

FILIAL DE LAS CIENCIAS MÉDICAS
"ARLEY HERNÁNDEZ MOREIRA"
MORÓN

Tamiflú, fármaco más eficaz para aminorar los síntomas de la gripe A H1N1.
Tamiflu, more effective drug to reduce the symptoms of A/H1N1 influenza.

Hildelaise Pérez Nápoles (1), Yanet Dios Pérez (2), Hineidy Pérez Nápoles. (3), Madeline Espinosa Morales. (4)

RESUMEN

El presente trabajo expone un artículo de revisión sobre el Tamiflú, el fármaco más eficaz para aminorar los síntomas de la gripe A H1N1. Su objetivo fue profundizar sobre el tema y buscar tratamientos novedosos para difundirlo dentro de la comunidad profesional y científica de la localidad. Posteriormente el material compilado se empleará para establecer una intervención educativa dirigida al personal que labora en los consultorios del médico de la familia del Policlínico Universitario Norte del Municipio Morón en aras de mejorar los conocimientos sobre esa entidad gnosisológica, su tratamiento, síntomas y signos de la enfermedad, así como del medicamento la acción, origen, dosificación, efectividad, contraindicaciones, quiénes deben tomarlo e interacción con otros fármacos, de manera tal que se preparen para enfrentar con profesionalidad los dilemas ante la posibilidad de su introducción en el país, pues la humanidad se encuentra en una situación de alerta frente a esta nueva pandemia.

Palabras clave: OSELTAMIVIR/uso terapéutico, SUBTIPO H1N1 DEL VIRUS DE LA INFLUENZA A/efectos de drogas.

1. Licenciada en Biología. Máster en Ciencias de la Educación Superior. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado.
2. Especialista de 1er Grado en Higiene y Epidemiología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesor Instructor
3. Licenciada en Tecnología de la Salud perfil Laboratorio Clínico. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesor Instructor
4. Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Instructor.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas (IRA), constituyen uno de los principales problemas de salud que enfrenta la humanidad, hasta tal punto que anualmente cobran la vida de 4 300 000 niños menores de 5 años alrededor de la tierra, la mayoría de los cuales provienen de países del tercer mundo.

Contribuyen a la elevada morbilidad y mortalidad la facilidad del contagio, el corto período de incubación, su distribución universal, la diversidad de agentes causales y la dificultad para su prevención. Entre los agentes etiológicos de las IRA, los virus ocupan un lugar preponderante, al ser el virus de Influenza el de mayor implicación en el total de casos. En los países templados característicamente los brotes de Influenza son estacionales y se presentan durante el período invernal, mientras que en los países con climas tropicales la circulación de este virus ocurre durante todo el año (1).

El desarrollo clínico de la influenza va desde el resfriado común, hasta complicaciones que pueden resultar mortales. Las gotitas expulsadas al toser y estornudar por los individuos que la padecen, son las principales responsables de la transmisión del virus de la gripe a personas susceptibles. El virus se multiplica en las vías respiratorias, alcanza su máxima concentración en las secreciones a los 2 ó 3 días de la infección. Deja de ser detectable después de unos 7 días, aunque los niños infectados por primera vez pueden eliminarlo durante 2 semanas.

En los climas templados, la gripe es una enfermedad de los meses fríos que suele presentarse de forma epidémica. Los virus de la gripe pueden originar un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que comprenden desde la infección sin síntomas hasta una neumonía viral grave. La mayor gravedad tiende a asociarse al tipo A. El período de incubación es variable entre 1 y 5 días

(2).

Puede presentarse como una infección leve o asintomática, aunque se caracteriza fundamentalmente por un comienzo brusco, fiebre elevada, cefalea, escalofríos, obstrucción nasal, coriza, rinorrea, mialgias que son más frecuentes en miembros inferiores, pero pueden ser generalizadas, dolor de garganta, postración y tos productiva, este cuadro puede durar varios días (dos semanas o más), pero la enfermedad generalmente es autolimitada de 5 a 7 días.

En los niños, que son uno de los grupos más afectados puede que la fiebre sea la única manifestación o presentar faringitis, laringotraqueobronquitis y neumonía, en ocasiones aparecen manifestaciones gastrointestinales como diarreas, náuseas, vómitos, dolor abdominal y se pueden presentar además otitis media, conjuntivitis, cefalea con o sin fotofobia sugestiva de meningitis, etc (3).

El día 24 de abril del 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la emergencia mundial por la aparición de un brote de influenza en México que registraba centenares de personas afectadas por cuadros respiratorios atípicos identificados como influenza A y B que posteriormente fue identificado como influenza A (H1N1) de origen porcino, a su vez se confirmaron siete casos en Estados Unidos en los condados del sur de California y Texas, ante la situación observada la OMS planteó la posible propagación a otros países, por lo que se decidió pasar del nivel 3 de alerta de la pandemia de Gripe a la fase 4 y el 29 de abril se estableció la fase 5 (4-5).

La cepa del virus de la influenza A (H1N1) es una nueva variante que no se había visto anteriormente, ni en seres humanos ni en animales, para el cual no existe inmunidad en la población. El virus de la influenza A (H1N1) parece ser más contagioso que la gripe estacional cuya tasa de ataque secundario oscila entre un 5% y un 15%, mientras que los estimados actuales de la tasa de ataque secundario de Influenza A (H1N1) varían entre el 22% y el 33%, la severidad de la epidemia tiene un comportamiento moderado y cada caso genera entre 1,4 y 1,6 nuevos casos con una demora de 3,2 días como promedio.

Excepto en México, el virus de la influenza A (H1N1) causó una enfermedad muy leve en personas con antecedentes de salud. La mayoría de las muertes se detectaron en personas con enfermedades crónicas subyacentes. Estudios realizados en México y Estados Unidos de América, arrojaron mayor afectación en grupos de edades más jóvenes, que el que se afecta durante las epidemias estacionales de Gripe, aunque se confirmaron casos en todas las edades, desde recién nacidos hasta ancianos. La juventud de los pacientes con infección severa o mortal es una característica sorprendente de los primeros brotes de influenza A (H1N1).

En términos de vulnerabilidad de la población, la tendencia de la influenza A (H1N1) a causar infecciones más graves y mortales en personas con enfermedades subyacentes es de particular preocupación. Otro motivo de preocupación es el hecho de que el virus de la influenza aviar (H5N1) está firmemente establecido en las aves de corral en algunas partes del mundo. Nadie puede predecir cómo se comportará el virus de la influenza aviar (H5N1) bajo la presión de una pandemia. En la actualidad, es un virus animal que no se transmite fácilmente a los seres humanos, y sólo muy rara vez se transmite directamente de una persona a otra (6-7).

Es importante conocer que al riesgo de una pandemia ocasionada por el virus de la influenza aviar (H5N1), que se encuentra activa en Egipto y Vietnam, se suma un nuevo riesgo ocasionado por la identificación de la circulación del virus de influenza A (H1N1) entre humanos.

En Cuba al tener en cuenta la situación planteada y el riesgo que representa la pandemia de influenza A (H1N1), se han adoptado un conjunto de medidas en cumplimiento de las indicaciones emitidas por el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) a partir de las cuales los Organismos de la Administración Central del Estado (OACE) han elaborado sus planes específicos.

Enfrentar con éxito esta situación, sólo es viable por las condiciones del país, al recurrir a las fortalezas de la organización social, se logra una activa y comprometida participación de todos y cada uno de los OACE y organizaciones sociales en cada uno de los centros laborales, de estudios, comunidad y tantos escenarios como sean posibles (8-9).

Como parte de las medidas tomadas fueron reforzados todos los mecanismos para la vigilancia clínico epidemiológica, así como las relacionadas con el Control Sanitario Internacional (CSI) en aeropuertos, puertos y marinas, estas medidas quedaron adoptadas con la participación de todos los organismos implicados y han cumplido un rol importante para evitar la diseminación de la epidemia en el país hasta el presente.

Para la prevención de esta entidad se utiliza el Tamiflú que es el nombre comercial del antiviral oseltamivir que ha sido avalado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el más eficaz para combatir los síntomas de la influenza o gripe A H1N1. La organización internacional promueve su distribución y ha indicado a todos los gobiernos que se abastezcan de él para luchar contra la pandemia que afecta a los cinco continentes (10-11).

Este trabajo tiene como objetivo profundizar sobre el tema y su tratamiento más novedoso para difundirlo dentro de la comunidad profesional y científica de la localidad.

DESARROLLO

El Tamiflu es el nombre comercial del antiviral oseltamivir. Es el fármaco más eficaz para aminorar los síntomas y acortar la duración de la gripe A H1N1. Se fabrica a partir de la semilla del anís estrella. Es el más buscado del mundo, en el país no se comercializa en las farmacias, pues se expende de forma gratuita en todos los hospitales y centros de salud destinados al control de la entidad nosológica.

El Tamiflu se obtiene del anís estrella o estrellado (*Illicium verum*). Una planta que también es conocida como badiana o anís de China. El árbol del que se extrae el anís estrella puede alcanzar los cinco metros de altura y su aspecto es parecido al del laurel. El anís estrellado crece en cuatro provincias de China y se precisan grandes cantidades para emplearse en la fabricación del medicamento. En las artes culinarias chinas es utilizado como especia para dar sabor a ciertos platos realizados con pato, aunque también es frecuente en infusiones. Se utiliza también como remedio casero y para el tratamiento de cólicos en los niños.

La planta ha adquirido en los últimos años un valor especial en el mercado farmacéutico, como fuente del ácido shikimic con el que, a través de un laborioso proceso, se fabrica Tamiflú.

Este ácido se obtiene de las semillas y se convierte en epóxido, una forma de alcohol. Este proceso requiere tres pasos químicos desarrollados a baja temperatura en siete lugares diferentes. Desde que en 1997 se detectaron los primeros casos de gripe aviar en el sureste asiático, esta hierba comenzó a ser mirada de otra manera, ya que sirve para contrarrestar sus efectos. También se ha mostrado efectivo a la hora de tratar la gripe A H1N1.

De hecho, el laboratorio Roche consume el 90% del anís estrella que se produce en el planeta, aunque la planta se cosecha sólo entre los meses de marzo y mayo. Sin embargo, la Federal Drug and Administration (FDA) de Estados Unidos tiene sus reparos en autorizar su consumo.

Su acción en términos bien sencillos, es evitar que el virus entre a una célula del organismo y la destruya. No es una vacuna, sino un tipo de medicamento, denominado "inhibidor de la neuraminidasa", que limita la propagación del virus de la gripe en el interior del organismo. El Tamiflu ha recibido más atención por su relativa facilidad de uso (12).

Composición del Tamiflú

- El principio activo es oseltamivir fosfato (cada cápsula dura contiene: 30mg, 45mg o 75 mg de oseltamivir)
- Los demás componentes son: (contenido de la cápsula) almidón pregelatinizado, talco, povidona, croscarmelosa sódica y estearilfumarato sódico.
- Cubierta de la cápsula: gelatina, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172) y dióxido de titanio (E171) y tinta de impresión: goma laca (E904), dióxido de titanio (E171) e índigo carmín, (E132).

Aspecto del producto y contenido del envase

Las cápsulas duras están formadas por un cuerpo opaco gris con la inscripción "ROCHE" y una tapa opaca amarilla clara con la inscripción. Las inscripciones son de color azul.

Presentación: Tamiflu 75 mg cápsulas duras está disponible en blísteres de 10 cápsulas. Tamiflu 30 mg, 45mg cápsulas y suspensión oral.

Deben tomar Tamiflú todas aquellas personas que han estado expuestas o estuvieron muy cercanas al virus. Por ejemplo, los niños de una mamá enferma y el personal de salud que estuvo muy cerca de un paciente con la gripe. Con ellos sí se pueden tomar medidas de prevención. Es inútil que se use con la idea de que con su uso se va a proteger de la infección, porque tres días después que deje de tomarlo puede infectarse. En otras palabras, no sirve para la prevención de aquellas personas que no hayan sido expuestas al virus.

Su administración es más efectiva entre las 24 y 48 horas de iniciado y comprobado el cuadro de la enfermedad. Después tiene igual efectividad, pero lo ideal es que cuanto más rápido el paciente inicie el tratamiento es mejor. Por otro lado, a los pacientes que tienen alto riesgo o ya tienen los signos y síntomas de influenza, se les administra inmediatamente sin esperar el resultado del laboratorio, de este modo se gana tiempo y no permite que se desarrolle la enfermedad con consecuencias fatales. Una vez que se obtienen los resultados del laboratorio se continúa o no con la medicación (13).

Se les puede dar a mujeres embarazadas después del segundo mes de gestación y en niños está totalmente indicado su uso. Está contraindicado en pacientes alérgicos (hipersensible) al oseltamivir o a cualquiera de los demás componentes del Tamiflú. Se debe usar con precaución en aquellos pacientes que padecen de alguna enfermedad del riñón. Al igual que todos los medicamentos, el Tamiflú puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos son mínimos y tolerables por las personas, dentro de los más frecuentes se describen las náuseas, vómitos, diarrea, dolor de estómago y dolor de cabeza. Estos efectos adversos por lo general ocurren sólo tras la primera dosis del medicamento y generalmente suelen desaparecer a lo largo del tratamiento. La frecuencia con que aparecen estos efectos se reduce si el medicamento se toma con alimentos. Dentro de los menos frecuentes se encuentran sensación de plenitud en la parte superior del abdomen, sangrado del tracto gastrointestinal, bronquitis, infecciones del tracto respiratorio superior, mareo, cansancio, dificultad para dormir, reacciones en la piel, alteraciones de la función del hígado de leves a graves, trastornos de la vista y alteraciones del ritmo del corazón.

Tamiflú se puede tomar con o sin alimentos, aunque se recomienda tomar Tamiflú junto a alimentos para reducir la posibilidad de sensación de malestar (náuseas o vómitos). Tamiflú no tiene efecto colateral sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

No por el hecho de que se sienta mejor al tercer día tiene que dejar de tomarlo. Si incumple con el tratamiento indicado, puede dar lugar a que el virus se haga resistente. Actualmente existen tres informes de especialistas internacionales que señalaron que pudieron aislar virus resistentes al Tamiflu y por eso hay que tener mucho cuidado en su uso. No se ha reportado interacción con otros medicamentos.

Tamiflu no sustituye a la vacunación de la gripe

Tamiflu no modificará la eficacia de la vacuna de la gripe. Su médico puede recetarle Tamiflú incluso si ya ha sido vacunado contra la gripe.

Tratamiento (dosis terapéutica)

Los adultos y adolescentes pueden tomar cápsulas de 30 mg y 45 mg como alternativa a las cápsulas de 75 mg. Niños de 1 a 12 años de edad: Se puede administrar en su lugar Tamiflu suspensión oral o las cápsulas de 30 mg y 45 mg. Los niños que pesen más de 40 kg y puedan tragar las cápsulas pueden tomar Tamiflú 75 mg cápsulas dos veces al día durante 5 días. La presentación comercializada de Tamiflú suspensión oral no sea fácil de conseguir, los adultos, adolescentes o niños que no puedan tragar las cápsulas pueden recibir las dosis apropiadas de Tamiflú, se abrirá las cápsulas y verterá su contenido en una cantidad pequeña apropiada (como máximo una 1 cucharilla de té), de alimento edulcorado que puede ser sirope de chocolate normal o sin azúcar, miel (sólo para niños de dos o más años de edad), azúcar moreno o común disuelto en agua, la salsa de un postre, leche condensada, salsa de manzana o de yogur, para enmascarar el sabor amargo.

La mezcla se debe remover y administrar todo el contenido al paciente. La mezcla se debe tomar inmediatamente después de su preparación.

Para pacientes que necesiten dosis de 30 - 60 mg, por favor siga las siguientes instrucciones para asegurar la administración correcta.

1. Colocar la cápsula de Tamiflú 75 mg en un recipiente pequeño, abrir cuidadosamente la cápsula y echar el polvo dentro del recipiente.
2. Añadir al polvo 5 ml de agua, utilizar una jeringa con marcas ("jeringa graduada") para ver cuanta cantidad de líquido se ha echado. Remover durante aproximadamente 2 minutos.
3. Extraer del recipiente la cantidad exacta de mezcla con la jeringa. Ver la tabla siguiente para calcular la cantidad correcta de mezcla, según el peso del paciente. No es necesario extraer el polvo blanco que no se haya disuelto ya que es inerte. Apretar el émbolo de la jeringa, y vaciar todo el contenido en un segundo recipiente. Desechar la mezcla que no se utilice.

Peso corporal	Posología recomendada	Cantidad de mezcla de Tamiflu para una dosis
Menor o igual a 15 kg	30 mg	2 ml
Desde 15 kg hasta 23 kg	45 mg	3 ml
Desde 23 kg hasta 40 kg	60 mg	4 ml

4. La posología recomendada es de 30 mg, 45 mg o 60 mg dos veces al día durante 5 días para el tratamiento y una vez al día para la prevención.
5. En el segundo recipiente añadir una cantidad pequeña apropiada (como máximo una 1 cucharilla de té) de un alimento edulcorado (para enmascarar el sabor amargo) y mezclar bien.
6. Remover la mezcla y administrar todo el contenido del recipiente al paciente. La mezcla se debe tomar inmediatamente después de su preparación. Si queda mezcla dentro del recipiente, enjuagar el recipiente con una cantidad pequeña de agua y dársela al paciente para que tome la mezcla restante.

Para pacientes que necesiten dosis de 75 mg, se deben seguir las siguientes instrucciones.

- Colocar la cápsula de Tamiflú 75 mg en un recipiente pequeño, abrir cuidadosamente la cápsula y echar el polvo dentro del recipiente.
- Añadir una cantidad pequeña apropiada (como máximo una 1 cucharilla de té) de un alimento edulcorado (para enmascarar el sabor amargo) en el recipiente y mezclar bien.
- Remover la mezcla y administrar todo el contenido del recipiente al paciente. La mezcla se debe tomar inmediatamente después de su preparación. Si queda mezcla dentro del recipiente, enjuagar el recipiente con una cantidad pequeña de agua y dársela al paciente para que tome la mezcla restante.

CONSERVACIÓN DEL TAMIFLU

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Tamiflú después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No se requieren condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura, de esta forma ayudará a proteger el medio ambiente (12-13).

¿Qué hay de cierto respecto a que la gripe A H1N1 es una movida comercial de las grandes empresas farmacéuticas, como Roche, que comercializa el Tamiflú?

Los especialistas indican que si esto fuera cierto no se habría presentado tantos casos de la enfermedad alrededor del mundo.

No hay duda que se está frente a una pandemia y dentro de esa pandemia el virus puede que no cause muchas muertes aún, no obstante, en una segunda oleada puede conseguirlo, por lo que los profesionales de la salud indican que es preferible tomar los recaudos necesarios y no basarse en comentarios de la población que no conoce el tema o confiar en mensajes que circulan por la Internet

minimiza la gravedad del problema. Lo único que logran es sólo desinformar a la población y no la preparan para enfrentarla (14).

CONCLUSIONES

La realización de este trabajo permitió hacer una revisión bibliográfica exhaustiva, profunda y actualizada sobre el Tamiflú, se conoció que es el fármaco más eficaz para aminorar los síntomas y acortar la duración de la gripe A H1N1, se fabrica a partir del anís estrella oriunda de China, consume el Laboratorio Roche el 90% del anís que se produce en el planeta y ofrece el medicamento de forma gratuita a nivel hospitalario. La información obtenida condujo a elaborar un material digitalizado (compilación) sobre lo novedoso del tema, el que se pondrá a disposición de los profesionales del territorio.

RECOMENDACIONES

Extender los contenidos del material compilado inicialmente, a todos los profesionales que laboran en el área norte del municipio Morón y posteriormente al resto de los profesionales del territorio, de manera tal que se preparen para enfrentar con profesionalidad la posible propagación en el municipio de la enfermedad, si se tiene en cuenta las características particulares del mismo al tener ubicado un Polo Turístico en la Cayería Norte.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. 2009. Lancet. 2009; 374(9688):451-8.
2. World Health Organization. Guidelines for pharmacological management of Pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza virus [Internet]. Genève: WHO; 2009 [citado 10 Sept 2009] [aprox. 5 pantallas]. Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf
3. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. Definiciones para la fase pre-pandémica y pandémica, según el reglamento sanitario internacional [Internet]. 2009 [citado 10 Sept 2010] [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: <http://articulos.sld.cu/influenzaporcina/seleccion-de-guias-procedimientos-y-orientaciones-sobre-lainfluenza-ah1n1/>
4. Pan American Health Organization. Consideraciones y recomendaciones provisionales para el manejo clínico de la influenza pandémica (H1N1). Consulta de expertos. Washington: OPS; 2009.
5. Comisión para la contingencia de influenza A (H1N1). Hospital Nacional “Profesor Alejandro Posadas”. Epidemia de influenza A (H1N1) en la Argentina. Experiencia del Hospital Nacional Profesor “Alejandro Posadas”. Medicina (Buenos Aires) 2009; 69:393-423.
6. Pérez Padilla R, de la Rosa Zamboni D, Ponce de León S, Hernández M, Quiñones Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med. 2009; 361:680-9.
7. Reina R, Balasini C. Tratamiento de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda en pandemia por el nuevo virus de la gripe A/H1N1sw1. Rev Electr Med Intens [Internet]. 2009 [citado 10 Sep 2009]; 9(8): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://remi.uninet.edu>
8. Centers for Disease Control and Prevention. Pregnant women and novel influenza A (H1N1) virus: considerations for clinicians [Internet]. Atlanta: CDC; 2009 [citado 10 Sept 2009] [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinician_pregnant.htm
9. Ensick G, Velasco R. Conducta frente a la embarazada y el recién nacido ante la pandemia de influenza A H1N1 [Internet]. 2009 [citado 15 Ene 2012] [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <http://www.nacerlatinoamericano.org>
10. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Interim Recommendations for the Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza for the 2009-2010 Season [Internet]. Atlanta: CDC; 2009 [citado 10 Sep 2009] [aprox 4 pantallas]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>

11. Rello J, Díaz E, Rodríguez A, Mendoza D, Lisboa T, Martín Loeches I, et al. Protocolo de manejo de la Insuficiencia Respiratoria Aguda Grave en pacientes con neumonía viral primaria por el nuevo virus de la Gripe A (H1N1) en UCI 2009; 7-19.
12. Valsecia M, Cañas M. Nuevos medicamentos para la gripe. Documento de consenso final del Taller realizado en la X Reunión Nacional del GAPURMED, Ushuaia, Octubre de 2000. Med Salud [Internet]. 2000 [citado 15 Ene 2012]; 3(3): 46-48. Disponible en: http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/Novedades/medicamentosysalud/mysv3n3_canas_valsecia_consensogripe.PDF
13. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR. 2000; 49: 138.
14. Espinas J, Vilaseca J, Diogene E, Rodríguez D, Fluixá C, Asencio A; Comité Editorial de la Guía Terapéutica en Atención Primaria Basada en la Evidencia. Muy a pesar nuestro... (Editorial). AMF [Internet]. 2008 [citado 15 Ene 2012]; 4(11):600-602. Disponible en: http://www.guiaterapeutica.net/4edicion/pdf/ser_publicaciones_pesar.pdf