and placebo were centrally prepared and were indistinguishable apart from a letter C for the active principle and R for placebo
Participants	Two-hundred and fifteen healthy subjects in the four trial locations. No withdrawals are reported. Data are reported for all participants by pre-treatment serological status and study site
Interventions	Oral placebo or amantadine 100 mg twice daily for 20 days
Outcomes	Serological/Laboratory: antibody response with paired sera (fourfold or more increase was considered positive) Effectiveness: cases of influenza Cases of ILI (influenza symptoms but no antibody rise) Antibody rise with no influenza symptoms Safety: no adverse events are reported
Notes	The authors conclude that amantadine was highly effective in preventing influenza from Hong/Kong A2 virus and appeared to prevent symptom expression without interfering with the immune response. A well-reported trial. We assume all participants are healthy
Allocation concealment	B

Study Oker-Blom 1970

Methods	Prophylaxis randomised double-blind placebo controlled trial begun on 20 January 1969 in Helsinki, Finland and lasting for 30 days during the pandemic of influenza A2 Hong Kong
Participants	Participants were 391 healthy medical students (132 females and 259 males) aged on average 22 years
Interventions	Participants were randomised to receive either amantadine 100 mg or placebo (tablets containing calcium lactate) twice daily. Additionally the authors analysed age-stratified results for each arm (although the results are not included in the text)
Outcomes	Efficacy: cases were defined on the basis of self-reported (by questionnaire) clinical symptoms and serological titres Safety: headache, difficulty in concentration, insomnia, vertigo, malaise

Notes	The authors conclude that amantadine has a protective efficacy of 52%. Randomisation and allocation are not sufficiently described whereas the placebo tablets are described as "identical". No reason is given for the two dropouts from the study. It is perhaps debatable whether some of the self-reported influenza cases really were such
Allocation concealment	B
Study	Payler 1984
Methods	Prophylaxis randomised open trial of 536 members of Malvern Boys School in the UK. A/H1N1 was the prevalent viral strain
Participants	Boys, 13 to 19 had been previously immunised in the autumn of 1982 (viral strain not reported)
Interventions	Boys were randomised to receive either amantadine 100 milligrams daily (n = 267 or no treatment n = 269) for fourteen days. The trial started on 18 February 1983, as soon as the cases of laboratory-confirmed influenza were described
Outcomes	Efficacy: case definition is unclear but from the results (Table 2) it would appear that clinical definitions and laboratory isolates were used
Notes	Although the trial was randomised, the design is open and the analysis was not carried out on intention to treat. Additionally, length of follow up is not reported
Allocation concealment	C
Study	Peckinpaugh 1970a
Methods	Randomised trial of the effects of oral amantadine for 28 days. Individuals in each arm, three days after commencing treatment were assigned to be injected with either influenza vaccine (2059 individuals) or subcutaneous saline placebo (2124 individuals). Peckinpaugh/1 was a randomised factorial double-blind controlled trial conducted between 5 December 1967 and 1 June 1968 during the 1968 to 1969 pandemic
Participants	Four-thousand one hundred eighty three US Naval trainees. Data for those who received vaccine were not extracted
Interventions	Comparison of the effects of oral amantadine (200 milligrams daily) on 2079 individuals and oral placebo on 2104 individuals with and without the addition of vaccine
Outcomes	Efficacy: outcomes are presented in histogram form (Figure 3) by intervention arm (amantadine and influenza vaccine - 1039 individuals, influenza vaccine and oral placebo - 1020 individuals, amantadine and subcutaneous placebo - 1040 and subcutaneous and oral placebo - 1084 individuals). Outcomes in the figure are: % of participants who did not seek treatment, sought treatment as outpatients or were admitted to local hospital. Adverse events are described as nil
Notes	Both studies report no effect, probably because of low influenza circulation. The study was definitely randomised and arrangements to conceal allocation appear adequate. The standard of reporting is poor with outcomes reported in histogram form, making estimation of their incidence necessary. Additionally contradictory statements in the text (concerning the definition of cases and serological outcomes) make interpretation of the text difficult
Allocation concealment	A
Study	Peckinpaugh 1970b
Methods	Peckinpaugh 2 reports the results of a study conducted from December 1968 to May 1969 during the 1968-69 pandemic
Participants	US Naval recruits
Interventions	Recruits were randomised to receive either amantadine 200 milligrams daily (n = 1329) or placebo (n = 1321) orally for 20 days
Outcomes	As in Peckinpaugh 1, serological assessment was carried out on one fourth of participants (416 sera pairs). Outcome definition and presentation (Figure 6) were similar to those in Peckinpaugh 1, as is our transformation of them
Notes	Both studies report no effect, probably because of low influenza circulation. The study was definitely randomised and arrangements to conceal allocation appear adequate. The standard of reporting is poor with outcomes reported in histogram form, making estimation of their incidence necessary. Additionally contradictory statements in the text (concerning the definition of cases and serological outcomes) make interpretation of the text difficult
Allocation concealment	A
Study	Pettersson 1980
Methods	Prophylaxis randomised placebo-controlled double-blind trial in a military training centre in Finland commencing on 17 January 1978. At the time an epidemic of A H1N1 was underway in the surrounding community
Participants	One hundred ninety two participants (military recruits aged 21 average)
Interventions	Participants were randomly assigned to receive either amantadine 200 milligrams daily or calcium lactate placebo tablets
Outcomes	Efficacy: participants were followed up for three weeks and cases were defined on the basis of retrospective analysis of questionnaires and antibody titre rise in paired sera. Infection with influenza A H3N2 virus also was verified serologically

Notes	Although the study report is well written and random allocation was carried out on the basis of random number tables, allocation concealment was unspecified and intention to treat analysis did not take place
Allocation concealment	B
Study	Plesnik 1977
Methods	Prophylaxis randomised double-blind controlled trial of amantadine during an epidemic of influenza A/Victoria/42/75 (H3N2) virus. The trial took place in the middle of March 1976 in the former Czechoslovakia and lasted 20 days
Participants	Participants were 1133 healthy students, industrial workers and elderly aged 10 to 69
Interventions	Participants were randomised to receive either amantadine 100 milligrams once or twice daily (n = 574) or placebo (n = 559), one or two tablets daily
Outcomes	Efficacy: case definition was based on influenza symptoms and antibody titre rise from paired sera and viral isolation (although from the translated text it is not clear whether this practice covered the whole study population). Adverse effects are reported in detail in the trial
Notes	Although randomisation, allocation and analysis on an intention to treat are not described, concealment is described as a centralised scheme with coded tablets and is therefore assessed as adequate
Allocation concealment	A
Study	Quarles 1981
Methods	Prophylaxis randomised double blind placebo-controlled trial carried out at the University of Texas
Participants	Participants were 444 healthy students aged 18 to 24 who were followed up for six weeks on the basis weekly of self-reporting. The trial was commenced on week 7 (? mid-February) 1978 during an epidemic of influenza A/USSR /90/77 virus
Interventions	Students were randomised to receive either amantadine (100 milligrams), or rimantadine (100 milligrams), or placebo (not specified) tablets twice daily
Outcomes	Efficacy: cases were defined on the basis of paired sera and clinical symptoms. Viral isolation from throat swabs was additionally carried out
Notes	The practices of randomisation, allocation and concealment are not defined, making it impossible to assess methodological rigour. Analysis on the basis of intention to treat was not carried out and the overall quality of reporting is poor (with no complete details of reasons for dropout). This study was probably commenced at of just after the peak of influenza transmission with a consequent possible underestimation of the efficacy of prophylaxis interventions (due to late commencement of prophylaxis)
Allocation concealment	B
Study	Rabinovich 1969
Methods	Randomised placebo-controlled treatment trial of the efficacy of rimantadine during the 1967 A2/Iowa/1/67 influenza season. The trial was carried out in the Iowa state penitentiary, USA. Treatment was started as soon as the outbreak was recognised and lasted ten days. Randomisation is not described in detail but allocation concealment was centralised using coded bottles
Participants	Twenty-two unvaccinated inmates of the penitentiary took part. Nineteen had a retrospective diagnosis of influenza infection (through antibody titre assessment), one dropped out of the trial of the placebo arm and no further details are given of the three participants who had ILI symptoms but no serological confirmation of infection. All participants were enrolled if they had ILI symptoms of less than 48 hours' duration. All 18 influenza cases had fever, chills, malaise and fatigue, nasal stuffiness, sore or dry throat and nasal mucosal swelling
Interventions	Participants were randomised to oral placebo or rimantadine 150 mg twice daily for ten days. No symptomatic medication was given
Outcomes	Serological/Laboratory: viral isolation antibody response (paired sera) Effectiveness: cases of influenza (symptoms of ILI plus antibody response); duration of symptoms (fever - oral temp > 37C - nasal stuffiness, headache, sneezing, chills, sore throat, sweats, cough, malaise, sputum, myalgia, chest pain, eye pain, anorexia, apathetic appearance, hyperemic nasal mucosa, nasal discharge, nasal mucosa swelling, pharyngitis); severity of symptoms (4 point scale 0 = not present, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe, 4 = very severe) The text does not mention any safety outcome data
Notes	The authors conclude that rimantadine hastens significantly the resolution of symptoms (50% difference in 36 hours). A well reported trial considering its age
Allocation concealment	A
Study	Reuman 1989
Methods	Reuman is the report of a double-blind prophylaxis randomised controlled trial. The study was conducted in Cincinnati Christ Hospital, Ohio, USA during the 1985 to 1986 influenza season. Participants were followed up weekly for six weeks through symptom diaries and visits and all those reporting with influenza- like illness (pre-defined from a list of signs and symptoms) were seen on two consecutive days for examination and collection of nasal washouts
Participants	Participants were 476 healthy hospital personnel aged 18 to 55

Interventions	There were three arms to the trial: a) 159 subjects randomly allocated to receive amantadine 100 milligram/day b) 159 subjects randomly allocated to receive amantadine 200 milligram/day c) 158 subjects randomly allocated to receive identical looking placebo capsules each day. To test compliance with the schedule random blood test were carried out on 48 subjects (all results were consistent with compliance)
Outcomes	Laboratory: paired sera were collected at the beginning and end of the trial and tested for antibodies against A/Chile /1/83(H1N1), A/Philippines/1/82(H3N2) and B/USSR/100/83 the three prevalent viruses during the study period. Viral assays were performed from nasal washouts. Efficacy: ILI and influenza. Five participants were infected in the placebo group, two subjects in the 100 mg group and one in the 200 mg group. The number of participants with at least one (systemic) adverse effect was 49 in the placebo arm, 47 in the 100 mg arm and 71 in the 200 mg arm, indicating a clear dose-adverse effect relationship (Table 1)
Notes	The authors conclude that influenza activity was too low to be detected by the study (which was powered for a 30% incidence). The study is of good quality with computer-generated randomisation, checks on allocation concealment and good blinding procedures. No dropouts are reported
Allocation concealment	A
Study	Schapira 1971
Methods	The study is a placebo-controlled trial of amantadine conducted in the Northern English village of Keighly by one general practitioner during the pandemic of the winter of 1968 to 1969. Follow up was ten days
Participants	Two-hundred and ninety seven healthy volunteers from firms, schools, a newspaper, a bank and families. Participants' mean age was evenly matched at 38 years (active arm) and 38.5 years (placebo arm). All participants' sera were screened prior to commencement and those who complained of symptoms of influenza underwent a second antibody titre estimation against A2/Hong Kong/1/68, the prevalent strain at the time. As it is likely that some participants were already infected prior to commencement the authors point out that the trial is both prophylaxis and treatment
Interventions	Participants were allocated to receive either amantadine 100 milligrams every twelve hours (157 participants) or an oil-based placebo capsule (140 participants), identified only by a code
Outcomes	Laboratory: paired sera Efficacy: ILI or influenza Adverse effects are not reported
Notes	The authors conclude that the trial provides "marginal" evidence of prophylaxis effect of amantadine. The practices of randomisation, and allocation are not described, making it impossible to assess methodological rigour, although the similar numbers of participants in each arm led us to consider this a randomised trial. Allocation concealment appeared adequate. 49 out of the 157 volunteers in the treatment arm suffered influenza symptoms compared to 39 out 140 on the placebo arm. However only 8 and 15 cases respectively were serologically confirmed as influenza (Table 3). Twelve paired sera were unavailable for the 49 symptomatic volunteers in the treatment arm and three paired sera were unavailable although the authors do not explain the reason for the dropouts
Allocation concealment	B
Study	Smorodintsev 1970
Methods	Prophylaxis randomised double-blind placebo controlled trial carried out in eight engineering schools around Leningrad, in the former USSR. The design comprised an "internal" (day students) and "external" (i.e. boarders) do-nothing control groups. Differential follow up is recorded between placebo and amantadine arms (30 days) and controls (12 days). The trial was carried out during the pandemic of 1968 to 1969
Participants	Participants were all males, aged 18 to 30. The study commenced around January 1969 with staggered starts, according to the results of school specific surveillance against A2/Hong Kong/68 virus
Interventions	Participants were randomised to receive amantadine 100 milligrams daily (n = 5092) or placebo tablets (n = 3175)
Outcomes	Efficacy: case definition was based on a list of symptoms plus a four-fold rise in serum antibody titres to influenza A
Notes	The authors conclude that amantadine was effective in preventing cases. Although randomisation occurred and concealment is described in an adequate manner, an unknown number of participants were given amantadine syrup. As no reference to syrup placebo is made in the text (only to tablet form), robustness of blinding and concealment is questionable. Additionally the numerous discrepancies in the text make this a poorly reported trial
Allocation concealment	A
Study	Wendel 1966
Methods	Prophylaxis and treatment randomised double blind placebo-controlled trial in a prison community in Philadelphia, USA in January 1963. Follow up length was 10 days
Participants	Participants were prison inmates aged 17 to 54 exposed to naturally occurring influenza A2Japan305/57 virus
Interventions	Placebo was a lactose tablet. In the preventive trial 794 inmates were randomised to receive amantadine 200 milligrams daily (n = 439) or placebo (n = 355)
Outcomes	Efficacy: cases were defined both clinically and serologically

Notes	The trials are well reported although randomisation was not good (as confirmed by uneven numbers in the arms - 20% excess in the amantadine arm) and allocation concealment is adequate
Allocation concealment	A
Study	Wingfield 1969
Methods	Randomised double blind placebo-controlled treatment trial which took place in the Virginia State Penitentiary, USA, during an outbreak of influenza A2/Rockville/1/65 in January to February 1968
Participants	Participants were 95 inmates whose symptoms developed in the previous 24 hours
Interventions	Ninety-five inmates were randomised to receive either amantadine 100 milligrams (n = 23), or rimantadine 150 milligrams (n = 24) or placebo lactose capsules (n = 48) twice daily. Medication was commenced within 24 hours of developing symptoms and continued for ten days. The final denominators for which data are provided in the report are: Placebo n = 39 Amantadine n = 20 Rimantadine n = 20
Outcomes	Efficacy: only data relating to participants with temperatures of 37.5 degrees centigrade or more on the first day of the study were analysed of the duration of fever outcome and one participant was later found not to have a rise at the second antibody titre estimation. We have included duration of fever as the clinical outcome in our meta-analysis The study reported data on persistence and shedding of influenza A viruses from the upper airways at day 2 of follow up
Notes	The authors conclude that amantadine was effective in reducing symptoms. Randomisation and allocation concealment are detailed in the text with individual coded "vials" (which we assume to mean containers) system. Intention to treat analysis appears to have taken place on individuals who fulfilled clinical and serological criteria
Allocation concealment	A
Study	Younkin 1983
Methods	Randomised double blind comparison of amantadine with aspirin. The trial took place during an outbreak of influenza A/Brazil/78 (H1N1) in the winter of 1981
Participants	The 48 participants in the trial were otherwise healthy college students aged 17 to 20 from the University of Rochester, New York, USA. Participants all had ILI symptoms and some had (later) laboratory confirmed diagnosis of influenza
Interventions	Participants were randomised to receive either amantadine 100 milligrams a day (n = 16), 200 milligrams a day (n = 14) or aspirin 3.25 grams a day (n = 17)
Outcomes	Efficacy: outcomes are presented as both symptoms scores (Figure 1) and duration of fever (in the text). The study reported data on persistence and shedding of influenza A viruses from the upper airways at day 4 of follow-up. There were lower viral titres in the control group
Notes	Randomisation and allocation concealment are well detailed in the text and concealment in particular appears very robust with an elaborate system of envelopes. To uniformly make up the tablets number, the aspirin arm had two placebo tablets included. Compliance was equally tested by daily questioning
Allocation concealment	A
Study	van Voris 1981
Methods	Randomised in a double-blind design
Participants	This treatment trial was carried out in February 1978 in University of Rochester, USA on 45 students with laboratory confirmed influenza A/USSR/77[H1N1]
Interventions	Participants received either amantadine 200 milligrams daily (n = 14) or rimantadine 200 milligrams daily (n = 14) or inert placebo capsules (n = 12) and followed up for five days
Outcomes	Efficacy: outcomes reported were symptom scores (Figure 1), duration of temperature (Figure 2 and in the text at page 1130). We used the outcome ?number of participants with temperatures more than 37.5 degrees centigrade?, 48 hours after commencing medication (a dichotomous outcome). Data on mean duration of fever were not given. The study reported data on persistence and shedding of influenza A viruses from the upper airways at day 2. Viral titres were significantly lower in the treatment arm
Notes	The trial is well reported and definitely randomised. Allocation concealment is described and appears to be adequate
Allocation concealment	A

ILI = influenza-like illness

Characteristics of excluded studies

Study

Reason for exclusion

Study	Reason for exclusion
Aoki 1986	Contains insufficient data
Atmar 1990	This study reports the results of safety and pharmacokinetic studies of inhaled rimantadine aerosol in both healthy and ill (with confirmed influenza A and B) volunteers. Although the text reports that inhaled rimantadine appears efficacious against influenza, no data is presented and the text goes on to qualify the effectiveness as not statistically significant against placebo
Baker 1969	Insufficient data presented
Bricaire 1990	45% of participants are children and no breakdown of data by age group is reported
Bryson 1980	Insufficient data presented
Clover 1986	Trial of the preventive effect of rimantadine in children within families. Adults were not exposed to rimantadine or placebo
Crawford 1988	Ages of participants were outside protocol age range (majority of participants are aged under 15 years)
Dawkins 1968	RCT - experimental influenza trial
Finklea 1967	RCT - study population are children
Galbraith 1969	40% of trial population are outside the protocol's age inclusion criteria.
Galbraith 1973	Population is outside (target) age range. Does not fulfil study inclusion criteria
Hayden 1983	Toxicity study presenting further analysis of the data contained in Hayden 1981
Hayden 1985	Crossover study of the pharmacokinetics of amantadine and rimantadine in 12 adults. There are no clinical or safety outcomes presented
Hayden 1989	This trial assesses efficacy, rate of transmission and resistance to rimantadine from index cases to contacts within families . The trial is excluded because 42% of contacts in families with serologically documented influenza A are children (Table 1)
Hayden 1991	The study is a treatment RCT of both families and 12 adults. No age breakdown is given for the outcome data
Knight 1969	RCT - insufficient data reported
O'Donoghue 1971	Semi-randomised allocation. In part, patients were admitted to hospital, therefore do not fit in inclusion criteria for "healthy adults". Additionally, patient ages are outside those stipulated in inclusion criteria
Rose 1980	Non randomised, non placebo-controlled study
Smorodinstev 1970a	Presents duplicate data of included study
Smorodintsev 1970b	Trial of preventive efficacy in artificially induced influenza
Togo 1968	RCT - experimental influenza trial
Togo 1970	Duplicate of Hornick (identical sample sizes, same sites, same period, not cross-referenced)

REFERENCIAS

Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

Brady 1990{Solo datos publicados}

Brady MT, Sears SD, Pacini DL, Samorodin R, DePamphills J, Oakes M, et al. Safety and prophylactic efficacy of low-dose rimantadine in adults during an influenza A epidemic. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1990;34:1633-66.

Callmander 1968{Solo datos publicados}

Callmander E, Helligren L. Amantadine hydrochloride as a prophylactic in respiratory infections. A double-blind investigation of its clinical use and serology. *Journal of Clinical Pharmacology* 1968;8:186-9.

Dolin 1982{Solo datos publicados}

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. *New England Journal of Medicine* 1982;307:580-4.

Galbraith 1971{Solo datos publicados}

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;2:113-5.

Hayden 1980{Solo datos publicados}

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

Hayden 1981{Solo datos publicados}

Hayden FG, Gwaltney JM, van de Castle RL, Adams KF, Giordani B. Comparative toxicity of amantadine hydrochloride and rimantadine hydrochloride in healthy adults. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1981;19:226-33.

Hayden 1986{Solo datos publicados}

Hayden FG, Monto AS. Oral rimantadine hydrochloride therapy of influenza A virus H3 N2 subtype infection in adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1986;29:339-41.

Hornick 1969a{Solo datos publicados}

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

Hornick 1969b{Solo datos publicados}

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

Hornick 1969c{Solo datos publicados}
Hornick RB, Togo Y, Mahler S, Iezzoni D. Evaluation of amantadine hydrochloride in the treatment of A2 influenza disease. *Bulletin of the World Health Organization* 1969;41:671-6.

Hornick 1969d{Solo datos publicados}
Hornick RB, Togo Y, Mahler S, Iezzoni D. Evaluation of amantadine hydrochloride in the treatment of A2 influenza disease. *Bulletin of the World Health Organization* 1969;41(Trial no AMANT18):671-6.

Ito 2000{Solo datos publicados}
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.

Kantor 1980{Solo datos publicados}
Kantor RJ, Potts DW, Stevens D, 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;145:312-5.

Kitamoto 1968{Solo datos publicados}
Kitamoto O. Therapeutic effectiveness of amantadine hydrochloride in influenza A2 - double blind studies. *Japanese Journal of Tuberculosis & Chest Diseases* 1968;15:17-26.

Kitamoto 1971{Solo datos publicados}
Kitamoto O. Therapeutic effectiveness of amantadine hydrochloride in naturally occurring Hong Kong influenza - double-blind studies. *Japanese Journal of Tuberculosis & Chest Diseases* 1971;17:1-7.

Knight 1970{Solo datos publicados}
Knight V, Fedson D, Baldini J, Douglas RG, Couch RB. Amantadine therapy of epidemic influenza A2 (Hong Kong). *Infection and Immunity* 1970;1:200-4.

Mate' 1970{Solo datos publicados}
Mate' J, Simon M, Juvancz I, et al. Prophylactic use of amantadine during Hong Kong influenza epidemic. *Acta Microbiologica Academiae Scientiarum Hungaricae* 1970;17:285-96.

Millet 1982{Solo datos publicados}
Millet VM, Dreisbach M, Bryson YJ. Double-blind controlled study of central nervous system side effects of amantadine, rimantadine and chlorpheniramine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1982;21(1):1-4.

Monto 1979{Solo datos publicados}
Monto AS, Gunn RA, Bandyk MG, King CL. Prevention of Russian influenza by amantadine. *Journal of the American Medical Association* 1979;241:1003-7.

Muldoon 1976{Solo datos publicados}
Muldoon RL, Stanley ED, Jackson GG. Use and withdrawal of amantadine chemoprophylaxis during epidemic influenza A. *American Review of Respiratory Disease* 1976;113:487-91.

Nafta 1970{Solo datos publicados}
Nafta I, Turcanu AG, Braun I, et al. Administration of amantadine for the prevention of Hong Kong influenza. *Bulletin of the World Health Organization* 1970;42(3):423-7.

Oker-Blom 1970{Solo datos publicados}
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;3:676-8.

Payler 1984{Solo datos publicados}
Payler DK, Purdham PA. Influenza A prophylaxis with amantadine in a boarding school. *Lancet* 1984;1:502-4.

Peckinpough 1970a{Solo datos publicados}
Peckinpough RO, Askin FB, Pierce WE, Edwards EA, Johnson DP, Jackson GG. Field studies with amantadine: acceptability and protection. *AMANTADINE* 42. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1970;173:62-73.

Peckinpough 1970b{Solo datos publicados}
Peckinpough RO, Askin FB, Pierce WE, Edwards EA, Johnson DP, Jackson GG. Field studies with amantadine: acceptability and protection. *AMANTADINE* 42. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1970;173:62-73.

Petterson 1980{Solo datos publicados}
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. *Journal of Infectious Diseases* 1980;142:377-83.

Plesnik 1977{Solo datos publicados}
Plesnik V, Heinz F, Bindas B, et al. Controlled study of influenza prophylaxis using amantadine VUFB. *Chzeckoslovak Epidemiologie Mikrobiologie, Immunologie* 1977;26(4):216-26.

Quarles 1981{Solo datos publicados}
Quarles JM, Couch RB, Cate TR, Goswick CB. Comparison of amantadine and rimantadine for prevention of type A (Russian) influenza. *Antiviral Research* 1981;1:149-55.

Rabinovich 1969{Solo datos publicados}
Rabinovich S, Baldini JT, Bannister R. Treatment of influenza. The therapeutic efficacy of rimantadine HC1 in a naturally occurring influenza A2 outbreak. *The American Journal of the Medical Sciences* 1969;257(5):328-35.

Reuman 1989{Solo datos publicados}
*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;11:27-40.

Schapira 1971{Solo datos publicados}
Schapira M, Oxford JS, Galbraith AW. A study of 1-adamantamine hydrochloride during the 1970 Hong Kong influenza epidemic. *Journal of the Royal College of General Practitioners* 1971;21:695-7.

Smorodintsev 1970{Solo datos publicados}
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;42:865-72.

van Voris 1981{Solo datos publicados}
van Voris LP, Betts RF, Hayden FG, Christmas WA, Douglas RG. Successful treatment of naturally occurring influenza A/USSR/77 H1N1. *Journal of the American Medical Association* 1981;245:1128-31.

Wendel 1966{Solo datos publicados}
Wendel HA, Snyder MT, Pell S. Trial of amantadine in epidemic influenza. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1966;7:38-43.

Wingfield 1969{Solo datos publicados}
Wingfield WL, Pollack D, Grunert RR. Therapeutic efficacy of amantadine HC1 and rimantadine HC1 in naturally occurring influenza A2 respiratory illness in man. *New England Journal of Medicine* 1969;281:579-84.

Younkin 1983 {Solo datos publicados}

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

Referencias de los estudios excluidos de esta revisión

Aoki 1986

Aoki FY, Stiver HG, Sitar DS, Hammond GW, Milley EV, Vermeersch C, et al. Potential of influenza vaccine and amantadine to prevent influenza A illness in Canadian forces personnel 1980-1983. *Military Medicine* 1986;151:459-65.

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 & Chemotherapy* 1990;34:2228-33.

Baker 1969

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

Bricaire 1990

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

Bryson 1980

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. *Journal of Infectious Diseases* 1980;141:543-7.

Clover 1986

Clover RD, Crawford SA, Abell TD, et al. Effectiveness of rimantadine prophylaxis of children within families. *American Journal of Diseases of Children* 1986;140:706-9.

Crawford 1988

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;7:379-83.

Dawkins 1968

Dawkins AT Jr, Gallager LR, Togo Y, et al. Studies on induced influenza in man. II. Double-blind study designed to assess the prophylactic efficacy of an analogue of amantadine hydrochloride. *JAMA* 1968;203(13):1095-9.

Finklea 1967

Finklea JF, Hennessy AV, Davenport FM. A field trial of amantadine prophylaxis in naturally-occurring acute respiratory illness. *American Journal of Epidemiology* 1967;85(3):403-12.

Galbraith 1969

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;41:677-82.

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. *Journal of the Royal College of General Practitioners* 1973;23:34-7.

Hayden 1983

Hayden FG, Hoffman HE, Spyker DA. Differences in side effects of amantadine hydrochloride and rimantadine hydrochloride relate to differences in pharmacokinetics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1983;23(3):458-64.

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 1989

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

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 & Chemotherapy* 1991;35:1741-7.

Knight 1969

Knight V, Fedson D, Baldini J, et al. Amantadine therapy of epidemic influenza A2-Hong Kong. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1969;9:370-1.

O'Donoghue 1971

O'Donoghue JM, Ray CG, Terry DW, Beaty HN. Prevention of nosocomial influenza infection with Amantadine. *American Journal of Epidemiology* 1972;97:276-82.

Rose 1980

Rose HJ. The use of amantadine and influenza vaccine in a type A influenza epidemic in a boarding school. *Journal of the Royal College of General Practitioners* 1980;30:619-21.

Smorodintsev 1970a

Smorodintsev AA, Karpuhin GI, Zlydnikov DM, Malysheva AM, Svecova EG, Burov SA, et al. The prospect of amantadine for prevention of influenza A2/Hong Kong epidemics in January-February 1969 in Leningrad. *Annals of the New York Academy of Science* 1970;173:44-73.

Smorodintsev 1970b

Smorodintsev AA, Zlydnikov DM, Kiseleva AM, Romanov JA, Kazantsev AP, Rumovsky VI. Evaluation of amantadine in artificially induced A2 and B influenza. *Journal of the American Medical Association* 1970;213:1448-54.

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. *JAMA* 1968;203(13):1089-94.

Togo 1970

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

Referencias de los estudios en espera de evaluación

Tkaczewski 1972

Tkaczewski W, Niedzielska H, Denys A, Bochenska J, Kulawczyk M, Szymanski L, et al. Clinical evaluation of Remantadine in the treatment of influenza. *Polski Tygodnik Lekarski* 1972;27(42):1650-2.

Referencias adicionales

Aoki 1998

Aoki FY. Amantadine and rimantadine. In: Nicholson, Hay, Webster, editor(s). Textbook of Influenza. London: Blackwell, 1998:457-76.

ARI Group 1998

Cochrane Acute Respiratory Infections Group. Search strategy for specialised register. The Cochrane Library. 1998; Vol. Issue 1.

Bright 2005

Bright RA, Medina M-j, Xu X, et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. Lancet 2005;366: 1175-81.

Deeks 2004

Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing and presenting results. In: Alderson P, Green S, Higgins J, editor(s). Cochrane Reviewer's Handbook 4.2.2 [updated March 2004]; Section 8. The Cochrane Library, Issue 1. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.

Schulz 1995

Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA 1995;273:408-12.

WHO 2005

World Health Organisation. Global Agenda on Influenza Surveillance and Control. <http://www.who.int/csr/disease/influenza/csrinfluenzaglobalagenda/en/print.html> (accessed 10 October 2005).

Referencias de otras versiones de esta revisión

Jefferson 2006

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

* El asterisco señala los documentos más importantes para este estudio

COMENTARIOS Y CRITICAS

Missing study?

Resumen:

I recently stuck upon a paper that may be relevant for this review, either to include (am not sure whether the trial was randomized, but it was placebo-controlled) or as 'excluded study'.

Here are the details:

Máté J, Simon M, Juvancz I, et al. Prophylactic use of amantadine during Hong Kong influenza epidemic. Acta Microbiol Acad Sci Hung 1970;17: 285-296. Can send a copy if necessary.

I certify that I have no affiliations with or involvement in any organisation or entity with a direct financial interest in the subject matter of my criticisms

Contestación del autor:

The study identified by Van Wouden has been included in the review

Tom Jefferson

Colaboradores:

Johannes C van der Wouden

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 Amantadina oral versus placebo (profilaxis)

Medida de resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Casos de gripe	11	4645	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	0.39 [0.24, 0.65]
02 Casos de ETI	15	17496	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	0.75 [0.64, 0.87]
03 Efectos adversos			Odds-ratio (efectos aleatorios) IC del 95%	Subtotales únicamente
04 Excreción nasal de virus o persistencia en las vías aéreas superiores a los 2 a 5 días	1	79	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	0.68 [0.53, 0.87]

01 Amantadina oral versus placebo (profilaxis)

05 Casos de gripe (asintomáticos)	4	963	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	0.85 [0.40, 1.80]
---	---	-----	---	-------------------

02 Rimantadina oral versus placebo (profilaxis)

Medida de resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Casos de gripe	3	688	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	0.28 [0.08, 1.08]
02 Casos de ETI	3	688	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	0.65 [0.35, 1.20]
03 Efectos adversos			Odds-ratio (efectos aleatorios) IC del 95%	Subtotales únicamente
04 Casos de gripe (asintomáticos)	1	265	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	1.39 [0.45, 4.27]

03 Amantadina oral versus rimantadina oral (profilaxis)

Medida de resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Casos de gripe	2	455	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	0.89 [0.48, 1.65]
02 Casos de ETI	2	455	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	0.88 [0.57, 1.35]
03 Efectos adversos			Odds-ratio (efectos aleatorios) IC del 95%	Subtotales únicamente

04 Amantadina oral versus placebo (tratamiento)

Medida de resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Duración de la fiebre (37 grados centígrados o más) en días	10	542	Diferencia de medias ponderada (efectos aleatorios) IC del 95%	-0.99 [-1.26, -0.71]
02 Casos con fiebre a las 48 horas	2	85	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	0.21 [0.07, 0.66]
03 Efectos adversos			Odds-ratio (efectos aleatorios) IC del 95%	Subtotales únicamente
04 Duración de la estancia hospitalaria (en días)	1	36	Diferencia de medias ponderada (efectos aleatorios) IC del 95%	-0.90 [-2.20, 0.40]
05 Excreción nasal de virus o persistencia en las vías aéreas superiores a los 2 a 5 días	3	170	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	0.96 [0.72, 1.27]

05 Rimantadina oral versus placebo (tratamiento)

Medida de resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Duración de la fiebre (37 grados centígrados o más) en días	3	82	Diferencia de medias ponderada (efectos aleatorios) IC del 95%	-1.24 [-1.71, -0.76]
02 Casos con fiebre a las 48 horas	4	122	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	0.16 [0.05, 0.53]
03 Efectos adversos			Odds-ratio (efectos aleatorios) IC del 95%	Subtotales únicamente
04 Excreción nasal de virus o persistencia en las vías aéreas superiores a los 2 a 5 días	3	152	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	0.67 [0.22, 2.07]

06 Amantadina oral versus rimantadina oral (tratamiento)

01 Amantadina oral versus placebo (profilaxis)

Medida de resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Duración de la fiebre (37 grados centígrados o más) en días	1	40	Diferencia de medias ponderada (efectos aleatorios) IC del 95%	0.20 [-0.56, 0.96]
02 Casos con fiebre a las 48 horas	2	73	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	0.99 [0.23, 4.37]
03 Efectos adversos			Odds-ratio (efectos aleatorios) IC del 95%	Subtotales únicamente

07 Amantadina oral o inhalada versus placebo o aspirina

Medida de resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Excreción nasal de virus o persistencia en las vías aéreas superiores a los 2 a 5 días	5	237	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	0.93 [0.71, 1.21]

08 Amantadina oral versus medicación estándar (tratamiento)

Medida de resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Duración de la fiebre (37 grados centígrados o más) en días	2	78	Diferencia de medias ponderada (efectos aleatorios) IC del 95%	0.25 [-0.37, 0.87]
02 Efecto adverso - insomnio	1	47	Odds-ratio (efectos aleatorios) IC del 95%	0.92 [0.26, 3.20]
03 Excreción nasal de virus o persistencia en las vías aéreas superiores a los 2 a 5 días	1	47	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	0.71 [0.44, 1.13]

09 Amantadina inhalada versus placebo (tratamiento)

Medida de resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Puntuación de síntomas en casos confirmados (enfermedad respiratoria)	1	20	Diferencia de medias ponderada (efectos aleatorios) IC del 95%	-1.00 [-3.64, 1.64]
02 Puntuación de síntomas en casos confirmados (enfermedad constitucional)	1	20	Diferencia de medias ponderada (efectos aleatorios) IC del 95%	-2.00 [-16.98, 12.98]
03 Efectos adversos - locales - irritación nasal	1	20	Odds-ratio (efectos aleatorios) IC del 95%	12.50 [1.09, 143.43]
04 Excreción nasal de virus o persistencia en las vías aéreas superiores a los 2 a 5 días	1	20	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	1.53 [0.58, 4.05]

CARÁTULA

Titulo **Amantadina y rimantadina para la gripe A en adultos**

Autor(es) **Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Rivetti D**

Contribución de los autores **Para la actualización de 2004, TOJ y VD redactaron el protocolo de la revisión. TOJ, VD y JJD (Jon Deeks) extrajeron los datos, elaboraron las comparaciones y establecieron las conclusiones. TOJ realizó las actualizaciones de 2001 y 2004. VD y JJD verificaron el texto de la actualización de 2004. JJD aconsejó la inclusión del estudio de Matè.**

Para esta actualización de 2005, TOJ y DR aplicaron los criterios de inclusión y extrajeron los datos, aunque VD supervisó la extracción y actuó como árbitro cuando fue necesario. CDP verificó y transformó los datos y supervisó el metanálisis revisado. TOJ editó el texto y todos los autores

colaboraron.

Número de protocolo publicado inicialmente	1998/3
Número de revisión publicada inicialmente	1999/2
Fecha de la modificación más reciente	16 febrero 2006
Fecha de la modificación SIGNIFICATIVA más reciente	14 febrero 2006
Cambios más recientes	<p>En la actualización de 2004, se incluyeron dos estudios adicionales que no se habían identificado durante las búsquedas originales (Matè 1970 y Nafta 1970) y se actualizó el texto y las referencias. También se evaluaron y se excluyeron cinco ensayos más (Dawkins 1968; Togo 1968; Knight V 1969; Finklea 1967; Clover 1986) y se espera la traducción de un estudio adicional en polaco (Tkaczewski 1972). Los resultados y conclusiones de la revisión no varían mucho. Los intervalos de confianza en torno a los efectos de la amantadina son más estrechos, pero los hallazgos sobre la rimantadina son idénticos, ya que Matè y Nafta evaluaron los efectos de la amantadina. Los términos "gripe confirmada por el laboratorio" (laboratory-confirmed influenza) e "gripe confirmada clínicamente" (clinically confirmed influenza) se han reemplazado por los términos más apropiados "gripe" y "enfermedad de tipo gripe" (ETI) (influenza-like-illness). Se cree que estas palabras reflejan la diferencia entre la gripe real, causada por los virus A y B, y lo que comúnmente se conoce como "gripe". Las dos son rara vez distinguibles clínicamente en condiciones reales, a menos que se implemente un sistema de vigilancia muy bueno, como ocurre en la mayoría de los ensayos de esta revisión. La importancia práctica de esta diferencia, que raramente se explica al público, puede ser notada en los perfiles de efectividad marcadamente distintos de los dos fármacos. Raramente se puede utilizar la amantadina o la rimantadina con un buen efecto contra la ETI, que es como se presenta al paciente y al médico. En la actualización de 2006, se incluyó otro ensayo de tratamiento que comparaba la rimantadina con placebo (Rabinovitch 1969) y uno que comparaba la amantadina con el tratamiento estándar (Ito 2000) y se excluyó otro estudio, de Bricaire y colegas. También se actualizó y acortó el texto. Debido a la amenaza de una pandemia y sobre la base de una observación que formuló el profesor Robert B Couch, se evaluó la efectividad de los dos compuestos para la prevención de la infección (en oposición a la prevención o tratamiento de sus síntomas) e interrupción de la cadena de transmisión (medida por la cantidad y duración de los virus eliminados de las vías respiratorias superiores de las personas infectadas). No se encontraron pruebas de la efectividad de cualquiera de los fármacos. Por lo tanto, se tuvieron que revisar "retrospectivamente" las estimaciones previas de la efectividad y advertir a los lectores que la amantadina y la rimantadina se debían utilizar solamente en emergencias. Esta conclusión también se basó en las crecientes pruebas de la resistencia de los virus de la gripe A a ambos fármacos.</p>
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	16 setiembre 2005
Fecha de modificación de la sección conclusiones de los autores	El autor no facilitó la información

Dirección de contacto Prof Tom Jefferson
Via Adige 28a
Anguillara Sabazia
Roma
00061
ITALY
tel: +39 06 999 009 89
toj1@aol.com

Número de la Cochrane Library CD001169

Grupo editorial [Cochrane Acute Respiratory Infections Group](#)

Código del grupo editorial HM-ARI

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Recursos externos

- No se proporcionaron las fuentes de financiación.

Recursos internos

- Ministry of Defence UK
- Health Reviews Ltd UK
- Regione Piemonte ITALY

Palabras clave

Medical Subject Headings (MeSH)

[Adult](#); [Aged](#); [Amantadine](#) [adverse effects] [therapeutic use]; [Antiviral Agents](#) [adverse effects] [therapeutic use]; [Drug Administration Schedule](#); [Emergencies](#); [Influenza A virus](#); [Influenza, Human](#) [drug therapy] [prevention & control]; [Middle Aged](#); [Randomized Controlled Trials](#); [Rimantadine](#) [adverse effects] [therapeutic use]; [Virus Shedding](#) [drug effects]

Mesh check words: [Humans](#)

Traducción realizada por el Centro Cochrane Iberoamericano.

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.