



Informe técnico en pediatría sobre la gripe pandémica A (H1N1)

**Asociación Española de Pediatría (AEP)
Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia (GT-PBE)**

INDICE

• Presentación	página 3
• Autores	página 4
• Declaración de conflicto de intereses	página 5
• Preguntas para responder	página 6
• Respuestas a las preguntas	página 8
• Resumen de las recomendaciones	página 13
• Capítulos	
1.- ASPECTOS METODOLOGICOS	página 17
2.- MAGNITUD Y GRUPOS DE RIESGO	página 21
3.- DIAGNÓSTICO	página 36
4.- MEDIDAS FISICAS DE PREVENCIÓN	página 53
5.- VACUNACIÓN	página 64
6.- TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES	página 87
• Anexos	
Anexo 1.- Tabla de niveles de evidencia y grados de recomendación	página 106
Anexo 2.- Glosario de acrónimos y abreviaturas	página 108
Anexo 3.- Glosario de términos metodológicos	página 109

Este documento es una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria. No es de obligado cumplimiento ni sustituye el juicio clínico del personal sanitario.

Fecha de publicación: 10 de septiembre de 2009
Fecha de última actualización: 11 de enero de 2010

PRESENTACIÓN

En abril de 2009 se identificaron en Estados Unidos y México los primeros casos de gripe pandémica A (H1N1). Desde entonces, esta enfermedad se ha extendido con rapidez a todo el planeta con la consiguiente alarma al tratarse de un tipo de virus gripal nuevo y por afectar especialmente a personas jóvenes. Este último hecho ha propiciado que la gripe pandémica ocupe un lugar destacado en los medios de comunicación de prensa, radio y televisión de todo el mundo.

Ante esta situación las principales organizaciones sanitarias mundiales y las asociaciones médicas están elaborando sus recomendaciones, dirigidas tanto a los profesionales sanitarios como a la población general. En este contexto, la Asociación Española de Pediatría ha encomendado al Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia la elaboración de un informe técnico sobre la gripe pandémica en niños y adolescentes. El objetivo del informe es poner a disposición de todos los profesionales información permanentemente actualizada sobre la epidemiología, diagnóstico, medidas preventivas y tratamiento de esta enfermedad, así como establecer recomendaciones básicas en aquellos aspectos donde sea posible enunciarlas.

Debido a que el informe se elabora en paralelo al desarrollo y evolución de la gripe pandémica, la información se actualizará periódicamente, a intervalos de dos semanas o antes en el caso de existir información nueva que afecte a aspectos clave de la enfermedad.

Este informe está realizado según un protocolo estructurado siguiendo la metodología propuesta por la Medicina Basada en la Evidencia (MBE). Para ello se han establecido cinco capítulos, cada uno de los cuales aborda un aspecto específico de la enfermedad.

José Cristóbal Buñuel Álvarez

Coordinador Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia

AUTORES

Grupo de trabajo del Informe técnico sobre la gripe pandémica A (H1N1)

Miembros pertenecientes al grupo de Pediatría Basada en la Evidencia (GT-PBE)
Asociación Española de Pediatría (AEP)

Pilar Aizpurua Galdeano, pediatra. Centro de Salud “ABS 7 La Salut” (Badalona)

María Aparicio Rodrigo, pediatra. Centro de Salud “Entrevías” (Madrid)

José Luis Aparicio Sánchez, pediatra-neonatólogo. Hospital General de Lanzarote (Canarias)

Antonio Bonillo Perales, pediatra. Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Torrecárdenas (Almería)

José Cristóbal Buñuel Álvarez, pediatra. Centro de Salud “ABS Girona-4” (Girona)

M^a Jesús Esparza Olcina, pediatra. Centro de Salud “Barcelona”, Área 8 (Madrid)

Javier González de Dios, pediatra-neonatólogo. Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital de Torrevieja (Alicante)

M^a Paz González Rodríguez, pediatra. Centro de Salud “Barrio del Pilar”, Área 5 (Madrid)

Blanca Juanes de Toledo, pediatra. Centro de Salud “El Espinillo”, Área 11 (Madrid)

Carlos Ochoa Sangrador, pediatra. Hospital Virgen de la Concha (Zamora)

Leo Perdikidis Oliveri, pediatra. Centro de Salud “Los Fresnos”, Área 3 (Madrid)

Juan Ruiz-Canela Cáceres, pediatra. Centro de trabajo “Distrito Sevilla” (Sevilla)

Coordinación: José Cristóbal Buñuel Álvarez

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del presente informe declaran expresamente no haber recibido ningún tipo de subvención, relacionada con el tema desarrollado, por parte de la industria farmacéutica u otras industrias relacionadas con la salud.

PREGUNTAS PARA RESPONDER

Magnitud y grupos de riesgo

1. ¿Cómo ha evolucionado la gripe pandémica desde la publicación de los primeros casos?
2. La sintomatología clínica de la gripe pandémica, ¿difiere de la de la gripe estacional?
3. ¿Cuál es la distribución etaria de la gripe pandémica A (H1N1)?
4. La gripe pandémica ¿es más grave que la gripe estacional?
5. ¿Qué virus de la gripe está produciendo las enfermedades tipo influenza?
6. La gripe pandémica, ¿es más grave en los estratos socioeconómicos más desfavorecidos?
7. ¿Cuáles son los grupos de riesgo para desarrollar formas graves de gripe pandémica?

Diagnóstico

8. ¿Qué criterios clínicos debe cumplir un paciente para poder ser catalogado de gripe pandémica A (H1N1)?
9. ¿Qué pruebas de laboratorio deben realizarse en pacientes sospechosos de padecer gripe pandémica A (H1N1)?; ¿deben establecerse criterios diferentes en función de la gravedad o los factores de riesgo previos?
10. ¿Resultan útiles las pruebas de diagnóstico rápido en el manejo de pacientes con sospecha de gripe pandémica A (H1N1) en consultas de centros de salud y servicios de urgencias y permiten diferenciar la gripe pandémica de la gripe estacional?

Prevención

11. ¿Qué medidas físicas han demostrado ser eficaces para prevenir la transmisión del virus de la gripe pandémica A (H1N1)?
12. ¿Qué debe hacer un paciente que inicia de síntomas de gripe?
13. ¿Cuándo utilizar mascarillas para evitar la transmisión de la gripe pandémica A (H1N1)?
14. En la gripe pandémica actual ¿es recomendable el cierre de colegios y guarderías?
15. En lactantes y recién nacidos alimentados con lactancia materna ¿Qué precauciones deben adoptarse en el caso de que la madre presente la enfermedad?

Vacunación

16. ¿Cual es el estado actual del proceso de fabricación de la vacuna contra la gripe pandémica A (H1N1)?
17. ¿Se están realizando ya estudios de seguridad, inmunogenicidad y eficacia?
18. ¿Quién debería recibir la vacuna de la gripe pandémica A (H1N1)?
19. ¿La vacuna contra la gripe estacional protege en algún grado contra la gripe pandémica A (H1N1)?
20. Las vacunas frente a la gripe estacional ¿son eficaces en niños?

Tratamiento con antivirales

21. ¿Qué tratamientos farmacológicos se han mostrado eficaces para combatir la gripe pandémica A (H1N1)?
22. ¿Previenen los antivirales la enfermedad si se administran de forma profiláctica?
23. ¿Acortan los antivirales la duración de la enfermedad?
24. ¿Disminuyen los antivirales las complicaciones?
25. ¿Disminuyen los antivirales la mortalidad?
26. ¿Cuál es la incidencia de resistencias a estos fármacos?
27. ¿Se han de administrar antivirales a todos los pacientes o sólo a los incluidos en grupos de riesgo?

RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS

RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS PLANTEADAS EN EL INFORME	Nivel de evidencia	Bibliografía (la numeración corresponde a las citas de cada capítulo)	Grado de recomendación
1. MAGNITUD Y GRUPOS DE RIESGO			
1.1. ¿Cómo ha evolucionado la gripe pandémica desde la publicación de los primeros casos? La gripe pandémica se está comportando, en la mayoría de los casos, como una enfermedad leve y de sintomatología muy similar a la de la gripe estacional	5	(3-10)	
1.2. La sintomatología clínica de la gripe pandémica ¿difiere de la de la gripe estacional? La sintomatología clínica de la gripe pandémica no difiere de la de la gripe estacional	5	(3-10)	
1.3. ¿Cual es la distribución etaria de la gripe pandémica? Aproximadamente dos terceras partes de los casos de gripe pandémica se dan en niños y adolescentes	5	(15)	
1.4. La gripe pandémica, ¿es más grave que la gripe estacional? Los datos actualmente disponibles hasta la fecha sugieren que la mortalidad de la gripe pandémica es similar o inferior a la de la gripe estacional	5	(22-24)	
1.5. La gripe pandémica, ¿es más grave en los estratos socioeconómicos más desfavorecidos? La probabilidad de ingreso hospitalario y de fallecimiento es superior en personas pertenecientes a grupos de población socialmente desfavorecidos	5	(25-27)	
1.6. ¿Que virus de la gripe está produciendo las enfermedades tipo influenza? Según los datos actualmente disponibles el virus H1N1 tiende a desplazar a las cepas de los virus de la gripe estacional en vez de producirse una suma de casos (gripe pandémica más gripe estacional)	5	(22,25,27,33,34)	
1.7. ¿Cuáles son los grupos de riesgo para desarrollar formas graves de gripe pandémica? Los factores de riesgo que predisponen a desarrollar formas graves de gripe pandémica son similares a los de la gripe estacional	5	(41)	
Más de la mitad de los pacientes que fallecen por gripe pandémica presentan al menos un factor de riesgo	5	(39)	
En niños y adolescentes, la disfunción cognitiva y el retraso mental moderado-profundo se asocian a una mayor mortalidad por gripe pandémica	5	(29,39)	
2. DIAGNÓSTICO			
2.1. ¿Qué criterios clínicos debe cumplir un paciente para poder ser catalogado de gripe A (H1N1)? El diagnóstico de gripe pandémica no puede efectuarse con seguridad a partir de la	2b	(1-12)	B

sintomatología clínica. En presencia de síntomas gripales resulta fundamental conocer la epidemiología local en cada momento para establecer el riesgo de infección de un paciente			
2.2. ¿Qué pruebas de laboratorio deben realizarse en pacientes sospechosos de padecer gripe pandémica A (H1N1); ¿deben establecerse criterios diferentes en función de la gravedad o los factores de riesgo previos? El diagnóstico de infección por virus de la nueva gripe pandémica sólo puede establecerse mediante cultivo viral o técnicas de PCR. Desde el punto de vista clínico la RT-PCR es la prueba más recomendada para la confirmación diagnóstica. No parece factible el uso generalizado de estas pruebas en el curso de una epidemia, por lo que deben establecerse indicaciones por consenso basadas en nivel de riesgo	2b	(13-61)	B
Las pruebas de diagnóstico rápido son poco sensibles para el diagnóstico de infección gripal y no permiten distinguir entre subtipos virales (gripe A estacional o pandémica). Su especificidad es suficientemente alta, como para que los resultados positivos sean aceptables, desde el punto de vista clínico. La confirmación diagnóstica y, en su caso, la identificación de subtipo viral, requerirá el empleo de otras pruebas, cuya indicación se valorará en función del interés epidemiológico o la gravedad del caso	2b	(13-61)	B
Se recomienda el empleo de muestras de frotis o aspirado nasofaríngeo para la realización de pruebas diagnósticas, aunque para las pruebas de diagnóstico rápido podría ser preferible el frotis	2b	(33,58-61)	B
2.3. ¿Resultan útiles las pruebas de diagnóstico rápido en el manejo de pacientes con sospecha de gripe pandémica A (H1N1) en consultas de centros de salud y servicios de urgencias que permitan diferenciar la gripe pandémica de la estacional? No se recomienda el uso generalizado de pruebas de diagnóstico rápido para el manejo de pacientes con sospecha de gripe. Estas pruebas podrían resultar clínicamente útiles en pacientes con alto riesgo de infección, potencialmente expuestos a procedimientos diagnósticos o terapéuticos o ingreso hospitalario, aunque no podemos estimar su coste-efectividad	2b y 3b	(37,62-72)	C
3. PREVENCIÓN			
3.1. ¿Qué medidas físicas han demostrado ser eficaces para prevenir la transmisión del virus de la gripe pandémica A (H1N1)? -Se recomienda cubrirse la nariz y la boca con un pañuelo al oser o estornudar, evitando tocarse los ojos, la nariz y la boca -Se recomienda lavarse las manos con agua y jabón o soluciones alcohólicas despues de toser, estornudar o estar en contacto y manipular material que pueda estar contagiado por virus	2b 1b		B A
3.2. ¿Qué debe hacer un paciente que inicia síntomas de gripe? -Se recomienda el aislamiento domiciliario del niño enfermo hasta 24 horas después de la desaparición de la fiebre	5	(5,6)	D
-El personal sanitario que contraiga la enfermedad debe quedarse en casa durante siete días despues	5	(5)	D

de iniciados los síntomas			
-Las personas que cuidan a enfermos deben permanecer el menor tiempo en contacto con el paciente	4	(5)	D
-Se recomienda que las personas que cuidan a niños enfermos usen batas y guantes	3b	(5)	B
3.3. ¿Cuándo utilizar mascarillas para evitar la transmisión de la gripe pandémica A (H1N1)? -Es recomendable la utilización, por parte del enfermo, de un pañuelo o mascarilla quirúrgica cuando se encuentre en contacto con otras personas evitando siempre el contacto cara a cara	3a	(9-11)	B
- Las personas en contacto directo con enfermos, tanto personal sanitario como familiares o cuidadores, deben usar mascarilla quirúrgica	3a	(6)	B
3.4. En la gripe pandémica actual ¿es recomendable el cierre de colegios y guarderías? En el momento actual no se recomienda el cierre de centros educativos ni el retraso en el inicio del curso escolar	2c	(12-15)	B
3.5. En lactantes y recién nacidos alimentados con lactancia materna ¿Qué precauciones deben adoptarse en el caso de que la madre presente la enfermedad? En madres que presentan la enfermedad, la lactancia materna debe mantenerse La separación madre-recién nacido sólo parece justificada en caso de enfermedad grave de la madre que imposibilite el amamantamiento	5 5	(17) (22)	D D
4. VACUNACION			
4.1. ¿Cuál es el estado actual del proceso de fabricación de la vacuna contra la gripe pandémica? El proceso de fabricación de la vacuna de la gripe pandémica puede llevarse a cabo en 5 o 6 meses en un proceso de "autorización para uso de emergencia". Es previsible una limitación inicial en la disponibilidad de vacunas, por lo que se deben definir estrategias vacunales que permitan una adecuada disminución de la morbi-mortalidad, tanto de forma directa (vacunación de grupos de riesgo y personal sanitario) como indirecta (disminuir la transmisión de la enfermedad)	5	(8,16)	
4.2. ¿Se están realizando ya estudios de seguridad, inmunogenicidad y eficacia? Varios fabricantes están investigando sobre vacunas frente a la gripe pandémica (más de un centenar de ECA en marcha): Baxter, CSL, GSK, MedImmune, Novartis y Sanofi. El desarrollo de las vacunas para la gripe pandémica sigue dos líneas de actuación: con las vacunas "molde" (<i>mock-up</i>) y con nueva tecnología (<i>from scratch</i>). Para valorar la eficacia y la inmunogenicidad, se aplicarán dos dosis vacunales (separadas 21 días). Para monitorizar los efectos adversos importantes, el seguimiento de los pacientes debe ser de 6 meses tras la segunda dosis (de 12 meses si la segunda vacuna contiene adyuvante).	5	(9,16)	
4.3. ¿Quién debería recibir la vacuna de la gripe pandémica A (H1N1)? Se establecen tres objetivos en la estrategia vacunal: 1) proteger la integridad del sistema sanitario y las infraestructuras críticas del país, 2) reducir la morbi-mortalidad y 3) reducir la transmisión del virus entre	5	(8,15,16)	D

B. Asma: en niños asmáticos o con patología pulmonar crónica los IN no fueron eficaces en la prevención de las crisis asmáticas en la gripe estacional	1a	(15)	
C. Uso de antibióticos: un único estudio de oseltamivir disminuyó el uso de antibióticos Un estudio de zanamivir no disminuyó el uso de antibióticos	1b (-)	(15)	
	1b	(15)	
D. Otitis media: en niños mayores de 6 años los IN no disminuyeron la incidencia de otitis Un estudio de oseltamivir demostró eficacia en niños < 6 años	1a	(15)	
	1b	(15)	
E. Hospitalización: existe información insuficiente para contestar a esta pregunta en niños. En estudios en adultos los IN podrían disminuir las hospitalizaciones	4	(29)	
5.4. ¿Cuál es la incidencia de resistencias a estos fármacos? El nuevo virus de la gripe A(H1N1) de momento es sensible a los IN. Sin embargo ya han aparecido resistencias.		(23-27)	
5.5. ¿Están indicados los IN para la profilaxis en la gripe pandémica en niños? Los IN se pueden utilizar, de forma individualizada, en la prevención de la gripe pandémica en los grupos de riesgo de complicaciones de la gripe	5	(2,7,29)	D
5.6. ¿Están indicados los IN para el tratamiento de la gripe pandémica en niños? No se recomienda el uso general de IN en pacientes con gripe pandémica Se recomienda utilizar los IN en el tratamiento de la gripe pandémica en los grupos de riesgo de complicaciones de la gripe, estudiando individualmente cada caso según la enfermedad de base y la gravedad de los síntomas	5	(2,7,29)	D
	5	(2,7,29)	D

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

Diagnóstico

1. El diagnóstico de gripe pandémica no puede efectuarse con seguridad a partir de la sintomatología clínica. En presencia de síntomas gripales resulta fundamental conocer la epidemiología local en cada momento para establecer el riesgo de infección de un paciente (Grado de recomendación B; nivel de evidencia 2b).
2. El diagnóstico de infección por virus de la nueva gripe pandémica sólo puede establecerse mediante cultivo viral o técnicas de PCR. Desde el punto de vista clínico la RT-PCR es la prueba más recomendada para la confirmación diagnóstica. No parece factible el uso generalizado de estas pruebas en el curso de una epidemia, por lo que deben establecerse indicaciones por consenso basadas en nivel de riesgo (Grado de recomendación: B; nivel de evidencia 2 b).
3. Las pruebas de diagnóstico rápido son poco sensibles para el diagnóstico de infección gripal y no permiten distinguir entre subtipos virales (gripe A estacional o pandémica). Su especificidad es suficientemente alta como para que los resultados positivos sean aceptables desde el punto de vista clínico. La confirmación diagnóstica y, en su caso, la identificación de subtipo viral requerirá el empleo de otras pruebas, cuya indicación se valorará en función del interés epidemiológico o la gravedad del caso (Grado de recomendación: B; nivel de evidencia 2 b).
4. Se recomienda el empleo de muestras de frotis o aspirado nasofaríngeo para la realización de pruebas diagnósticas, aunque para las pruebas de diagnóstico rápido podría ser preferible el frotis (Grado de recomendación: B; nivel de evidencia 2 b).
5. No se recomienda el uso generalizado de pruebas de diagnóstico rápido para el manejo de pacientes con sospecha de gripe. Estas pruebas podrían resultar clínicamente útiles en pacientes con alto riesgo de infección, potencialmente expuestos a procedimientos diagnósticos o terapéuticos o ingreso hospitalario, aunque no podemos estimar su coste-efectividad (Grado de recomendación: C; extrapolación de nivel de evidencia 2 b y 3 b).

Medidas físicas de prevención

6. Se recomienda cubrirse la nariz y la boca con un pañuelo al toser o estornudar, evitando tocarse los ojos, la nariz y la boca (Grado de recomendación B; nivel de evidencia 2b)
7. Se recomienda lavarse las manos con agua y jabón o soluciones alcohólicas después de toser, estornudar o estar en contacto y manipular material que pueda estar contagiado por virus (Grado de recomendación A; nivel de evidencia 1b)
8. Se recomienda el aislamiento domiciliario del niño enfermo hasta 24 horas después de la desaparición de la fiebre (Grado de recomendación D; nivel de evidencia 5)
9. El personal sanitario que contraiga la enfermedad debe quedarse en casa durante siete días después de iniciados los síntomas (Grado de recomendación D; nivel de evidencia 5)
10. Los trabajadores de instituciones con personas de alto riesgo de infección como guarderías o campamentos de niños asmáticos y en personas con alto riesgo de infección grave deben quedarse en casa durante siete días después de iniciados los síntomas (Grado de recomendación D; nivel de evidencia 5)
11. Se recomienda que las personas que cuidan de niños enfermos usen batas y guantes (Grado de recomendación B; nivel de evidencia 3b)
12. Las personas que cuidan a enfermos deben permanecer el menor tiempo en contacto con el paciente y preferiblemente a más de dos metros de distancia (Grado de recomendación C; nivel de evidencia 4)
13. Es recomendable la utilización, por parte del enfermo, de un pañuelo o mascarilla quirúrgica cuando se encuentre en contacto con otras personas, evitando siempre el contacto cara a cara (Grado de recomendación B; nivel de evidencia 3a)
14. Las personas en contacto directo con enfermos, tanto personal sanitario como familiares o cuidadores, deben usar mascarilla quirúrgica (Grado de recomendación B; nivel de evidencia 3a)
15. En el momento actual no se recomienda el cierre de centros educativos ni el retraso en el inicio del curso escolar (Grado de recomendación B; nivel de evidencia 2c)

16. La lactancia materna debe mantenerse ya que protege contra múltiples infecciones respiratorias y digestivas (Grado de recomendación: A; nivel de evidencia 1a)
17. La separación madre-hijo sólo está indicada en el caso de que el estado clínico de la madre con gripe sea de tal gravedad que le impida amamantar directamente al niño (Grado de recomendación D; nivel de evidencia: 5)

Vacunación

18. No existen pruebas convincentes (con validez científica sólida y resultados clínicos de interés suficiente) de que las vacunas antigripales en niños puedan reducir la mortalidad, los ingresos hospitalarios, las complicaciones graves y la transmisión de la gripe en la comunidad (Grado de recomendación: D; nivel de evidencia 1a-)
19. Se constata una diferencia pronunciada entre la eficacia y la efectividad de la vacuna antigripal (Grado de recomendación: D; nivel de evidencia 1a-)
20. Las vacunas para la gripe son eficaces en niños mayores de dos años, pero existen pocas pruebas disponibles para los niños menores de esa edad. (Grado de recomendación D; nivel de evidencia 1a-)
21. Se recomienda la vacunación frente a la gripe estacional tan pronto como esté disponible en los grupos considerados clásicamente como de riesgo (Grado de recomendación: D; nivel de evidencia: 5).
22. No se espera que la vacuna frente a la gripe estacional proteja frente a la gripe pandémica (Grado de recomendación: C; nivel de evidencia 3b)
23. Se recomienda la vacunación frente a la gripe pandémica, por parte del Ministerio de Sanidad y Política Social, para todas las personas mayores de 6 meses que padezcan enfermedades crónicas, así como para las embarazadas y los trabajadores sanitarios (Grado de recomendación: D; Nivel de evidencia 5)

Tratamiento con antivirales

24. No se recomienda el uso general de IN en pacientes con gripe pandémica (Grado de recomendación D; nivel de evidencia 5)

25. En niños que no pertenecen a grupos de riesgo, no se recomienda en tratamiento con IN (Grado de recomendación D; nivel de evidencia 5)
26. En niños pertenecientes a grupos de riesgo de complicaciones de la gripe, de forma individualizada, podrían recomendarse los IN para la profilaxis postexposición comenzando en las primeras 48 horas tras el contacto (Grado de recomendación D; nivel de evidencia 5)
27. En niños pertenecientes a grupos de riesgo de complicaciones de la gripe, podrían utilizarse los IN para el tratamiento, valorando individualmente en cada caso la verosimilitud del diagnóstico (a ser posible casos confirmados), la enfermedad de base y el grado de afectación del paciente, comenzando el tratamiento en las primeras 48 horas del inicio de la sintomatología (Grado de recomendación D; nivel de evidencia 5)
28. En los menores de un año se puede utilizar el O para el tratamiento y profilaxis postexposición de la gripe pandémica (Grado de recomendación C; nivel de evidencia 4)
29. Durante el embarazo y la lactancia se pueden utilizar los IN para el tratamiento y prevención de la gripe pandémica (Grado de recomendación C; nivel de evidencia 4)

Capítulo 1.- Aspectos metodológicos sobre el informe de la gripe pandémica A (H1N1)

Este informe está realizado según un protocolo estructurado siguiendo la metodología propuesta por la Medicina Basada en la Evidencia (MBE). Para ello se han establecido cinco capítulos, cada uno de los cuales aborda un aspecto específico de la enfermedad.

La MBE es un proceso constituido básicamente por cuatro pasos (1):

1. Conversión de la necesidad de información (sobre cualquier aspecto de la práctica clínica: prevención, diagnóstico, pronóstico, terapia, etiología...) en una pregunta clínica.
2. Buscar las mejores evidencias que puedan responder a la pregunta.
3. Evaluar, de forma crítica, la validez (proximidad a la verdad) de las evidencias recuperadas, el impacto de los resultados (tamaño del efecto) y su aplicabilidad (utilidad en la práctica clínica diaria).
4. Integrar la valoración crítica con la experiencia clínica individual y con los valores y circunstancias exclusivas de cada paciente.

Las preguntas clínicas a responder ya ha sido definidas en el apartado correspondiente. A continuación se describen los siguientes pasos del proceso:

1.- Búsqueda bibliográfica

Para identificar estudios e informes sobre la gripe pandémica se realizó una revisión sistemática de la literatura con búsqueda en las siguientes fuentes de información:

1. Fuentes de información primarias:

- a) **Organizaciones clave:** Organización Mundial de la Salud (OMS, <http://www.who.int/en/>), Centres for Diseases Control and Prevention (CDC; <http://www.cdc.gov/>), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC; <http://www.ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>); Food and Drug Administration (FDA; <http://www.fda.gov/>); Agencia Europea del Medicamento

(EMEA; (<http://www.emea.europa.eu/>); Agencia Española del Medicamento (AGEMED; <http://www.agemed.es/>)

- b) **Ministerios de Salud:** Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS; <http://www.msc.es/>); Ministerio de Salud de Argentina (<http://www.msal.gov.ar/htm/site/default.asp>); Ministerio de Salud de Chile (<http://www.minsal.cl/>); Ministerio de Salud de Brasil (<http://portal.saude.gov.br/saude/>); Ministerio de Salud de Perú (<http://www.minsa.gob.pe/>).
- c) **Revistas clave:** Eurosurveillance (<http://www.ecdc.europa.eu/>), Mortality and Morbidity Weekly Report (<http://www.cdc.gov/mmwr/>), H1N1 Influenza Centre de New England Journal of Medicine (<http://h1n1.nejm.org/?ssource=rthome>)

2. Fuentes de información secundarias:

- a) **Internacionales:** Base de datos CENTRAL y MEDLINE a través de PubMed utilizando como palabra clave general “influenza, human”, “influenza a virus, H1N1 subtype” y las apropiadas en cada apartado de estudio: epidemiología (“mortality”, “epidemiology”, “incidence”, utilizando como límites “all child”), diagnóstico (“diagnosis”, “influenza, human”, “diagnosis”, “sensitivity and specificity”, “predictive value of tests”, “point-of-care systems”, “logistic models”, “prospective studies” y “retrospective studies”), tratamiento (“drug therapy”, “oseltamivir”, “zanamivir”, “toxicity”, “adverse effects”, “randomized controlled trial”, “review”, “meta-analysis as a topic”) y prevención (“prevention & control”, “communicable disease control”, “handwashing”, “gloves, protective”, “masks”, “protective clothing”, “quarantine”, “randomized controlled trial”, “clinical trial”, “review”, “meta-analysis as a topic”).
- b) **Nacionales:** Base de datos de INDICE MÉDICO ESPAÑOL y MEDES

3. Fuentes de información terciarias:

- a) Búsqueda general en bases de datos de medicina basada en la evidencia: TRIP database (<http://www.tripdatabase.com>) y Excelencia clínica (<http://www.excelenciaclinica.net>)
- b) Búsqueda específica en repertorios clave sobre revisiones sistemáticas: Cochrane Collaboration (<http://www.cochrane.org>), Centre for Reviews and Dissemination (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/>).

- c) Búsqueda específica en repositorios o instituciones promotoras de guías de práctica clínica e informes de evaluación de tecnologías sanitarias: National Guideline Clearinghouse (<http://www.guideline.gov>); Guíasalud (<http://www.guideline.gov>); Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk>); National Institute for Clinical Excellence (NICE; <http://www.nice.org.uk/>); International Network of Agencies for Health Technology Assessment (<http://www.inahta.org/>).

2.- Lectura crítica

Al tratarse de una enfermedad nueva, la mayoría de los documentos disponibles se refieren a series de casos, documentos de consenso oficiales o boletines epidemiológicos, en los que no es posible aplicar instrumentos de validación de la calidad metodológica. Cuando ha sido posible, se ha realizado una lectura crítica de los estudios recuperados utilizando para ello los listados de verificación de calidad metodológica del programa CASP en su versión adaptada al español (2).

3.- Establecimiento de los niveles de evidencia y grados de recomendación

Una vez recuperada la información es preciso estructurarla en niveles de evidencia y, cuando sea pertinente, establecer el grado de recomendación. Para ello se ha utilizado la clasificación del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (CEBM) (3). Se ha optado por este sistema de clasificación porque, a diferencia de otros sistemas, no sobrevalora los estudios sobre tratamiento y prevención sino que permite asignar niveles de evidencia máximos también a estudios sobre diagnóstico, pronóstico, factores de riesgo y evaluación económica. En el anexo 1 se puede consultar este sistema de clasificación.

Bibliografía

- 1.- Sackett DL, Straus ShE, Richardson WE, Rosenberg W, Haynes RB. Introducción. En: Sackett DL, Straus ShE, Richardson WE, Rosenberg W, Haynes RB, editores. Medicina basada en la evidencia. Cómo practicar y enseñar la MBE. 2ª. ed. Madrid: Ediciones Harcourt, S.A.; 2001. p. 1-10.
- 2.- CASPe. Programa de habilidades en lectura crítica. Herramientas para la lectura crítica [consultado 18 ago 2009]. Disponible en <http://www.redcaspe.org/herramientas/index.htm>
- 3.- Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009) [consultado 18 ago 2009]. Disponible en <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

Capítulo 2. Magnitud y grupos de riesgo

Fecha de la primera publicación: 10 de septiembre de 2009

Fecha de la última actualización: 11 de enero de 2010

2.1. ¿Cómo ha evolucionado la gripe pandémica (H1N1) 2009 desde la publicación de los primeros casos?

Los primeros casos de gripe pandémica A (H1N1) se detectaron en Estados Unidos y México en abril de 2009 (1,2). Los primeros casos que se detectaron en Europa lo fueron en personas que volvían de viajes a zonas en las que la epidemia había comenzado a desarrollarse (3-10). Desde entonces la gripe pandémica se ha ido extendiendo progresivamente por todo el continente europeo. La OMS decidió elevar el nivel de alerta de pandemia de gripe de la fase 5 a la fase 6 el 11 de junio (11). En el hemisferio norte, desde el inicio de la enfermedad, se ha producido un goteo continuo de casos junto a la aparición de pequeños brotes epidémicos en escuelas, centros de trabajo u hogares. Desde julio de 2009 la OMS modificó el método de recuento de casos (no siendo ya necesaria la realización de pruebas de diagnóstico de laboratorio en todos los casos sospechosos), estableciéndose la recomendación del seguimiento de cuatro indicadores: dispersión geográfica, tendencia, intensidad de la enfermedad tipo influenza (ETI) e impacto sobre los servicios de salud (12).

2.2. La sintomatología clínica de la gripe pandémica, ¿difiere de la de la gripe estacional?

La expresión “pandemia” hace referencia a la extensión de una enfermedad, pero no a su gravedad. Existe acuerdo entre las series de casos revisadas en que la gripe pandémica se está comportando, en la mayoría de los pacientes, como una enfermedad leve y de sintomatología similar a la de la gripe estacional (3-10). El periodo de incubación de la enfermedad es de uno a siete días, con una mediana de tres días (3). La mayoría de los afectados, como reconocía la Dra. Margaret Chan, directora de la OMS, “se recuperan completamente en el periodo de una semana, normalmente, sin requerir ningún tipo de tratamiento médico” (13). Los signos y síntomas más frecuentes se describen en el capítulo 4.

2.3. ¿Cuál es la distribución etaria de la gripe pandémica?

La principal diferencia con la gripe estacional radica en la edad de los pacientes: ambas gripes son más frecuentes en niños y adultos jóvenes mientras que la estacional afecta, además de a estos, también a ancianos, hecho hasta ahora infrecuente en la pandémica. No existe una única explicación a este fenómeno, aunque quizá la más plausible sea que el virus pandémico A (H1N1) es muy similar al virus H1N1 que originó la pandemia de gripe de 1918. Este virus, similar al A (H1N1) 2009, circuló por todo el planeta hasta 1957, año en que desapareció para ser sustituido por otros tipos (14). De este modo, es posible que una gran parte de las personas nacidas antes de esa fecha tuvieran contacto con el virus de 1918 y hayan desarrollado cierto grado de inmunidad cruzada para el virus pandémico de 2009.

Entre las series de casos revisadas existe concordancia en que la gripe pandémica no se distribuye uniformemente a lo largo de todo el espectro etario, aunque afecta principalmente a personas jóvenes (3-10). En el informe del European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) del 7 de agosto de 2009 se constata que, sobre 8.974 casos confirmados en 27 países de la Unión Europea y del Espacio Económico Europeo, casi un 60% de los pacientes no hospitalizados eran menores de 19 años, siendo la edad media de todos los casos de aproximadamente 25 años (15). Un informe sobre los primeros 10.000 casos diagnosticados en Alemania confirma esta tendencia, siendo 19 años la mediana de edad de los pacientes (16). La misma tendencia se aprecia en países del hemisferio sur como Perú, en el que el 66% de los pacientes con un aislamiento positivo para el virus de la gripe A (H1N1) eran menores de 19 años (17).

2.4 La gripe pandémica, ¿es más grave que la gripe estacional?

La mayor parte de formas graves de la enfermedad se dan a partir de los 20 años (18-33). En el hemisferio sur el invierno ya ha concluido, por lo que su experiencia puede ser de gran utilidad de cara al inicio de la temporada epidémica en el hemisferio norte.

Países del hemisferio sur: datos del final del invierno

En Argentina - informe epidemiológico del 9 de octubre (22)- se habían diagnosticado 1.163.433 casos de ETI. Esto representa un 2,9% de casos declarados de ETI respecto al total de la población de dicho país (aproximadamente 40 millones de habitantes). Fueron hospitalizados 11.086 pacientes por infección respiratoria aguda (IRA) con aislamiento del virus A (H1N1) (0,95 ingresos por IRA secundaria a infección

por el virus A (H1N1)/ 100 ETI). De ellos, 580 fallecieron (0,05 fallecimientos /100 ETI), siendo el grupo de edad más afectado el comprendido entre los 50 y 59 años. Los menores de cinco años fueron el grupo etario que con más frecuencia precisó ingreso hospitalario (70 ingresos / 100.000 habitantes). De todos los casos fallecidos el mayor porcentaje correspondió a personas mayores de 20 años (80,7%). De estos, el grupo de edad más afectado fue el comprendido entre los 50 y 59 años. La incidencia de muertes por gripe pandémica en menores de 20 años, estimada a partir de los resultados del informe, fue de 0,01 /100 ETI).

El Ministerio de Salud de Chile, en su informe semanal publicado el 23 de septiembre, informó de que los pacientes que precisaron ingreso hospitalario por IRA fueron 1.562, sobre un total de 366.624 casos de ETI (0,43 ingresos por IRA secundaria a infección por el virus A (H1N1)/100 ETI) (23). Respecto al total de la población de Chile (aproximadamente 17 millones de habitantes) los casos declarados de ETI representan un 2,2% de la población. La mediana de edad de los casos ingresados fue de 33 años. Los niños menores de un año y los de edad comprendida entre 1 y 4 años presentaron las mayores incidencias de ingreso hospitalario (73,9 y 16,2/100.000 respectivamente). El 47% de los ingresados tenían antecedentes de enfermedad crónica. Hubo 132 fallecimientos (0,036 fallecimientos /100 ETI y 0,8 fallecimientos /100.000 habitantes). Ochenta y cinco (64,3%) tenían enfermedades de base. Su mediana de edad fue 49 años.

El Ministerio de Salud de Brasil, en su informe semanal del 16 de septiembre, informó de la existencia de 9.249 casos confirmados de IRA grave por virus A (H1N1), definida como “personas que presentaban fiebre, tos y disnea acompañada o no de otros signos o síntomas, además de los fallecidos” (24). Su mediana de edad fue 26 años. El 72% tenían una edad comprendida entre 15 y 59 años. El 25% eran menores de 14 años. El 37,7% de los pacientes con IRA grave tenían al menos un factor de riesgo (incluyendo la gestación) para el desarrollo de complicaciones. Este porcentaje es similar al encontrado en pacientes con IRA grave y gripe estacional (37,4%). Se registraron 899 fallecimientos (0,47/ 100.000 habitantes). No se refiere la mediana de edad de los casos fallecidos. Sin embargo, es posible hacerse una idea aproximada de la mortalidad en la primera infancia, ya que las estadísticas de Brasil consideran como factor de riesgo la edad del paciente igual o menor de dos años. Los fallecidos en este grupo de edad representaron el 5,2% del total de muertes por gripe pandémica.

En Australia, hasta el 2 de octubre se habían confirmado mediante diagnóstico de laboratorio 36.733 casos, con una mediana de edad de 21 años (25). Se produjeron 183 fallecimientos, con una mediana de edad de 53 años. Dieciséis eran menores de 20 años (8,7%). La tasa de mortalidad es de 0,9/100.000 habitantes. Esta tasa fue muy superior entre la población aborigen (4,6/100.000 habitantes). Al igual que sucede en

otros países, la incidencia de ingresos hospitalarios es mayor en niños menores de cinco años respecto a otros grupos de edad, hecho que sucede igualmente en la gripe estacional (26). El 40% de los niños que precisaron ingreso hospitalario presentaba una enfermedad crónica de base. Cabe destacar por el contrario que es precisamente en este grupo etario donde la duración del ingreso hospitalario es menor: más del 50% de los niños menores de cinco años permanecen ingresados menos de tres días, y en un 40% adicional la duración del ingreso oscila entre tres y siete días. Esta tendencia se mantiene también entre los cinco y los 19 años. A partir de esta edad, en las personas que precisan ingreso su duración es superior. Las estadísticas australianas ponen de manifiesto cómo la gravedad de la gripe pandémica aumenta con la edad: la mediana de edad para los casos confirmados mediante prueba de laboratorio fue de 21 años, la de los casos que requirieron ingreso fue 31 años, la de los que precisaron ingreso en unidad de cuidados intensivos fue 45 años y la de los casos que fallecieron fue 53 años.

Como resumen de lo sucedido en el hemisferio sur durante el invierno, se ha de resaltar la baja tasa de mortalidad de la gripe pandémica en los países monitorizados, que ha oscilado entre 0,48 y 1,4 casos por 100.000 habitantes (27).

Países del hemisferio norte

En Estados Unidos la última información epidemiológica disponible data del 2 de enero de 2010. Se confirma la tendencia decreciente de la incidencia de la enfermedad (28). El sistema de contabilización de fallecidos varió a partir del 30 de agosto. El nuevo sistema sustituyó la información semanal de hospitalizaciones y muertes por gripe A (H1N1) 2009 confirmadas por laboratorio. Los estados y territorios informan ahora a los CDC de hospitalizaciones y muertes causadas por cualquier tipo o subtipo de gripe, no sólo por virus gripal A (H1N1) 2009, ya sean confirmadas por laboratorio como debidas a neumonía y síndrome gripal. Hasta el 30 de agosto se habían registrado 593 fallecimientos (28). La nueva forma de registro ha supuesto un aumento de la comunicación del número de fallecidos. Desde el 30 de agosto de 2009 y hasta el 2 de enero de 2010 se han registrado 1.735 fallecimientos que presentaban alguna prueba de laboratorio positiva para la detección de algún virus gripal, serotipado o no. Asumiendo que todos los casos con resultado positivo lo fueran a virus de la gripe pandémica, en Estados Unidos el total de muertes por esta enfermedad sería de 2.328. De estos, 248 (10,7%) correspondieron a pacientes menores de 17 años en los que se aisló el virus A (H1N1) 2009. En 43 niños más se aisló virus del tipo A pero no se

determinó el subtipo. Si se asumiera que en estos 40 niños el subtipo fue el A (H1N1) 2009, el porcentaje de pacientes pediátricos fallecidos ascendería hasta el 12,5% de los fallecimientos totales de cualquier edad. El 70,7% de los niños fallecidos tenían entre cinco y 17 años. En un análisis de los primeros 36 niños fallecidos se constató que 22 (61,1%) presentaban trastornos neurológicos (parálisis cerebral, retraso del desarrollo psicomotor) (29). Un estudio posterior, que recogía todos los casos fallecidos desde el 30 de agosto hasta el 31 de octubre de 2009, constató 85 muertes en población infantojuvenil asociadas a gripe, de las que en 78 fue posible acceder a su historia clínica, comprobándose que 56 (72%) tenían una o más condiciones médicas asociadas con un incremento del riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la gripe (30).

En los casos en que se subtipó el virus gripal durante la semana 52, el A (H1N1) 2009 fue el más frecuente (100%) (28).

En cuanto a la incidencia de ingreso hospitalario, los niños pequeños (\leq cuatro años) y los de edad comprendida entre cinco y 17 años son los que presentan mayor incidencia respecto a otros grupos de edad adulta (5,7 y 2,4 ingresos/ 10.000 habitantes, respectivamente). En Canadá se constata, en las semanas 51 y 52, una continuación de la tendencia decreciente de la enfermedad. Se han registrado, hasta el 2 de enero de 2010, 390 fallecimientos por gripe pandémica. De ellos, 11 (2,8%) se han producido en menores de 16 años (31). El 98,5% de virus aislados han sido A (H1N1) 2009. En el Reino Unido, en la semana 1 de 2010 (datos actualizados el 8 de enero de 2010) se constata una disminución de la incidencia de ETI siendo, el día 8 de enero, de 11,2 casos/ 100.000 habitantes. En las pruebas de laboratorio practicadas que han resultado positivas, el virus gripal predominante es el A (H1N1) 2009. Se han registrado 355 fallecimientos, no describiéndose su distribución por grupos de edad (32).

Hasta el 8 de enero de 2010, en Europa, según informe del ECDC, se han registrado 2.078 fallecimientos (34).

En cuanto a las causas de fallecimiento, las series de casos publicadas hasta la fecha refieren en su mayoría la neumonía grave y complicaciones derivadas de la misma y síndrome de distress respiratorio agudo (35,36).

En España, el Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS) en una nota informativa del 30 de diciembre de 2009 (37,38) especifica que, como consecuencia de la estrategia acordada por el Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, la vigilancia de gripe pandémica A (H1N1) se realiza a partir

de la información remitida por la Red de Médicos Centinelas del Sistema de Vigilancia de Gripe en España. La tasa estimada de gripe clínica en atención primaria en la semana del 20 al 26 de diciembre fue de 40,80 casos por 100.000 habitantes. Esto permite calcular que en España se podrían haber producido en la semana mencionada 18.232 casos de gripe clínica. De los casos analizados, el 100% ha resultado positivo para el nuevo virus de la gripe A (H1N1). La práctica totalidad de los casos cursan con un cuadro leve y responden a los tratamientos convencionales. A fecha 30 de diciembre se han producido 271 fallecimientos relacionados con la gripe A (H1N1). La tasa de letalidad desde la semana 27 (desde que se informa a partir del sistema de vigilancia por Médicos Centinela) es de 0,21 fallecidos por cada mil afectados de gripe A (H1N1). El MSPS comunicó en esta última nota informativa que, dado que desde hace varias semanas se detecta un descenso acusado y continuado en los casos estimados de gripe pandémica, el MSPS considera innecesario continuar dando información periódica semanal sobre la evolución de la gripe, pues las estimaciones han dejado de ser significativas en estos momentos. Si a partir de esta fecha se produjeran cambios o modificaciones de interés en la evolución de la epidemia, el Ministerio de Sanidad procedería a comunicarlas puntualmente a los medios y a la opinión pública.

El Sistema de Vigilancia de la Gripe en España sigue emitiendo sus boletines epidemiológicos semanales. El último corresponde a la semana 52, que terminó el 2 de enero de 2010 (38). Se consolida la tendencia decreciente de la incidencia de la enfermedad siendo de 37,5 casos /100.000 habitantes (38). El 98% de los virus gripales aislados correspondieron al serotipo pandémico.

El MSPS ha publicado un estudio descriptivo de todos los casos fallecidos hasta el día 1 de diciembre (39). Hasta esa fecha, se habían registrado 135 fallecimientos, disponiéndose de información sobre 118. Diecinueve (16,4%) no presentaban ninguna comorbilidad asociada. Un 64,3% presentaban dos comorbilidades asociadas y un 22% al menos cuatro. La mediana de edad de los fallecidos es de 44 años. La distribución por grupos de edad se describe en la figura 1. Quince fallecimientos tuvieron lugar en menores de 15 años (12,7% del total).

2.5 ¿Qué virus de la gripe está produciendo las enfermedades tipo influenza?

Los resultados de los diversos países sugieren que la gripe causada por el virus A (H1N1) es el más prevalente y se ha sugerido que, en algunos casos, pudiera incluso estar desplazando competitivamente a

las cepas de los virus de la gripe estacional, en vez de producirse una suma de casos (gripe pandémica más gripe estacional) (22,25,28,37). En las figuras 2 y 3 se muestra la evolución de la gripe en España (38).

2.6 La gripe pandémica, ¿es más grave en los estratos socioeconómicos más desfavorecidos?

Las estadísticas de los países del hemisferio sur, y datos preliminares de países del hemisferio norte como Canadá, ponen de manifiesto que las poblaciones indígenas son más vulnerables, presentando mayor incidencia de casos graves y de fallecimientos (25-27).

2.7 ¿Cuáles son los grupos de riesgo para desarrollar formas graves de gripe pandémica?

De las diferentes series de casos analizadas y de las declaraciones y notificaciones de diversos organismos oficiales se deducen una serie de características que pueden predisponer a determinadas personas a desarrollar con mayor frecuencia formas graves de gripe pandémica (18-33,31-43). Los grupos de riesgo actualmente definidos son similares a los establecidos para la gripe estacional. Un estudio reciente sugiere que un amplio porcentaje de personas mayores de 65 años presentan títulos elevados de anticuerpos frente al subtipo H1N1 responsable de gripe pandémica (44) por lo que estarían protegidos en parte contra la misma. Entre los casos mortales parece ser que las enfermedades metabólicas, y más en concreto la obesidad mórbida, juegan un papel más importante que en la gripe estacional (45). Así mismo, las poblaciones indígenas, pertenecientes a estratos socioeconómicos desfavorecidos, son especialmente vulnerables (27), siendo necesaria la toma de medidas de protección específicas para los mismos (48). Por otra parte, entre los niños fallecidos en Estados Unidos destaca la elevada incidencia de enfermedades neurológicas previas (29). En España parece confirmarse este mismo hecho entre los niños y adolescentes cuyo fallecimiento estuvo asociado a infección por el virus A (H1N1) 2009 (figura 4). En niños, la Academia Americana de Pediatría ha identificado como de particular riesgo, además, las enfermedades pulmonares crónicas que cursan con alteración de la función pulmonar (asma moderado-grave, enfermedades que precisan oxigenoterapia, traqueostomía o ventilación mecánica), retraso mental moderado-profundo o retraso del desarrollo, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas (tratamiento antineoplásico) y cardiopatías congénitas y trastornos metabólicos (por ejemplo, enfermedades mitocondriales) y endocrinológicos, especialmente si se asocian con neumopatías crónicas (46). Por lo tanto, es muy posible que los grupos de riesgo definidos en la tabla 1, establecidos por el MSPS (47), sufran modificaciones

conforme se conozcan más datos sobre la enfermedad. El ECDC recomendó considerar a los niños de edad inferior a dos años como grupo de riesgo (48). Este hecho, sin embargo, se basa en la mayor incidencia de ingresos hospitalarios que se dan en este grupo de edad y no en que presenten un mayor riesgo de fallecimiento por gripe pandémica. A pesar de ser el grupo etario que con mayor frecuencia ingresa en un centro hospitalario, la duración de éste es inferior a la de los adultos (25,49).

Cuadro resumen

Aproximadamente dos terceras partes de los casos de gripe pandémica A (H1N1) se dan en niños y adolescentes (nivel de evidencia 5)

Los niños menores de 4 años son el grupo de edad que presenta mayores tasas de incidencia de ingreso hospitalario (nivel de evidencia 5)

La mayoría de los casos mortales de gripe pandémica se dan en adultos (nivel de evidencia 5)

Los factores de riesgo que predisponen a desarrollar formas graves de gripe pandémica son similares a los de la gripe estacional (nivel de evidencia: 5)

Más de la mitad de los pacientes que fallecen por gripe pandémica presentan al menos un factor de riesgo (nivel de evidencia 5)

En niños y adolescentes, la disfunción cognitiva y el retraso mental moderado-profundo se asocian a una mayor mortalidad por gripe pandémica (nivel de evidencia 5)

El virus de la gripe pandémica parece estar reemplazando a los de la gripe estacional como agente etiológico principal, según la información actualmente disponible (nivel de evidencia 5)

Basándonos en los datos actualmente disponibles, la mortalidad de la gripe pandémica es similar o inferior a la de la estacional (nivel de evidencia 5)

Tabla 1: Gripe pandémica: grupos de riesgo⁴⁶

Mujeres embarazadas
Enfermedades cardiovasculares crónicas (excluyendo la hipertensión).
Enfermedades respiratorias crónicas (incluyendo displasia bronco-pulmonar, fibrosis quística y asma moderada-grave persistente).
Diabetes mellitus tipo I y tipo II con tratamiento farmacológico.
Insuficiencia renal moderada-grave.
Hemoglobinopatías y anemias moderadas-graves.
Asplenia.
Enfermedad hepática crónica avanzada.
Enfermedades neuromusculares graves.
Pacientes con inmunosupresión (incluida la originada por infección por VIH o por fármacos o en los receptores de trasplantes).
Obesidad mórbida (índice de masa corporal igual o superior a 40).
Niños/as y adolescentes, menores de 18 años, que reciben tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico, por la posibilidad de desarrollar un síndrome de Reye.

Figura 1. Mortalidad por gripe pandémica en España. 1 de diciembre de 2009³⁸

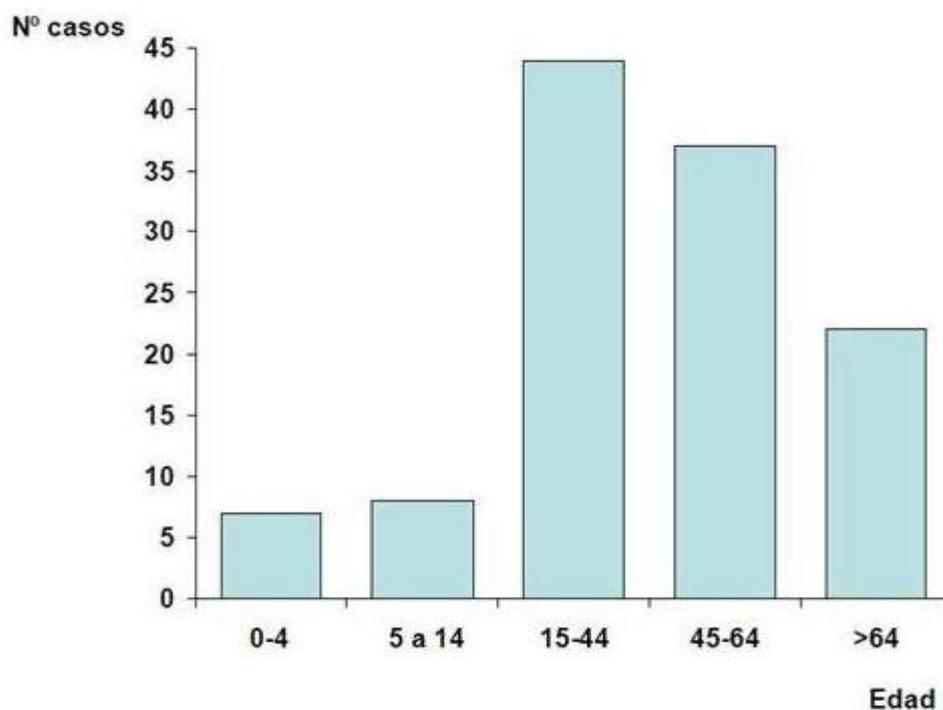
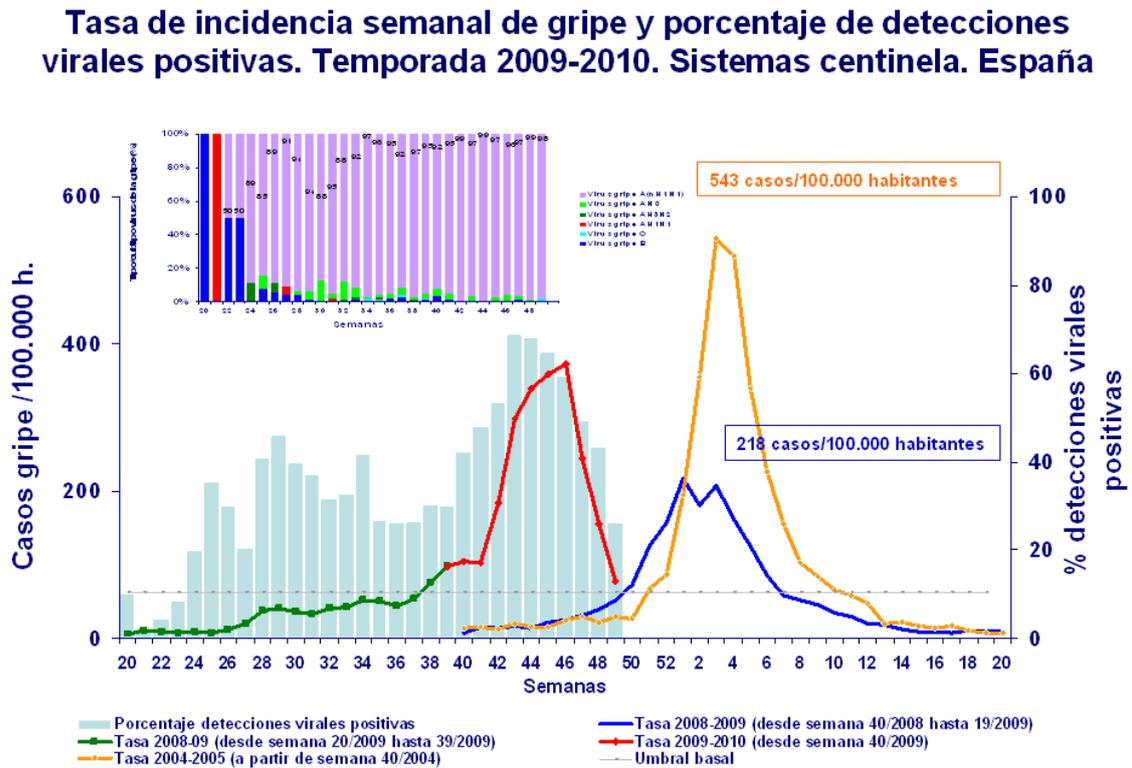


Figura 2. Tasa de incidencia semanal de gripe y porcentaje de detecciones virales positivas. Temporada 2009-2010. Sistemas centinela. España³⁷



Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Datos obtenidos del SVGE

Figura 3. Gripe. Tasa de incidencia semanal y aislamientos virales. Temporada 2009-2010. Sistemas Centinela. España³⁸

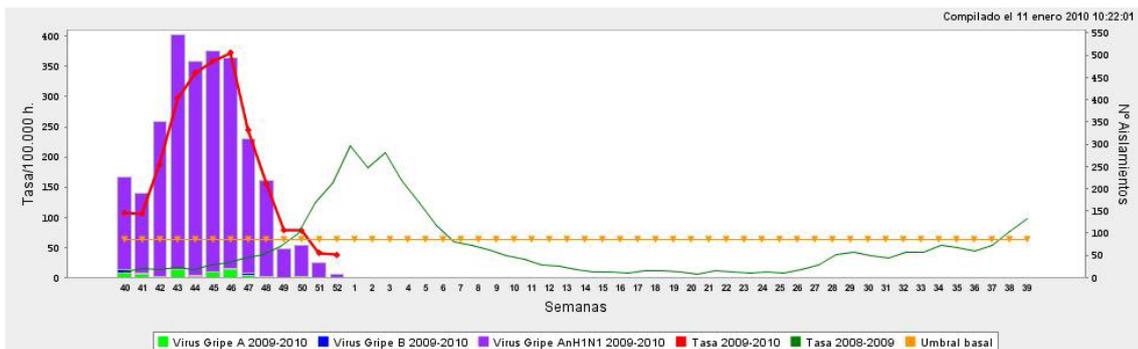
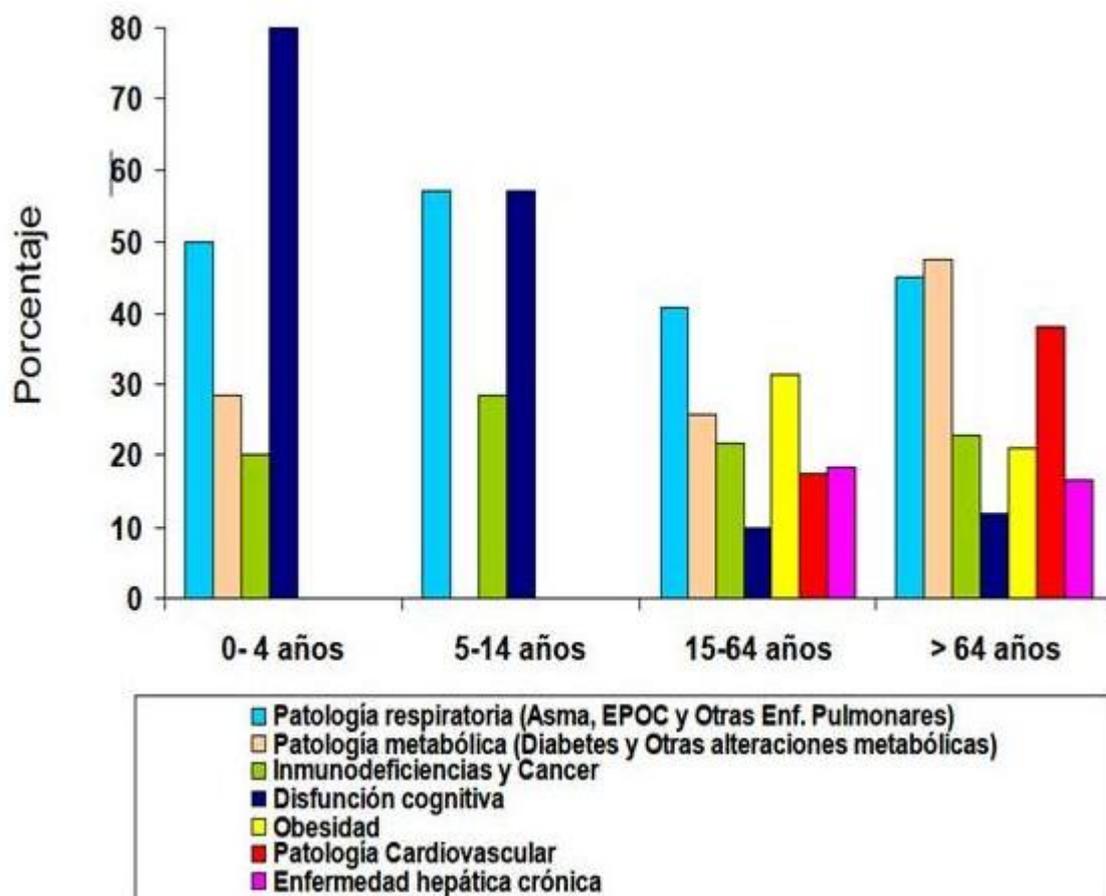


Figura 4. Gripe pandémica en España. Presencia de factores de riesgo por grupos de edad en pacientes fallecidos³⁹



Bibliografía

- 1.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Swine Influenza A(H1N1) infections- California and Texas, April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58:(16):435-7. [consultado 13 ago 2009]. Disponible en <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5816a7.htm>
- 2.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of swine-origin influenza A(H1N1) virus infection-Mexico, March-April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(Dispatch):1-3. [consultado 13 ago 2009]. Disponible en www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0430a2.htm
- 3.- Surveillance Group for New Influenza A(H1N1) Virus Investigation and Control in Spain. New influenza A(H1N1) virus infections in Spain, April-May 2009. Euro Surveill. 2009;14(19):pii=19209. [consultado 13 ago 2009]. Disponible en <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19209>
- 4.- Health Protection Agency, Health Protection Scotland, National Public Health Service for Wales, HPA Northern Ireland Swine influenza investigation teams. Epidemiology of new influenza A (H1N1) virus infection, United Kingdom, April – June 2009. Euro Surveill. 2009;14(22):pii=19232. [consultado 13 ago 2009]. Disponible en <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19232>
- 5.- Influenza A(H1N1)v investigation teams. Modified surveillance of influenza A(H1N1)v virus infections in France. Euro Surveill. 2009;14(29):pii=19276. [consultado 13 ago 2009]. Disponible en <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19276>
- 6.- Surveillance Group for New Influenza A(H1N1) Virus Investigation in Italy. Virological surveillance of human cases of influenza A(H1N1)v virus in Italy: preliminary results. Euro Surveill. 2009;14(24):pii=19247. [consultado 13 ago 2009]. Disponible en <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19247>
- 7.- Novel influenza A(H1N1) investigation team. Description of the early stage of pandemic (H1N1) 2009 in Germany, 27 April-16 June 2009. Euro Surveill. 2009;14(31):pii=19295. [consultado 13 ago 2009]. Disponible en <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19295>
- 8.- Belgian working group on influenza A(H1N1)v. Influenza A(H1N1)v virus infections in Belgium, May-June 2009. Euro Surveill. 2009;14(28):pii=19270. [consultado 13 ago 2009]. Disponible en <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19270>
- 9.- Hahné S, Donker T, Meijer A, Timen A, van Steenberg J, Osterhaus A, van der Sande M, Koopmans M, Wallinga J, Coutinho R, the Dutch New Influenza A(H1N1)v Investigation Team. Epidemiology and control of influenza A(H1N1)v in the Netherlands: the first 115 cases. Euro Surveill. 2009;14(27):pii=19267. [consultado 13 ago 2009]. Disponible en <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19267>
- 10.- Lytras T, Theocharopoulos G, Tsiodras S, Mentis A, Panagiotopoulos T, Bonovas S, the influenza surveillance report group. Enhanced surveillance of influenza A(H1N1)v in Greece during the containment phase. Euro Surveill. 2009;14(29):pii=19275. [consultado 13 ago 2009]. Disponible en <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19275>
- 11.- Organización Mundial de la Salud. Declaración de la Directora General de la OMS a la prensa [publicado 11 jun 2009][consultado 12 ago 2009]. Disponible en http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/es/index.html
- 12.- Organización Mundial de la Salud. Gripe pandémica (H1N1) 2009 (Nota informativa núm. 3) [consultado 20 ago 2009]. Disponible en http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_surveillance_20090710/es/index.html
- 13.- Organización Mundial de la Salud. Influenza A(H1N1): lessons learned and preparedness [publicado 2 jul 2009][consultado 12 ago 2009]. Disponible en http://www.who.int/dg/speeches/2009/influenza_h1n1_lessons_20090702/en/index.html
- 14.- Zimmer SM, Burke DS. Historical perspective. Emergence of influenza A (H1N1) viruses. N Engl J Med. 2009;361:279-85.
- 15.- European Centre for Disease Control and Prevention. Pandemic (H1N1) 2009: Analysis of individual case reports in EU and EEA countries. ECDC Surveillance Report 7 August 2009 [consultado 12 ago 2009]. Disponible en [http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/090810_Influenza_A\(H1N1\)_Analysis_of_individual_data_EU_EEA-EFTA.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/090810_Influenza_A(H1N1)_Analysis_of_individual_data_EU_EEA-EFTA.pdf)

- 16.- Gilsdorf A, Poggensee G, on behalf of the working group pandemic influenza A(H1N1)v. Influenza A(H1N1)v in Germany: the first 10,000 cases. Euro Surveill. 2009;14(34):pii=19318. [consultado 31 ago 2009]. Disponible en <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19318>
- 17.- Munayco CV, Gómez J, Laguna-Torres VA, Arrasco J, Kochel TJ, Fiestas V, et al. Epidemiological and transmissibility analysis of influenza A(H1N1)v in a southern hemisphere setting: Peru. Eurosurveillance. 2009;14(32):1-5.
- 18.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hospitalized Patients with Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection --- California, April--May, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(19):536-41.
- 19.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Novel influenza A (H1N1) virus infections in three pregnant women – United States, April-May 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(18):497-500.
- 20.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection - Michigan, June 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(27):749-52.
- 21.- Boletín semanal del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España (SVGE). Semana 31 / 2009 (2 de agosto al 8 de agosto de 2009) [consultado 20 ago 2009]. Disponible en: <http://vgripe.isciii.es/gripe/inicio.do>
- 22.- Presidencia de la Nación. Ministerio de Salud Influenza pandémica (H1N1). Informe semana epidemiológica n° 39 09-10-2009 República Argentina [consultado 16 oct 2009]. Disponible en [http://www.msal.gov.ar/archivos/Informe_SE_39_ARG_COM\[1\].pdf](http://www.msal.gov.ar/archivos/Informe_SE_39_ARG_COM[1].pdf)
- 23.- Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Influenza pandémica (H1N1) 2009. Reporte semanal 23 de septiembre de 2009 [consultado 26 sep 2009]. Disponible en <http://www.redsalud.gov.cl/minisalaudios/reporte23septiembre.pdf>
- 24.- Ministerio Saúde Brasil. Informe epidemiológico influenza A (H1N1) Edição no 8 • setembro de 2009 Situação epidemiológica da nova influenza A (H1N1) no Brasil, até semana epidemiológica 36 de 2009 [consultado 20 sep 2009]. Disponible en http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_influenza_se_36.pdf
- 25.- Australian Government. Department of Health and Ageing. Australian Influenza Surveillance Summary Report. N° 21 2009. Reporting period: 26 September – 2 October 2009 [consultado 16 oct 2009]. Disponible en [http://www.healthemergency.gov.au/internet/healthemergency/publishing.nsf/Content/ozflu2009.htm/\\$File/ozflu-no21-2009.pdf](http://www.healthemergency.gov.au/internet/healthemergency/publishing.nsf/Content/ozflu2009.htm/$File/ozflu-no21-2009.pdf)
- 26.- Munoz FM. The impact of influenza in children. Semin Pediatr Infect Dis. 2002;13(2):72-8.
- 27.- Baker MG, Kelly H, Wilson N. Pandemic H1N1 influenza lessons from the southern hemisphere. Euro Surveill. 2009;14(42):pii=19370. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19370>
- 28.- Centers for Disease Control and Prevention. 2008-2009 Influenza Season Week 52 ending January 2, 2009 [consultado 11 ene 2010]. Disponible en http://www.cdc.gov/flu/weekly/pdf/External_F0952.pdf
- 29.- Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for Pediatric Deaths Associated with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection --- United States, April--August 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009; 58(34):941-7. 29.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hospitalized Patients with Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection --- California, April--May, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58:1-5.
- 30.- Centers for Disease Control and Prevention. Update: Influenza Activity – United States, august 30-October 31, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(44):1236-41.
- 31.- Public Health Agency of Canada. FluWatch. December 20, 2009 to January 2, 2010 [consultado 11 ene 2010]. Disponible en http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/09-10/w51-52_09/pdf/fw2009-51-52-eng.pdf
- 32.- Health Protection Agency. HPA Weekly National Influenza Report, 08 January 2010 (Week 01)

- [consultado 11 ene 2010]. Disponible en http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1262704894811
- 33.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection -- Mexico, March--May, 2009 MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(21):585-9.
- 34.- European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Daily Update. Update 08 January 2010 [consultado 11 ene 2010]. Disponible en http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/100108_Influenza_AH1N1_Situation_Report_0900hrs.pdf
- 35.- Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernandez M, et al. Severe Respiratory Disease Concurrent with the Circulation of H1N1 Influenza. N Engl J Med. 2009;361:674-9.
- 36.- Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez 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.
- 37.- Ministerio de Sanidad y Política Social. Informe semanal de situación gripe pandémica A (H1N1). Miércoles, 30 de diciembre de 2009 [consultado 11 dic 2009]. Disponible en <http://www.msps.es/servCiudadanos/alertas/informesGripeA/091230.htm>
- 38.- Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Vigilancia de la gripe en España. Semana 52/2009 (del 27 de diciembre al 2 de enero de 2010). [consultado 11 ene 2010]. Disponible en <http://vgripe.isciii.es/gripe/inicio.do>
- 39.- Ministerio de Sanidad y Política Social. Subcomité de vigilancia. Plan Nacional de Preparación y Respuesta frente a una pandemia de gripe. Análisis descriptivo de los casos fallecidos en España [consultado 11 dic 2009]. Disponible en http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/informacionFallecidosH1N1_091201.pdf
- 40.- Ministerio de Sanidad y Política Social. Subcomité de vigilancia. Plan Nacional de Preparación y Respuesta frente a una pandemia de gripe. Vigilancia epidemiológica de los casos humanos graves de infección por virus pandémico (H1N1) 2009 en España. Informe de situación a fecha 24.09.2009. [consultado 16 oct 2009]. Disponible en http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/Informe_Situacion_240909.pdf
- 41.- Ministerio de Sanidad y Consumo. Información importante sobre la gripe A (H1N1) [consultado 14 ago 2009]. Disponible en <http://www.msc.es/servCiudadanos/alertas/preguntasFrecuentes.htm#enlaceo>
- 42.- Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for clinicians on the prevention and treatment of novel influenza A (H1N1) influenza virus Infection in infants and young children [consultado 14 ago 2009]. Disponible en <http://www.cdc.gov/h1n1flu/childrentreatment.htm>
- 43.- Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance on Antiviral Recommendations for Patients with Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection and Their Close Contacts [consultado 14 ago 2009]. Disponible en <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>
- 44.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(19):521-4.
- 45.- Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A, Barboza P, for the epidemic intelligence team at InVS. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. Euro Surveill. 2009;14(33):pii=19309 [consultado 20 ago 2009]. Disponible en <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19309>
- 46.- American Academy of Pediatrics. Novel influenza A (H1N1) virus and children with underlying medical conditions. AAP Work Group clarifies children and highest risk [consultado 30 oct 2009]. Disponible en <http://www.aap.org/new/AAP-Work-Group-CSHCN-H1N1-FINAL-10-1-09.pdf>
- 47.- Ministerio de Sanidad y Política Social. Actuaciones ante la detección de casos de infección por nuevo virus de la gripe A (H1N1) [consultado 2 oct 2009]. Disponible en http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/ActuacionesanteDeteccionCasos_AH1N1_090728.pdf

48.- Hutchins SS, Fiscella K, Levine RS, Ompad DC, McDonald M. Protection of racial/ethnic minority populations during an influenza pandemic. *Am J Public Health*. 2009 Oct;99 Suppl 2:S261-70.

49.- ECDC Interim Risk Assessment. Pandemic H1N1 2009 25 September 2009 [consultado 3 oct 2009]. Disponible en http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/0908_Influenza_AH1N1_Risk_Assessment.pdf

50.- Health Protection Agency. Pandemic (H1N1) 2009 in England: an overview of initial epidemiological findings and implications for the second wave. V3 24 November 2009 [consultado 27 nov 2009]. Disponible en <http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFi>

3.-Diagnóstico clínico y de laboratorio

El diagnóstico de la gripe pandémica A (H1N1) plantea diferentes retos según si se aborda desde un punto de vista epidemiológico o clínico. Por un lado, existe un interés epidemiológico claro por controlar al máximo la expansión y alcance de la nueva gripe, que apoyaría el diagnóstico microbiológico preciso de todos los pacientes con métodos válidos. Este interés contrasta con la realidad clínica, en la que debe considerarse la factibilidad del diagnóstico microbiológico en periodo epidémico, la disponibilidad y validez de las pruebas rápidas en los puntos de asistencia a pacientes y su rendimiento clínico sobre el manejo de los pacientes.

La confirmación diagnóstica de la infección requiere el empleo de técnicas complejas de referencia como el cultivo viral o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Por el importante retraso que implica el cultivo viral (días), las técnicas más recomendables son las basadas en la detección de material genómico, principalmente la PCR en tiempo real (RT-PCR), que pueden ofrecer resultados en horas. Aunque disponemos de pruebas de diagnóstico rápido, basadas en la detección de antígenos virales, que pueden facilitar resultados en pocos minutos, estas pruebas son caras, no permiten el diagnóstico específico de subtipos virales y tienen una sensibilidad limitada en comparación con las pruebas de referencia. Considerando estas limitaciones la utilidad de las pruebas rápidas dependerá no sólo de su validez sino de que demuestren su rendimiento en comparación con el diagnóstico de presunción clínico.

Asimismo, en la gripe pandémica deben tenerse en cuenta los criterios clínicos que permiten establecer un diagnóstico de sospecha, y seleccionar los pacientes candidatos para la realización de pruebas de confirmación microbiológica. Para ello interesa conocer la capacidad predictiva de los signos y síntomas en distintos escenarios asistenciales. En este sentido resultará fundamental establecer si puede diferenciarse en base a criterios clínicos la gripe pandémica de otros síndromes gripales.

Para poder establecer recomendaciones sobre el diagnóstico de los pacientes con sospecha de gripe pandémica, debemos revisar la evidencia disponible sobre varios aspectos: validez de las pruebas diagnósticas existentes (fundamentalmente de las pruebas rápidas de detección antigénica y de las de detección genómica), capacidad predictiva de los síntomas y reglas de predicción clínica de gripe en general y gripe pandémica en particular y rendimiento clínico del empleo de pruebas de diagnóstico rápido en los puntos de asistencia a pacientes. Debido a la inmediatez de la pandemia, gran parte de la información tendremos que buscarla en estudios referidos a otras variantes de virus gripales.

3.1 ¿Qué criterios clínicos debe cumplir un paciente para poder ser catalogado de gripe pandémica A (H1N1)?

En una revisión sistemática (RS) publicada en JAMA (1) sobre los signos y síntomas de la gripe, finalizada en Septiembre del 2004 y con un muestra de estudios que incluye a adultos y niños, no se encontró ningún signo ni síntoma aislado que dé lugar a un cociente de probabilidad (CP) positivo superior a 2 (se consideran útiles para el diagnóstico CP+ >2 y CP- <0,5). Sin embargo, la ausencia de algunos síntomas daban un CP- <0,5 indicando menor probabilidad de gripe: ausencia de fiebre (CP-: 0,40; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,25-0,66), tos (CP-: 0,42; IC 95% 0,31-0,57) o congestión nasal (CP-: 0,49; IC 95% 0,42-0,59). Considerando las limitaciones de la clínica, los autores de la revisión señalan la importancia de conocer los datos epidemiológicos locales en cada momento, para estimar el riesgo individual de infección gripal.

En un estudio realizado en 2.470 adolescentes y adultos con gripe confirmada por laboratorio (2), los signos clínicos que presentaban un mejor capacidad predictiva, en un análisis de regresión logística, fueron la combinación de tos y fiebre con, una sensibilidad del 64% y una especificidad del 67%. El modelo no mejoraba al incorporar otros síntomas (2).

Ebell et al (3), en una RS de datos extraídos de estudios de población mayoritariamente adulta, encontraron que aumentaban la probabilidad de padecer gripe los escalofríos (CP: 7,2), la fiebre de aparición brusca en procesos de al menos tres días de duración (CP: 4,0) y la sudoración (CP: 3,0); mientras que la disminuían la ausencia de síntomas sistémicos (CP: 0,36), de tos (CP: 0,38), el mantenimiento de la capacidad para realizar las actividades diarias (CP: 0,39) y no necesitar estar encamado (CP: 0,50). Es dudosa la aplicabilidad de estos resultados, de los que no se proporciona precisión estadística, a la población infantil.

En cuanto a estudios específicos realizados en niños, Silvennoinen et al (4), realizaron un estudio de cohortes de pacientes no seleccionados, menores de 13 años, que acudieron a atención primaria por cualquier síntoma de infección respiratoria. Se les realizó una toma de muestra para cultivo del virus de la gripe y se constató que de los 353 con cultivo positivo que se incluyeron en el análisis, la fiebre estuvo presente en el 95% del total de la muestra (afebriles 5% del total, 2% de los menores de 3 años). En los niños, las cefaleas y las mialgias solo estaban presentes en una minoría de los que pudieron expresar este síntoma. Aunque la fiebre y la tos, junto con la ausencia de rinitis, es un dato sugestivo de gripe en el adulto,

los niños sólo presentaron tos en una cuarta parte de la cohorte, y la mayoría tenían rinitis en los primeros días, sobre todo los menores de tres años; interesa destacar que uno de cada diez niños tuvo síntomas gastrointestinales.

En este mismo estudio (4) se realizó un análisis por subgrupos de los niños con cultivo positivo a influenza A y los niños con cultivo positivo a influenza B, no encontrando diferencias significativas de signos y síntomas entre ellos.

Peltola et al (5), analizó parte del estudio de cohortes publicado por Silvenoinen (4), determinando la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico clínico a priori, sin especificar síntomas o signos. Entre los siete y los 13 años la sensibilidad fue del 53% con una especificidad del 87%, pero en el grupo de menores de 3 años las cifras eran 21% y 93%, respectivamente.

Friedman et al(6) en un estudio prospectivo realizado en el departamento de urgencias de un hospital terciario en niños de hasta 17 años, cuyo objetivo era elaborar un modelo de predicción clínica para el diagnóstico de la gripe, encontraron que la presencia de tos, cefalea y faringitis en niños con fiebre, fue más común en los casos con cultivo positivo a influenza que en los casos con cultivo negativo, con una sensibilidad del 80% (IC 95%: 69-91) y una especificidad del 78% (IC 95%: 67-89).

Todos los estudios comentados previamente son una selección de la bibliografía existente referente al virus de la gripe estacional. Respecto al nuevo virus A (H1N1) interesa destacar una serie de 78 casos de un total de 89 pacientes pediátricos ingresados con infección por el virus de la gripe pandémica en un hospital del Reino Unido entre los meses de junio y julio de 2009 (7). La mediana de edad era 5,7 años (intervalo entre 0,1 y 16,3 años). El 40,8% de los pacientes no cumplían los criterios oficiales de caso (29/71). El 18,7% de los casos no tuvieron fiebre (12/64). Después de la fiebre los síntomas más comunes fueron tos (49/67) y rinorrea (45/73); otros síntomas fueron: disnea, polipnea, distrés respiratorio, dolor faríngeo, cefalea, vómitos, diarrea, dolor abdominal, mialgias y convulsiones febriles. El 40,2% de los pacientes tenían enfermedades previas (31/77): asma, enfermedad pulmonar crónica, retraso del desarrollo, inmunodeficiencia, prematuridad, enfermedades metabólicas y endocrinológicas.

En un artículo publicado en New England Journal of Medicine (8), en la web de Eurosurveillance (9, 10) y en el Boletín Epidemiológico Semanal(11) se describen los síntomas de series de casos declarados del nuevo virus A. La presencia conjunta de fiebre mayor de 37,5° y tos estuvo presente en más del 80% de los casos. En la tabla 1 reproducimos los síntomas de los casos declarados en España hasta el día 29 de mayo

de 2009 (11). En la serie de Alemania (10), que recoge 10.000 casos detectados hasta el 10 de agosto, la fiebre solo está presente en el 78% de los casos.

Según un documento publicado por el ECDC el 25 de septiembre de 2009, existen indicios, derivados del estudio de contactos, de la existencia de casos asintomáticos. Para saber con precisión su cuantía será necesario esperar a los resultados de los estudios serológicos que están ahora en marcha. Basándose en experiencias previas se supone que entre el 33 y el 50 % de las infecciones pueden ser asintomáticas (12).

Criterios definitorios de caso: los criterios definitorios de caso han sido establecidos por consenso, no existiendo estudios de validación de los mismos en muestras de pacientes con gripe pandémica. En la tabla 2 se presentan los criterios de gripe dictados el 28 de mayo de 2008 por el ECDC.

3.2 ¿Qué pruebas de laboratorio deben realizarse en pacientes sospechosos de padecer gripe pandémica (H1N1) 2009?; ¿deben establecerse criterios diferentes en función de la gravedad o los factores de riesgo previos?

Disponemos de diferentes tipos de pruebas diagnósticas para detectar la presencia de virus de la gripe en muestras respiratorias, incluyendo pruebas de detección antigénica, aislamiento de virus en cultivo celular o detección de ácidos nucleicos específicos mediante PCR. Estas pruebas difieren en cuanto a su sensibilidad y especificidad, su disponibilidad comercial, el tiempo necesario para obtener resultados y su capacidad para distinguir entre diferentes tipos de virus gripales (A, B o C) o subtipos de virus A (nuevo virus pandémico H1N1, virus estacional H1N1, virus estacional H3N2, etc.). La detección de anticuerpos en suero frente a virus gripales requiere la recogida de sueros pareados con al menos dos semanas de intervalo, por lo que no tiene interés clínico, aunque puede ser útil para el diagnóstico retrospectivo de la infección en estudios epidemiológicos. En la tabla 3 se presentan las características de las principales pruebas diagnósticas disponibles (13-15).

Considerando la mayor validez y relativa rapidez de las técnicas de detección genómica (PCR), éstas serían las pruebas ideales para el diagnóstico de la nueva gripe pandémica. A pesar de la reconocida falta de estandarización de estas técnicas, existe información suficiente como para aceptar la validez de sus diagnósticos (16-23). No obstante, en una situación epidémica, resulta inviable su uso masivo, al menos como prueba de diagnóstico clínico generalizado. Por ello, tendremos que considerar criterios de coste y utilidad para la selección de pacientes candidatos a su empleo.

Por lo tanto, en la mayoría de los pacientes con sospecha de gripe, la alternativa a considerar al diagnóstico clínico empírico es el empleo de pruebas de diagnóstico rápido, que si bien no permiten identificar el subtipo de virus, podrían orientar en el manejo del paciente.

Las pruebas de diagnóstico rápido más empleadas se basan en la detección de antígenos virales mediante inmunocromatografía o inmunoanálisis. Ofrecen resultados en menos de 30 minutos, pudiendo ser realizadas en laboratorios clínicos o, algunas de ellas, a la cabecera del enfermo, por lo que podrían ser útiles en la toma de decisiones clínicas. Las pruebas rápidas comercializadas pueden detectar virus gripales A y B, en conjunto o por separado, o detectar sólo virus A (14), pero ninguna de las disponibles puede distinguir entre subtipos de virus de la gripe A. Aunque se han elaborado pruebas rápidas para la detección de subtipos específicos de virus, la mayoría para uso animal con la gripe aviar, su validez no está establecida(24). La información sobre la sensibilidad y especificidad de las pruebas rápidas procede de los fabricantes o de estudios publicados con limitaciones metodológicas. Para la gripe A estacional muestran una moderada sensibilidad en comparación con el cultivo viral o la RT-PCR, con importantes diferencias en función del tipo de muestra y su calidad.

Validez de las pruebas rápidas para el nuevo virus de la gripe pandémica A (H1N1)

Aunque en estudios con diluciones de cultivos del nuevo virus de la gripe A (H1N1) las pruebas rápidas comercializadas se han mostrado reactivas (25, 26), contamos con pocos datos publicados sobre su validez en muestras clínicas (27-29). Es previsible que la sensibilidad de las pruebas varíe en función de los subtipos analizados, pero en un intervalo similar al observado con el virus estacional. La sensibilidad relativa observada en 45 muestras positivas para el nuevo virus con las pruebas BinaxNOW Influenza A+B (Binax), Directigen EZ Flu A+B (Becton Dickinson) y QuickVue Influenza A+B (Quidel) se situó en un intervalo entre el 40 y el 69%, siendo menor cuanto menor era la carga viral de las muestras (28). Otro estudio similar sobre 84 muestras encontró resultados en un intervalo entre 38,3% y 53,3% (30). En un reciente y amplio estudio con 1.831 muestras respiratorias (123 positivas para la nueva gripe A) la sensibilidad y especificidad de Binax Now A+B y 3M Rapid Detection Flu A+B en conjunto con respecto a un patrón combinado (inmunofluorescencia, cultivo y prueba rápida; identificación de subtipos en los positivos) fueron de 21,2% y 99,5% (29). Comparando Binax Now y 3M Rapid Detection con respecto al cultivo viral las sensibilidades para los nuevos virus A H1N1 fueron de 9,6% y 40%, valores similares a los observados con el conjunto de virus de la gripe A(29). En otra serie de 49 casos detectados en Estados Unidos de Norteamérica, la sensibilidad de Remel Xpect Flu A&B respecto a una RT-PCR fue de 47% y la especificidad 86% (31). No

parece que tengamos datos suficientes por lo que tendremos que revisar la información referida a la gripe estacional para la toma de decisiones.

Validez de las pruebas rápidas para virus de la gripe estacional.

En 2003 Uyeki publicó una revisión sistemática en la que se analizaron 28 trabajos en los que se había evaluado la validez de cinco pruebas (todas menos una, Directigen Flu A, detectaban virus A y B, pero sólo Directigen Flu A+B los diferenciaba; todas menos una, ZstatFlu, inmunoanálisis), sobre población pediátrica (en 18) o general, empleando como patrón de referencia en la mayoría el cultivo viral (sólo en dos una RT-PCR) (32). La revisión no valoró la calidad de los estudios, por lo que las estimaciones de validez podrían estar sesgadas. Las medianas de sensibilidad y especificidad observadas fueron: para ZstatFlu (ZymeTx) 68,8% (intervalo de valores: 48,1 a 96%) y 83% (intervalo 62,7 a 92,4%); para Directigen Flu A (Becton Dickinson) 87,2% (intervalo: 39 a 100%) y 98,1% (intervalo: 84 a 100%); para Directigen Flu A+B (Becton Dickinson) 89,8% (intervalo: 86,6 a 100%) y 98,7% (intervalo: 95,5 a 100%) con el virus A y 87,5% (intervalo: 62,5 a 88,9%) y 96,8% (intervalo: 88,1 a 100%) con el virus B; para FLU OIA (Termo BioStar) 71,8% (intervalo: 36,7 a 93%) y 82% (intervalo: 65,2 a 95,7%); y para QuickVue Influenza (Quidel) 79,2% (intervalo: 74 a 95%) y 91,9% (intervalo: 76 a 98%). Los autores concluyen que estas pruebas podrían ser útiles en la toma de decisiones clínicas o la detección de brotes institucionales, considerando su alta especificidad, aunque advierten del importante riesgo de falsos negativos, vinculado a la moderada sensibilidad. Es previsible que estas mismas pruebas presenten unas más discretas sensibilidades en estudios realizados con muestras adecuadas de pacientes y empleando como patrón de referencia técnicas de PCR.

En los últimos años se han publicado estudios en los que se han valorado las pruebas ya analizadas en la revisión sistemática de Uyeki (32) y nuevas pruebas empleando como patrón de referencia técnicas de PCR en combinación con cultivo viral y/o inmunofluorescencia, o bien exclusivamente el cultivo viral. Algunas de estas pruebas, especialmente las inmunocromatográficas, permiten su realización a la cabecera del paciente. La mayoría de los estudios incluyen muestras de población pequeñas y con alta prevalencia de infección, lo que puede magnificar la sensibilidad obtenida.

Los indicadores de validez observados han sido: para Quidel QuickVue influenza (Quidel) sensibilidades entre 19,5% y 87,5% y especificidades entre 96 y 100% (33-41); para Directigen Flu A+B sensibilidades entre 42 y 83% y especificidades entre 96 y 99,7% (38, 42-45); para ImmunoCard STAT Flu A y B

sensibilidades entre 67% y 80% y especificidades cercanas al 100% (46, 47); para Binax NowFlu A+B sensibilidades entre 61 y 80% y especificidades entre 95,8 y 100% (46, 48-50); para Xpect FluA/B (Remel) sensibilidades entre 47% y 94,4% y especificidades cercanas a 100% (48, 51); para SD Bioline sensibilidades de 61,9% y 54,5% y especificidades de 96,8% y 100% para gripe A y B respectivamente (52); para *actim* Influenza A&B (Medix Biochemica) sensibilidad y especificidad de 65% y 100% (53); y para ZstatFlu sensibilidades entre 65 y 77% y especificidades entre 77 y 98% (54). Otros estudios con combinaciones de pruebas han mostrado hallazgos similares (55-57). Para el conjunto de los estudios la sensibilidad para el virus B de la gripe se ha situado entre un 20 a 30% inferior a la del virus A.

Como resumen del conjunto de estudios que han evaluado las pruebas de diagnóstico rápido, aunque hay algunas diferencias según la prueba empleada, en general la sensibilidad va a ser moderada-baja, encontrándose la mayoría en un intervalo entre 50 y 80% para la gripe A estacional (valores menores para la gripe B), previsiblemente menor para la nueva gripe pandémica. La especificidad se encuentra alrededor del 90-99%, pudiendo ser similar para el nuevo virus. Un resultado negativo apenas nos orientará en el diagnóstico de gripe, mientras que un resultado positivo incrementaría de forma importante su verosimilitud (para una probabilidad preprueba de 25%, sensibilidad de 50% y especificidad de 95%, la probabilidad postprueba negativa sería 14,9% y la positiva 76,9%).

Debemos recordar que las pruebas de diagnóstico rápido disponibles no permiten diferenciar los subtipos virales, por lo que en casos en los que por la gravedad o la situación epidemiológica interese identificar el virus de la gripe pandémica A H1N1, será necesario recurrir a otras pruebas diagnósticas. En todo caso, si empleamos una prueba de diagnóstico rápido lo lógico es usar una que diferencie entre virus de la gripe A y B. Si un paciente da positivo para la gripe B es poco probable que tenga una infección por el nuevo virus, aunque no podemos descartar un falso negativo para el virus A. Si la prueba da positiva para el virus A el paciente puede padecer una infección por el nuevo virus A H1N1 o una infección por el virus de la gripe estacional A.

Validez según las características de la muestra.

La calidad de las muestras influye en la sensibilidad de las técnicas. Así, se ha descrito que las muestras de lactantes tienen mayor rendimiento que las de niños más mayores (39, 42, 49, 57), en probable relación con una mayor carga viral en sus secreciones respiratorias (39). También resulta importante el tipo de muestra,

la calidad de la técnica de recogida, el momento desde el inicio del cuadro en el que se recoge la muestra, la demora en su procesamiento y las condiciones de almacenamiento y transporte.

Para alguna prueba rápida, se ha encontrado una superior sensibilidad de muestras obtenidas mediante frotis nasofaríngeo, que resulta estadísticamente significativa con respecto al lavado nasofaríngeo, pero no con respecto al frotis nasal (33); aunque estas diferencias no se han observado con otras pruebas(58). En un estudio con técnicas de RT-PCR, no se encontraron diferencias entre el aspirado y el frotis nasofaríngeos, sugiriendo que el frotis podría tener más aceptación y ofrecer menor riesgo de difusión del virus en el procedimiento (59). Otro trabajo con muestras pareadas, frotis recogidos por padres o sanitarios y aspirado realizado por sanitarios, encontró que el frotis ofrecía un sensibilidad del 91,9% con respecto a la combinación de ambas muestras con una técnica de RT-PCR, no observándose diferencias en función de la persona que recogía la muestra (60). También se han comparado las molestias asociadas a los frotis nasal (menos profundo) y nasofaríngeo (más profundo), encontrando que el frotis nasal ofrecía con menos dolor una equiparable sensibilidad en una prueba de inmunofluorescencia directa(61).

3.3 ¿Resultan útiles las pruebas de diagnóstico rápido en el manejo de pacientes con sospecha de gripe pandémica (H1N1) en consultas de centros de salud y servicios de urgencias y permiten diferenciar la gripe pandémica de la gripe estacional?

Se han realizado diversos ensayos clínicos para valorar el impacto del uso de pruebas de diagnóstico rápido en servicios de urgencias, sobre la realización de hemogramas, cultivos, radiografías de tórax, la duración de la espera y la prescripción de antibióticos, encontrando algunas diferencias a expensas, fundamentalmente de la reducción de procedimientos entre los casos con resultado positivo (37, 62-65). Una revisión sistemática recién publicada, que resume los resultados de tres ensayos clínicos aleatorizados y uno cuasialeatorizado, mostró una reducción significativa en la realización de radiografías de tórax (RR 0,77, IC 95% 0,65 a 0,91), pero no de la estancia o de la petición de análisis de orina o sangre (66).

En un estudio realizado por Benito en urgencias hospitalarias en España (67) centrado en niños menores de 36 meses, la inclusión de un test de diagnóstico rápido de gripe, permitió reducir en los casos con un resultado positivo la estancia en el hospital y el número de procedimientos (análisis de orina y sangre, radiografías de tórax y punción lumbar), con respecto a los que tuvieron resultado negativo. Pierron (68), encontró reducción de análisis, especialmente de urocultivos.

Además de los anteriores trabajos realizados en el entorno hospitalario, se han realizado algunos en el medio extrahospitalario. De la Rocque et al (69) han encontrado una reducción de procedimientos y un menor uso de antibióticos en casos con prueba rápida positiva, así como un mayor uso de antivirales en estos. Cohen et al (70) encuentran igualmente una reducción del uso de antibióticos, por parte de los médicos que disponían de la prueba rápida, a expensas fundamentalmente de un menor uso entre los casos positivos.

Estos estudios sugieren que disponer de test de diagnóstico rápido da lugar a una reducción en los procedimientos prescindibles, los tiempos de espera y el uso de antibióticos entre los casos con resultado positivo. Por ello la utilidad de las pruebas va a depender de la frecuencia de infección y el tipo de paciente al que se aplique la prueba; si un paciente se encuentra en una situación clínica en la que la realización de procedimientos, el ingreso hospitalario o la prescripción de antibióticos es altamente probable, el uso de pruebas de diagnóstico rápido tendrá mayor impacto. Esto podría corresponder a lactantes, atendidos en urgencias hospitalarias en periodo epidémico, sin foco claro y con cierta afectación general; de ellos sólo se verían beneficiados los que tuvieran un resultado positivo (para una prevalencia del 25% y una sensibilidad del 50% sólo uno de cada 8). Lamentablemente, no contamos con estimaciones válidas de coste-efectividad aplicables a nuestro medio; en un modelo teórico norteamericano con algunas asunciones dudosas, en el que se analizaban el coste-efectividad de las pruebas de diagnóstico rápido y del uso empírico de antivirales, las pruebas rápidas sólo resultaban coste-efectivas cuando la probabilidad de gripe era superior al 60% (71). Desde el punto de vista epidemiológico, pueden resultar útiles en la detección del comienzo de una epidemia(72), aunque no permiten diferenciar el subtipo de virus implicado (gripe pandémica A H1N1 y estacional).

Cuadro resumen

- El diagnóstico de gripe pandémica no puede efectuarse con seguridad a partir de la sintomatología clínica. En presencia de síntomas gripales resulta fundamental conocer la epidemiología local en cada momento para establecer el riesgo de infección de un paciente (Grado B; Nivel de evidencia 2b)
- El diagnóstico de infección por virus de la nueva gripe pandémica sólo puede establecerse mediante cultivo viral o técnicas de PCR. Desde el punto de vista clínico la RT-PCR es la prueba más recomendada para la confirmación diagnóstica. No parece factible el uso generalizado de estas pruebas en el curso de una epidemia, por lo que deben establecerse indicaciones por consenso basadas en nivel de riesgo (Grado de recomendación: B; Nivel de evidencia 2 b).
- Las pruebas de diagnóstico rápido son poco sensibles para el diagnóstico de infección gripal y no permiten distinguir entre subtipos virales (gripe A estacional o pandémica). Su especificidad es suficientemente alta, como para que los resultados positivos sean aceptables, desde el punto de vista clínico. La confirmación diagnóstica y en su caso la identificación de subtipo viral requerirá el empleo de otras pruebas, cuya indicación se valorará en función del interés epidemiológico o la gravedad del caso (Grado de recomendación: B; Nivel de evidencia 2 b)
- Se recomienda el empleo de muestras de frotis o aspirado nasofaríngeo para la realización de pruebas diagnósticas, aunque para las pruebas de diagnóstico rápido podría ser preferible el frotis (Grado de recomendación: B; Nivel de evidencia 2 b)
- No se recomienda el uso generalizado de pruebas de diagnóstico rápido para el manejo de pacientes con sospecha de gripe. Estas pruebas podrían resultar clínicamente útiles en pacientes con alto riesgo de infección, potencialmente expuestos a procedimientos diagnósticos o terapéuticos o ingreso hospitalario, aunque no podemos estimar su coste-efectividad (Grado de recomendación: C; extrapolación de nivel de evidencia 2 b y 3 b).

Tabla 1: Características clínicas de los casos confirmados de nueva gripe A (H1N1), España, hasta el 29 de mayo de 2009¹¹

Síntoma	Casos con síntoma/casos con información disponible	Porcentaje
Tos	119/130	91,5%
Tos seca	36/49	78,3%
Tos productiva	17/45	37,8%
Fiebre	136/152	89,5%
Malestar general	49/76	64,5%
Rinorrea	65/102	63,7%
Mialgia	65/107	60,7%
Dolor de garganta	64/106	60,4%
Cefalea	59/103	57,3%
Estornudos	22/42	52,4%
Dolor articular	18/40	45,0%
Diarrea	27/100	27,0%
Conjuntivitis	10/41	24,4%
Dificultad respiratoria	26/129	20,2%
Náuseas	5/36	13,9%
Vómitos	11/89	12,4%
Sangrado nasal	2/40	5,0%

Tabla 2: Definición de caso y clasificación de la nueva gripe A (H1N1). ECDC

<p>Criterios clínicos</p>	<p>Persona que presenta al menos, uno de estos tres signos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre >38° C CON síntomas de infección respiratoria aguda*. • Neumonía (enfermedad respiratoria grave). • Muerte por causa de una enfermedad respiratoria aguda idiopática.
<p>Criterios analíticos</p>	<p>Al menos una de las siguientes pruebas positivas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RT- PCR • Cultivo vírico • Aumento de 4 veces el título de anticuerpos neutralizantes frente a nuevo virus de la gripe A/H1N1 (implica la necesidad de sueros seriados, uno de la fase aguda de la enfermedad y otro de la fase de convalecencia, mínimo 10 a 14 días después).
<p>Clasificación de caso</p>	<p>A. CASO SOSPECHOSO: cualquier persona que cumpla criterios clínicos</p> <p>B. CASO PROBABLE: cualquier persona que cumpla los criterios clínicos y presente infección por virus de la gripe A o AH1 no subtipable.</p> <p>C. CASO CONFIRMADO: cualquier persona con confirmación de laboratorio de nuevo virus de la gripe A/H1N1.</p>

* Signos o síntomas de infección respiratoria aguda: tos, dificultad respiratoria, rinorrea, dolor de garganta. Pueden ir acompañados de diarrea y vómitos, cefalea, mialgias y malestar general.

Tabla 3.- Características de las principales pruebas diagnósticas disponibles (adaptado de protocolo del MSC, protocolo de la SEIMC y CDC)

Tipo de prueba	Virus	Tiempo	Ventajas	Inconvenientes
Técnicas y componente viral detectado				
Pruebas rápidas^a Inmunocromatografía o inmunoensayo Detectan antígenos virales	A y B por separado o en conjunto No diferencia subtipos	15-20 minutos	Aceptable especificidad Algunas disponibles en los puntos de asistencia Puede hacerse de urgencia (a una muestra)	Baja sensibilidad Puede afectar la calidad de la técnica Escasa experiencia con el nuevo virus A H1N1
Técnicas de amplificación genómica basadas en PCR PCR convencional o a tiempo real (preferible) Detectan ácidos nucleicos	A, B y C Detecta subtipos virales	3-16 horas (RT-PCR)	Prueba de referencia Alta sensibilidad (superior al cultivo) y especificidad Permite identificar el nuevo virus A H1N1 Relativamente rápida (si se evitan demoras ajenas a la técnica) Podría cuantificar carga viral	Poco estandarizada (heterogeneidad entre pruebas) Requiere equipamiento complejo y personal muy adiestrado Detecta genoma viral pero no informa de la viabilidad del virus
Cultivo viral Detectan partículas virales viables	A, B, y C Detecta subtipos virales y otros virus	2-7 días	Prueba de referencia Aceptable sensibilidad (dependiente de la calidad de la muestra y de la carga viral) Alta especificidad	Lenta (limita la utilidad clínica) Sensibilidad menor que la PCR
Detección de la respuesta inmunitaria humoral específica Anticuerpos frente a la hemaglutinina del virus	No suele distinguir el tipo de virus gripal	>15 días (dos sueros)	Interés en vigilancia seroepidemiológica Permite diagnósticos retrospectivos	Escaso interés clínico (requiere sueros pareados con al menos 2 semanas de intervalo)
^a Las características de las pruebas rápidas no incluyen las de las técnicas de inmunofluorescencia				

Bibliografía:

- 1 Call SA, Vollenweider MA, Hornung CA, Simel DL, McKinney WP. Does this patient have influenza? *Jama*. 2005;293:987-97.
- 2 Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med*. 2000;160:3243-7.
- 3 Ebell M, White L, Canals T. A sistematy review of the history and Physical examination to diagnosis influenza. *JABFP*. 2004;17:1-5.
- 4 Silvennoinen H, Peltola V, Lehtinen P, Vainionpaa R, Heikkinen T. Clinical presentation of influenza in unselected children treated as outpatients. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:372-5.
- 5 Peltola V, Reunanen T, Ziegler T, et al. Accuracy of clinical diagnosis of influenza in out patient children. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1198-200.
- 6 Friedman MJ, Attia MW. Clinical predictors of influenza in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:391-4.
- 7 Hackett S, Hill L, Patel J, Ratnaraja N, Ifeyinwa A, Farooqi M, et al. Clinical characteristics of paediatric H1N1 admissions in Birmingham, UK. *Lancet*. 2009;374:605.
- 8 Dawood FS JS, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009;360:2605-15.
- 9 Surveillance Group for New Influenza A(H1N1) Virus Investigation and Control in Spain. New influenza A(H1N1) virus infections in Spain, April-May 2009. [consultado 27 de agosto 2009]. *Euro Surveill*. 2009;14(19):pii=19209. Disponible en : <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19209>.
- 10 Gilsdorf A, Poggensee G, on behalf of the working group pandemic influenza A(H1N1)v. Influenza A(H1N1)v in Germany: the first 10,000 cases. *Euro Surveill*. 2009;14(34):pii=19318. . [consultado 27 de agosto 2009] . Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19318>
- 11 Grupo de Vigilancia para la Investigación y Control del nuevo virus de la Gripe A(H1N1) en España. Casos humanos de infección por nuevo virus de la gripe A(H1N1). Evolución de la situación en España. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2009 17 1-4.
- 12 ECDC. Interim Risk Assessment. Pandemic H1N1 2009. Stockholm, September 2009. [consultado 12 octubre 2009]. Disponible en http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/0908_Influenza_AH1N1_Risk_Assessment.pdf.
- 13 Comité Asesor para el uso de pruebas diagnósticas para la nueva gripe A (H1N1). Protocolo de uso de pruebas diagnósticas para la nueva gripe pandémica A (H1N1). Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social. Agosto 2009.
- 14 Eiros JM, Ortiz de Lejarazu R, Tenorio A, Casas I, Pozo F, Ruiz G, et al. Diagnostico microbiologico de las infecciones virales respiratorias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:168-77.
- 15 Interim Guidance for the Detection of Novel Influenza A Virus Using Rapid Influenza Diagnostic Tests. Fecha de consulta 23 de agosto de 2009; URL disponible en <http://www.cdc.gov/h1n1flu>.
- 16 Whiley DM, Bialasiewicz S, Bletchly C, Faux CE, Harrower B, Gould AR, et al. Detection of novel influenza A(H1N1) virus by real-time RT-PCR. *J Clin Virol*. 2009;45:203-4.
- 17 Mahony JB, Hatchette T, Ojkic D, Drews SJ, Gubbay J, Low DE, et al. Multiplex PCR tests sentinel the appearance of pandemic influenza viruses including H1N1 swine influenza. *J Clin Virol*. 2009;45:200-2.
- 18 Poon LL, Chan KH, Smith GJ, Leung CS, Guan Y, Yuen KY, et al. Molecular detection of a novel human influenza (H1N1) of pandemic potential by conventional and real-time quantitative RT-PCR assays. *Clin Chem*. 2009;55:1555-8.
- 19 Bolotin S, De Lima C, Choi KW, Lombos E, Burton L, Mazzulli T, et al. Validation of the TaqMan Influenza A Detection Kit and a rapid automated total nucleic acid extraction method to detect influenza A virus in nasopharyngeal specimens. *Ann Clin Lab Sci*. 2009;39:155-9.
- 20 Bolotin S, Robertson AV, Eshaghi A, De Lima C, Lombos E, Chong-King E, et al. Development of a novel real-time reverse-transcriptase PCR method for the detection of H275Y positive influenza A H1N1 isolates. *J Virol Methods*. 2009;158:190-4.

- 21 Huang Y, Tang H, Duffy S, Hong Y, Norman S, Ghosh M, et al. Multiplex assay for simultaneously typing and subtyping influenza viruses by use of an electronic microarray. *J Clin Microbiol.* 2009;47:390-6.
- 22 He J, Bose ME, Beck ET, Fan J, Tiwari S, Metallo J, et al. Rapid multiplex reverse transcription-PCR typing of influenza A and B virus, and subtyping of influenza A virus into H1, 2, 3, 5, 7, 9, N1 (human), N1 (animal), N2, and N7, including typing of novel swine origin influenza A (H1N1) virus, during the 2009 outbreak in Milwaukee, Wisconsin. *J Clin Microbiol.* 2009;47:2772-8.
- 23 Bose ME, Beck ET, Ledebner N, Kehl SC, Jurgens LA, Patitucci T, et al. Rapid semiautomated subtyping of influenza virus species during the 2009 swine origin influenza A H1N1 virus epidemic in Milwaukee, Wisconsin. *J Clin Microbiol.* 2009;47:2779-86.
- 24 Taylor J, McPhie K, Druce J, Birch C, Dwyer DE. Evaluation of twenty rapid antigen tests for the detection of human influenza A H5N1, H3N2, H1N1, and B viruses. *J Med Virol.* 2009;81:1918-22.
- 25 Hurt AC, Baas C, Deng YM, Roberts S, Kelso A, Barr IG. Performance of influenza rapid point-of-care tests in the detection of swine lineage A(H1N1) influenza viruses. *Influenza Other Respi Viruses.* 2009;3:171-6.
- 26 Chan KH, Lai ST, Poon LL, Guan Y, Yuen KY, Peiris JS. Analytical sensitivity of rapid influenza antigen detection tests for swine-origin influenza virus (H1N1). *J Clin Virol.* 2009;45:205-7.
- 27 Faix DJ, Sherman SS, Waterman SH. Rapid-Test Sensitivity for Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. *N Engl J Med.* 2009.
- 28 Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza A (H1N1) Virus - United States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:826-9.
- 29 Ginocchio CC, Zhang F, Manjia R, Arora S, Bornfreund M, Falk L, et al. Evaluation of multiple test methods for the detection of the novel 2009 influenza A (H1N1) during the New York City outbreak. *J Clin Virol.* 2009;45:191-195.
- 30 Vasoo S, Stevens J, Singh K. Rapid Antigen Tests for Diagnosis of Pandemic (Swine) Influenza A/H1N1. *Clin Infect Dis.* 2009.
- 31 Performance of rapid influenza diagnostic tests during two school outbreaks of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection - Connecticut, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:1029-32.
- 32 Uyeki TM. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:164-77.
- 33 Agoritsas K, Mack K, Bonsu BK, Goodman D, Salamon D, Marcon MJ. Evaluation of the Quidel QuickVue test for detection of influenza A and B viruses in the pediatric emergency medicine setting by use of three specimen collection methods. *J Clin Microbiol.* 2006;44:2638-41.
- 34 Simmerman JM, Chittaganpitch M, Erdman D, Sawatwong P, Uyeki TM, Dowell SF. Field performance and new uses of rapid influenza testing in Thailand. *Int J Infect Dis.* 2007;11:166-71.
- 35 Uyeki TM, Prasad R, Vukotich C, Stebbins S, Rinaldo CR, Ferng YH, et al. Low sensitivity of rapid diagnostic test for influenza. *Clin Infect Dis.* 2009;48:e89-92.
- 36 Arsene S, Vabret A, Dina J, Tecu C, Brouard J, Eckard P, et al. Comparison of the quick view influenza test (Quidel) to an immunofluorescence assay for the detection of influenza virus infections. *Roum Arch Microbiol Immunol.* 2004;63:235-43.
- 37 Poehling KA, Zhu Y, Tang YW, Edwards K. Accuracy and impact of a point-of-care rapid influenza test in young children with respiratory illnesses. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160:713-8.
- 38 Cazacu AC, Greer J, Taherivand M, Demmler GJ. Comparison of lateral-flow immunoassay and enzyme immunoassay with viral culture for rapid detection of influenza virus in nasal wash specimens from children. *J Clin Microbiol.* 2003;41:2132-4.
- 39 Cheng CK, Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, Seto WH, Yung R, et al. Factors affecting QuickVue Influenza A + B rapid test performance in the community setting. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;65:35-41.
- 40 Harnden A, Brueggemann A, Shepperd S, White J, Hayward AC, Zambon M, et al. Near patient testing for influenza in children in primary care: comparison with laboratory test. *Bmj.* 2003;326:480.

- 41 Rouleau I, Charest H, Douville-Fradet M, Skowronski DM, De Serres G. Field performance of a rapid diagnostic test for influenza in an ambulatory setting. *J Clin Microbiol.* 2009;47:2699-703.
- 42 Alexander R, Hurt AC, Lamb D, Wong FY, Hampson AW, Barr IG. A comparison of a rapid test for influenza with laboratory-based diagnosis in a paediatric population. *Commun Dis Intell.* 2005;29:272-6.
- 43 Cazacu AC, Chung SE, Greer J, Demmler GJ. Comparison of the directigen flu A+B membrane enzyme immunoassay with viral culture for rapid detection of influenza A and B viruses in respiratory specimens. *J Clin Microbiol.* 2004;42:3707-10.
- 44 Rahman M, Kieke BA, Vandermause MF, Mitchell PD, Greenlee RT, Belongia EA. Performance of Directigen flu A+B enzyme immunoassay and direct fluorescent assay for detection of influenza infection during the 2004-2005 season. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;58:413-8.
- 45 Reina J, Ferrer F, Marinescu C. Utilidad de la detección antigénica rápida frente a los virus gripales en la población pediátrica. *An Pediatr (Barc).* 2009;71:178-80.
- 46 Booth S, Baleriola C, Rawlinson WD. Comparison of two rapid influenza A/B test kits with reference methods showing high specificity and sensitivity for influenza A infection. *J Med Virol.* 2006;78:619-22.
- 47 Weitzel T, Schnabel E, Dieckmann S, Borner U, Schweiger B. Evaluation of a new point-of-care test for influenza A and B virus in travellers with influenza-like symptoms. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13:665-9.
- 48 Cruz AT, Cazacu AC, Greer JM, Demmler GJ. Rapid assays for the diagnosis of influenza A and B viruses in patients evaluated at a large tertiary care children's hospital during two consecutive winter seasons. *J Clin Virol.* 2008;41:143-7.
- 49 Cruz AT, Cazacu AC, McBride LJ, Greer JM, Demmler GJ. Performance characteristics of a rapid immunochromatographic assay for detection of influenza virus in children during the 2003 to 2004 influenza season. *Ann Emerg Med.* 2006;47:250-4.
- 50 Rahman M, Vandermause MF, Kieke BA, Belongia EA. Performance of Binax NOW Flu A and B and direct fluorescent assay in comparison with a composite of viral culture or reverse transcription polymerase chain reaction for detection of influenza infection during the 2006 to 2007 season. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;62:162-6.
- 51 Cazacu AC, Demmler GJ, Neuman MA, Forbes BA, Chung S, Greer J, et al. Comparison of a new lateral-flow chromatographic membrane immunoassay to viral culture for rapid detection and differentiation of influenza A and B viruses in respiratory specimens. *J Clin Microbiol.* 2004;42:3661-4.
- 52 Yoo Y, Sohn JW, Park DW, Kim JY, Shin HK, Lee Y, et al. Clinical evaluation of the SD Bioline influenza virus antigen test for rapid detection of influenza viruses A and B in children and adults during the influenza season. *Clin Vaccine Immunol.* 2007;14:1050-2.
- 53 Ghebremedhin B, Engelmann I, König W, König B. Comparison of the performance of the rapid antigen detection actim Influenza A&B test and RT-PCR in different respiratory specimens. *J Med Microbiol.* 2009;58:365-70.
- 54 Rawlinson WD, Waliuzzaman ZM, Fennell M, Appleman JR, Shimasaki CD, Carter IW. New point of care test is highly specific but less sensitive for influenza virus A and B in children and adults. *J Med Virol.* 2004;74:127-31.
- 55 Grijalva CG, Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Staat MA, Iwane MK, et al. Accuracy and interpretation of rapid influenza tests in children. *Pediatrics.* 2007;119:e6-11.
- 56 Ruest A, Michaud S, Deslandes S, Frost EH. Comparison of the Directigen flu A+B test, the QuickVue influenza test, and clinical case definition to viral culture and reverse transcription-PCR for rapid diagnosis of influenza virus infection. *J Clin Microbiol.* 2003;41:3487-93.
- 57 Hurt AC, Alexander R, Hibbert J, Deed N, Barr IG. Performance of six influenza rapid tests in detecting human influenza in clinical specimens. *J Clin Virol.* 2007;39:132-5.
- 58 Covalciuc KA, Webb KH, Carlson CA. Comparison of four clinical specimen types for detection of influenza A and B viruses by optical immunoassay (FLU OIA test) and cell culture methods. *J Clin Microbiol.* 1999;37:3971-4.
- 59 Chan KH, Peiris JS, Lim W, Nicholls JM, Chiu SS. Comparison of nasopharyngeal flocked swabs and aspirates for rapid diagnosis of respiratory viruses in children. *J Clin Virol.* 2008;42:65-9.

- 60 Lambert SB, Whiley DM, O'Neill NT, Andrews EC, Canavan FM, Bletchly C, et al. Comparing nose-throat swabs and nasopharyngeal aspirates collected from children with symptoms for respiratory virus identification using real-time polymerase chain reaction. *Pediatrics*. 2008;122:e615-20.
- 61 Ipp M, Carson S, Petric M, Parkin PC. Rapid painless diagnosis of viral respiratory infection. *Arch Dis Child*. 2002;86:372-3.
- 62 Abanses JC, Dowd MD, Simon SD, Sharma V. Impact of rapid influenza testing at triage on management of febrile infants and young children. *Pediatr Emerg Care*. 2006;22:145-9.
- 63 Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics*. 2003;112:363-7.
- 64 Doan QH, Kissoon N, Dobson S, Whitehouse S, Cochrane D, Schmidt B, et al. A randomized, controlled trial of the impact of early and rapid diagnosis of viral infections in children brought to an emergency department with febrile respiratory tract illnesses. *J Pediatr*. 2009;154:91-5.
- 65 Iyer SB, Gerber MA, Pomerantz WJ, Mortensen JE, Ruddy RM. Effect of point-of-care influenza testing on management of febrile children. *Acad Emerg Med*. 2006;13:1259-68.
- 66 Doan Q, Enarson P, Kissoon N, Klassen TP, Johnson DW. Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD006452. DOI: 10.1002/14651858.CD006452.pub2.
- 67 Benito-Fernandez J, Vazquez-Ronco MA, Morteruel-Aizkuren E, Mintegui-Raso S, Sanchez-Etxaniz J, Fernandez-Landaluce A. Impact of rapid viral testing for influenza A and B viruses on management of febrile infants without signs of focal infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:1153-7.
- 68 Pierron S, Haas H, Berlioz M, Ollier L, Albertini M. Intérêt du test de diagnostic rapide de la grippe aux urgences pédiatriques chez tout enfant âgé de moins de 6 ans et fébrile, en période épidémique. *Arch Pediatr*. 2008;15:1283-8.
- 69 de La Rocque F, Lecuyer A, Wollner C, d'Athis P, Pecking M, Thollot F, et al. Impact des tests de diagnostic rapide de la grippe dans la prise en charge des enfants en période d'épidémie en pédiatrie de ville. *Arch Pediatr*. 2009;16:288-93.
- 70 Cohen R, Thollot F, Lecuyer A, Koskas M, Touitou R, Boucherat M, et al. Impact des tests de diagnostic rapide en ville dans la prise en charge des enfants en période de grippe. *Arch Pediatr*. 2007;14:926-31.
- 71 Rothberg MB, Fisher D, Kelly B, Rose DN. Management of influenza symptoms in healthy children: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159:1055-62.
- 72 Baumbach J, Mueller M, Smelser C, Albanese B, Sewell CM. Enhancement of influenza surveillance with aggregate rapid influenza test results: New Mexico, 2003-2007. *Am J Public Health*. 2009;99 Suppl 2:S372-7.

Capítulo 4. Medidas físicas de prevención

La rápida progresión de la gripe pandémica a nivel mundial indica la gran capacidad de transmisión del virus entre personas. Su transmisión se produce a través de las secreciones respiratorias, apareciendo liberación del mismo desde 24-48 horas antes de la aparición de la enfermedad, siendo la liberación viral casi imperceptible al 5º día de evolución (excepto en los niños donde la liberación viral puede mantenerse hasta 21 días) (1,2). Se estima que el período de incubación para los virus influenza A y B es de 1 a 3 días (3).

4.1. ¿Qué medidas físicas han demostrado ser eficaces para prevenir la transmisión del virus influenza?

Aunque la eficacia de las medidas preventivas es difícil de evaluar con precisión (4), las medidas físicas han demostrado su utilidad para prevenir la propagación de virus respiratorios, especialmente en los niños más pequeños (Tabla 1), aconsejándose como actuaciones más importantes las siguientes (5,6):

- Cubrirse la nariz y la boca con un pañuelo al toser o estornudar, evitando tocarse los ojos, la nariz y la boca (6).
- Lavarse las manos con agua y jabón o soluciones alcohólicas después de toser, estornudar o estar en contacto con material que pueda contener virus (pañuelos, ropas de paciente con síntomas gripales, etc) (6-8). Estudios realizados en la población general (colegios, guarderías, residencias universitarias) concluyen que el lavado de manos reduce el riesgo de infección respiratoria un 16 % (IC 95%: 11-21%), RR: 1,19 (IC 95%: 1.12-1.26), especialmente cuando se realiza más de 5-10 veces al día, no estando clara la utilidad de adicionar antisépticos o viricidas en el lavado de manos (6-8).
- Guantes y batas (en personal sanitario). Aunque la utilización de batas y guantes ha demostrado disminuir la transmisión de virus respiratorios (6), al añadirlas al lavado de manos y mascarillas N95 no se mejora la evitación del contagio (6,8) (tabla 1).

4.2. ¿Qué debe hacer un paciente que inicia síntomas de gripe?

- Si el niño comienza con síntomas de gripe (fiebre y uno o más de los siguientes síntomas: tos, dolor de garganta y rinorrea o congestión nasal) debe quedarse en casa hasta al menos 24 horas después de desaparecer la fiebre (sin tratamiento antitérmico). Durante ese tiempo debe evitar también las actividades normales, incluyendo la escuela, viajes, compras, eventos sociales y reuniones públicas, ya que el aislamiento disminuye la transmisión de la infección (5,6). Una excepción es el personal sanitario, al que se aconseja quedarse en casa durante los primeros siete días de iniciados los síntomas, o hasta la desaparición de los mismos si su duración supera ese plazo. Esta situación debe también considerarse en trabajadores de instituciones con personas de alto riesgo de infección como guarderías o campamentos de niños asmáticos y en personas pertenecientes a grupos de riesgo (5).
- En personas con síntomas gripales, además de realizar las medidas anteriormente comentadas, se aconseja: permanecer el mayor tiempo posible en áreas específicas de la casa (si es posible, con habitación y baño individuales); las personas sanas que conviven con el enfermo deberían estar el menor tiempo posible en contacto con él, preferiblemente a más de dos metros de distancia, ya que el aislamiento del paciente infectado disminuye la propagación del virus; lavar frecuentemente las habitaciones; usar toallas específicas y no compartir utensilios de comida (lavándolos con jabón o lavavajillas); lavar la ropa con productos habituales (preferiblemente con agua caliente, ya que el calor destruye el virus) y lavar las superficies con un paño húmedo utilizando los productos de limpieza habituales (baños, habitación, juguetes). El enfermo debe utilizar pañuelo o mascarilla quirúrgica cuando se encuentre en contacto con otras personas, evitando siempre el contacto cara a cara (5). Dado el alto poder contagioso de las secreciones respiratorias de pacientes infectados, es aconsejable la utilización de gafas protectoras en la toma de muestras respiratorias (5).

4.3. ¿Cuándo utilizar mascarillas para evitar la transmisión de la gripe pandémica?

- Utilización de Mascarillas. La utilización de mascarillas disminuye entre un 15 y un 30% los casos de infección, existiendo pruebas de su utilidad para la prevención de infecciones virales (6) (tabla 1) (9-11). Las indicaciones de mascarillas para la prevención de la gripe pandémica difieren en función de que la persona expuesta tenga alto riesgo de infección grave y si la persona está enferma o sana (tablas 2 y 3). En personas sanas sin riesgo de enfermedad grave no se recomienda el uso de

mascarillas en la comunidad ni en el hogar; tampoco en trabajadores de la salud no profesionales (11).

Existen dos tipos de mascarillas:

- a) Mascarillas estándar: corresponden a los dispositivos abiertos generalmente utilizados para cirugía, odontología y otros (mascarillas quirúrgicas estándar). Habitualmente se colocan en la cabeza con dos lazos y se ajustan a la cara con la ayuda de un ajuste deformable para el puente de la nariz. Según la FDA estas mascarillas tienen niveles específicos de protección contra la penetración de la sangre y fluidos corporales y detienen la propagación de gotitas y partículas de la nariz y de la boca. No están diseñadas para proteger contra la respiración en los aerosoles de partículas muy pequeñas que pueden contener virus. Deben utilizarse una vez y tirarlas a la basura tras su uso o si se han humedecido (6,9).
- b) Mascarillas de alto filtrado de micropartículas (tipo N95 o equivalentes). Se encajan perfectamente al rostro y evitan que pasen a través de ella aerosoles de pequeñas partículas que pueden contener virus (<5 micras).

Hay pruebas de la superioridad de estas mascarillas sobre las quirúrgicas para la prevención de infecciones respiratorias; dos estudios de casos y controles hallaron que la utilización de una máscara N95 era aún más eficaz que el uso de máscara quirúrgica (OR: 0,09; IC 95%: 0,03- 0,3) (6) (tabla 1), no estando demostrada su superioridad cuando las mascarillas no ajustan de forma adecuada (situación que se produce frecuentemente en niños y en personas con barba), además de ser más difícil respirar a su través (7,9). Por todo ello su utilización debe evaluarse en cada caso particular. Los CDC aconsejan utilizarlas en el ámbito hospitalario ante situaciones de contacto estrecho con pacientes infectados (intubaciones, broncoscopias, aspiración de secreciones, necesidad de aerosoles, etc.), situaciones en las que también es aconsejable protección de los ojos y valorar utilizar bata y guantes, o en pacientes con alto riesgo de infección grave en contacto estrecho con sujetos enfermos (6).

4.4. ¿En la gripe pandémica actual es recomendable el cierre de colegios y guarderías?

Las infecciones víricas afectan preferentemente a la población pediátrica, especialmente a niños en edad preescolar, constituyendo estos el principal foco de transmisión. Estudios realizados en huelgas docentes y

en vacaciones escolares en épocas de gripe han observado resultados contradictorios en cuanto a la efectividad de estas medidas (12,13). En lo que sí hay acuerdo es en las graves repercusiones económicas de estas medidas, que deben ser excepcionales y analizadas individualmente en el caso de que se estimen necesarias (14,15). El MSPS, en una nota del 12 de agosto de 2009, considera que el cierre escolar tiene consecuencias sociales importantes (absentismo de padres de alumnos que desempeñan profesiones socialmente esenciales), que aunque los padres pueden decidir no llevar a sus hijos al colegio, el centro escolar es una institución pública que debe permanecer abierta; a este respecto, consideran que las administraciones deben programar los recursos de personal en previsión de que se precise sustituir a docentes que se den de baja por la infección (16). Así mismo, realiza las siguientes recomendaciones:

- No es recomendable un cierre proactivo de centros escolares ni posponer el inicio del curso escolar. Los inconvenientes para la sociedad de una medida de este tipo superarían con creces las posibles ventajas en este momento.
- Respecto a la eventual conveniencia de un cierre reactivo como consecuencia de la aparición de un brote de gripe A (H1N1) en un centro escolar, se considera que su valor para disminuir la extensión de la infección estará limitado por la posibilidad de implementar la medida precozmente y la capacidad para restringir los contactos entre los escolares fuera del centro escolar. Por estas razones, y teniendo en cuenta que los centros escolares son servicios públicos se debe intentar mantenerlos abiertos en la medida de lo posible, incluso en caso de absentismo masivo, permitiendo que sean los padres quienes decidan si llevar o no a sus hijos a ellos. No obstante, si se considera un cierre reactivo la decisión tendrá que:
 - Basarse en la situación epidemiológica y ser oportuna en el tiempo. Decisiones tomadas con retraso producirán más inconvenientes que ventajas.
 - Basarse en una evaluación de riesgo específica para el centro docente en cuestión considerando el impacto social sobre el colectivo donde se asienta el centro y la factibilidad de la medida.

Para facilitar la toma de decisiones es recomendable realizar un trabajo previo en el que se incluya:

- Establecer conjuntamente con las autoridades educativas procedimientos y criterios de vigilancia de la afectación gripal (listas de absentismo con umbrales sospechosos, etc.) que permitan una comunicación rápida y oportuna de posibles brotes desde los centros educativos a los servicios de

salud pública, lo que permitirá una rápida valoración del posible impacto epidemiológico y social en la adopción de medidas.

- Tener en consideración diferentes alternativas que deberían incluir como prioridad el mantenimiento de la actividad escolar y si esta no es posible al menos el mantenimiento de la actividad del centro con suspensión temporal de clases.
- Involucrar a los profesionales de educación y asociaciones de padres en el proceso tanto de definición de alternativas como de toma de decisiones;

Por todo ello, el MSPS considera no justificada ninguna medida restrictiva. Estas recomendaciones quedan sujetas a revisión permanente en función de nuevos datos sobre epidemiología y evolución de la enfermedad en España.

4.5 En lactantes y recién nacidos alimentados con lactancia materna, ¿Qué precauciones deben adoptarse en el caso de que la madre presente la enfermedad?

La lactancia materna protege contra múltiples infecciones (17-20). Por lo tanto, no existe contraindicación para su instauración y mantenimiento en el caso de que la madre presente signos y síntomas compatibles con gripe. Deberá, eso sí, tomar una serie de precauciones.

Se recomienda extremar las medidas higiénicas ya comentadas, en particular el uso de mascarilla, higiene de manos y uso de pañuelos desechables en caso de presentar tos. Si el estado de la madre desaconseja colocar al bebé directamente al pecho, puede extraerse la leche materna y administrarla al lactante mediante biberón (21).

Si a la madre se le han prescrito inhibidores de la neuraminidasa para el tratamiento de la enfermedad, estos no contraindican la lactancia materna (21).

Sobre la conveniencia o no de separar al recién nacido de su madre en el caso de que ésta estuviera enferma de gripe, existen diversos documentos elaborados por distintas instituciones sanitarias (22-24). No existe acuerdo en este punto y aquellas instituciones que recomiendan el alejamiento (24) no aportan documentación que respalde dicha medida, que puede ser por otra parte perjudicial para la correcta instauración de la lactancia materna y el establecimiento de un vínculo afectivo adecuado madre-hijo.

Si en el momento del parto la gestante presenta sintomatología compatible con gripe, la lactancia materna no está contraindicada (22,23). No existen estudios que avalen la necesidad de separar a las madres enfermas de gripe (estacional o pandémica) de sus hijos recién nacidos, y en la práctica nunca se ha separado a las madres con gripe estacional de sus hijos. Dicha separación sólo estaría justificada en el caso de que la madre estuviera gravemente enferma (por ejemplo, en caso de precisar ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos). En esta situación, puede recomendarse la extracción manual de la leche y la administración de la misma mediante biberón al recién nacido por parte de una persona sana. Una vez la condición clínica de la madre haya mejorado, le permita dar el pecho por sí misma, esté afebril y controle sus secreciones respiratorias, puede amamantar al niño directamente, tomando las medidas físicas de protección ya descritas (máscara, bata o ropa limpia, lavado de manos, taparse la nariz y boca al toser con pañuelos desechables). Estas medidas deberán continuarse durante siete días después de haberse iniciado la sintomatología o hasta que permanezca libre de síntomas durante 24 horas (21). Están también en consonancia con las recomendaciones del Ministerio de Sanidad y Política Social (22).

Cuadro resumen

Se recomienda cubrirse la nariz y la boca con un pañuelo al toser o estornudar, evitando tocarse los ojos, la nariz y la boca (Grado de recomendación B; nivel de evidencia 2b)

Se recomienda lavarse las manos con agua y jabón o soluciones alcohólicas después de toser, estornudar o estar en contacto y manipular material que pueda estar contagiado por virus (Grado de recomendación A; nivel de evidencia 1b)

Se recomienda el aislamiento domiciliario del niño enfermo hasta 24 horas después de la desaparición de la fiebre (Grado de recomendación D; nivel de evidencia 5)

El personal sanitario que contraiga la enfermedad debe quedarse en casa durante siete días después de iniciados los síntomas (Grado de recomendación D; nivel de evidencia 5)

Los trabajadores de instituciones con personas de alto riesgo de infección como guarderías o campamentos de niños asmáticos y en personas con alto riesgo de infección grave deben quedarse en casa durante siete días después de iniciados los síntomas (Grado de recomendación D; nivel de evidencia 5)

Se recomienda que el personal sanitario que cuida de niños enfermos usen batas y guantes (Grado de recomendación B; nivel de evidencia 3b)

Las personas que cuidan a enfermos deben permanecer el menor tiempo en contacto con el paciente y preferiblemente a más de dos metros de distancia (Grado de recomendación C; nivel de evidencia 4)

Es recomendable la utilización, por parte del enfermo, de un pañuelo o mascarilla quirúrgica cuando se encuentre en contacto con otras personas, evitando siempre el contacto cara a cara (Grado de recomendación B; nivel de evidencia 3a)

Las personas en contacto directo con enfermos, tanto personal sanitario como familiares o cuidadores, deben usar mascarilla quirúrgica (Grado de recomendación B; nivel de evidencia 3a)

En el momento actual no se recomienda el cierre de centros educativos ni el retraso en el inicio del curso escolar (Grado de recomendación B; nivel de evidencia 2c)

La lactancia materna debe mantenerse ya que protege contra múltiples infecciones respiratorias y digestivas (Grado de recomendación: A; nivel de evidencia 1a)

La separación madre-hijo sólo está indicada en el caso de que el estado clínico de la madre con gripe sea de tal gravedad que le impida amamantar directamente al niño (Grado de recomendación D; nivel de evidencia: 5)

Tabla 1.- Utilidad de medidas higiénicas para disminuir la propagación de virus respiratorios⁶

Medida	Nivel de evidencia	Odds-Ratio (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Lavado de manos > 10 veces al día	2b	0,45 (0,36-0,57)	4 (3,65-5,52)
Mascarilla quirúrgica	3b	0,32 (0,25-0,40)	6 (4,54-8,03)
Mascarilla N95	3b	0,09 (0,04-0,30)	3 (2,37-4,06)
Uso de guantes	3b	0,43 (0,29-0,65)	5 (4,15-15,41)
Uso de bata	3b	0,23 (0,14-0,37)	5 (3,37-7,12)
Lavado de manos, mascarillas, guantes y batas combinados	3b	0,09 (0,02-0,35)	3 (2,66-4,97)

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; NNT: número necesario de sujetos que deben tomar medidas higiénicas para evitar un contagio

Tabla 2.- Recomendaciones de los CDC para el uso de mascarillas en el hogar, comunidad o entorno sanitario para prevenir la infección por el virus epidémico H1N1. Nivel de evidencia (NE)

Entorno	Personas sin riesgo	Personas de alto riesgo de infección grave
Comunidad		
Entorno con poca gente	No se recomienda mascarilla NE: 5	No se recomiendan mascarillas NE:5
Entorno lleno de gente	No se recomienda mascarilla NE: 5	Evitar hacinamiento, valorar mascarilla quirúrgica NE.5
Hogar		
Cuidador de persona con síntomas gripales	No se recomienda mascarilla NE: 5	Evitar este entorno, si no es posible valorar mascarilla quirúrgica NE: 3b
Otras personas en casa	No se recomienda mascarilla NE: 5	No se recomienda mascarilla NE:5
Ocupacional no sanitaria		
	Evitar entorno, si no se puede, valorar mascarilla quirúrgica NE:3b	Evitar entorno, si no se puede, valorar mascarilla quirúrgica NE: 3b
Ocupacional sanitaria		
Cuidado de personas con síntomas gripales	Mascarilla N95 o equivalente NE: 3b	Considerar reasignación temporal o mascarilla N95 NE: 3b

Tabla 3.- Recomendaciones CDC para utilizar mascarilla a personas enfermas de cuadro gripal para prevenir la transmisión de Influenza H1N1.

Entorno	Recomendación
Hogar cuando comparte áreas comunes	Mascarilla quirúrgica, si no tolera o no está disponible pañuelos desechables si tos o estornudos.
Entorno no sanitario	Mascarilla quirúrgica, si no tolera o no está disponible pañuelos desechables si tos o estornudos
Entorno sanitario	Mascarilla quirúrgica
Lactancia materna	Mascarilla quirúrgica, si no se tolera o no disponible, pañuelos desechables si tos o estornudos.

Bibliografía

- 1.- Frank AL, Taber LH, Wells CR, et al. Patterns of shedding of myxoviruses and paramyxoviruses in children. *J Infect Dis*. 1981;144:433-41.
- 2.- Garrat F, Vergu E, Ferguson NM et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol*. 2008;167:775-85.
- 3.- Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:291-300.
- 4.- Lipsitch M, Steven Riley, Cauchemez S, Ghani AC, Ferguson NM. Managing and reducing uncertainty in an emerging influenza pandemic. *N Engl J Med*. 2009;361:112-5.
- 5.- Centers for disease Control and Prevention (CDC). CDC recommendations for the amount of time persons with influenza-like illness should be away from others. August 5, 2009. [consultado 6 sep 2009]. Disponible en <http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/exclusion.htm>
- 6.- Jefferson T, Del Mar C, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary L, Bawazeer GA, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the Spreads of respiratory viruses: systematic review. *BMJ*. 2009;339(211):b3675
- 7.- Rabie T, Curtis V. Handwashing and risk of respiratory infections: a quantitative systematic review. *Trop Med Int Health*. 2006;11(3):258-67.
- 8.- Aiello AE, Coulborn RM, Perez V, Larson E L. Effect of hand hygiene on infectious disease risk in the community setting: a meta-analysis. *Am J Public Health*. 2008;98(8):1372-81.
- 9.- MacIntyre C R, Cauchemez S, Dwyer D E, Seale H, Cheung P, Browne G et al. Face mask use and control of respiratory virus transmission in households. *Emerg Infect Dis*. 2009;15 (2):233-241.
- 10.- Teaman MD, Boudville IC, Heng BH, Zhu D, Leo YS. Factors associated with transmission of severe acute respiratory syndrome among health-care workers in Singapore. *Epidemiol Infect*. 2004;132:797-803.
- 11.- Centers for disease Control and Prevention (CDC). Interim recommendations for facemask and respirator use to reduce novel influenza A (H1N1) virus transmission [consultado 2 ago 2009]. Disponible en: www.cdc.gov/h1n1flu/masks.htm
- 12.- Cauchemez S, Ferguson NM, Wachtel C, Tegnell A, Saour G, Duncan B, Nicoll A. Closure of schools during an influenza pandemic. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(8):473-81.
- 13.- Cowling BJ, Lau EH, Lam CL, Cheng CK, Kovar J, Chan KH, et al. Effects of school closures, 2008 winter influenza season, Hong Kong. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(10):1660-2.
- 14.- Johnson AJ, Moore ZS, Edelson PJ, Kinnane L, Davies M, Shay DK, et al. Household responses to school closure resulting from outbreak of influenza B, North Carolina. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1024-30 doi: 10.3201/eid1407.080096.
- 15.- Blendon RJ, Koonin LM, Benson JM, Cetron MS, Pollard WE, Mitchell EW, et al. Public response to community mitigation measures for pandemic influenza. *Emerg Infect Dis* 2008;14:778-86 doi: 10.3201/eid1405.071437.
- 16.- Ministerio de Sanidad y Política Social. Medidas de Prevención y Control ante la Gripe A (H1N1) en los Centros Educativos [consultado 3 ago 2009]. Disponible en <http://www.msc.es/servCiudadanos/alertas/recomendacionesCentrosEducativos.htm>
- 17.- Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Shapiro S et al. Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT). A Randomised Trial in Republic of Belarus. *JAMA*. 2001;285:413-5.
- 18.- Heinig MJ. Host defense benefits of breastfeeding for the infant: effect of breastfeeding duration and exclusivity. *Pediatr Clin North Am*. 2002; 48: 105-123.
- 19.- Oddy WH, Sly PD, de Klerk NH, Landau LI, Kendall GE, Holt PG, et al. Breast feeding and respiratory morbidity in infancy: a birth cohort study. *Arch Dis Child*. 2003; 88(3): 224-228.
- 20.- Bachrach VR, Schwarz E, Bachrach LR. Breastfeeding and the risk of hospitalization for respiratory disease in infancy: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157(3): 237-243.
- 21.- UpToDate. Prevention of pandemic H1N1 influenza ('swine influenza') [consultado 5 sep 2009]. Disponible en http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=pulm_inf/14506&view=print
- 22.- Ministerio de Sanidad y Política Social. Información importante sobre la gripe A (H1N1) [actualizado 25 sep 2009][consultado 28 sep 2009]. Disponible en <http://www.msc.es/servCiudadanos/alertas/preguntasFrecuentes.htm#enlacegg>
- 23.- British Columbia Perinatal Health Program. Management guidelines for pregnant women and neonates born to women with suspected or confirmed H1N1 influenza virus (novel H1N1) [actualizado 23 jul 2009][consultado 28 sep 2009]. Disponible en http://bcph.ca/sites/bcpcp/files/spotlight/guideline_h1n1_interim_draft.pdf
- 24.- Centers for disease Control and Prevention (CDC). La nueva gripe H1N1 (gripe porcina) y la

alimentación del bebé: lo que los padres deben conocer [actualizado 6 jul 2009][consultado 28 sep 2009]. Disponible en <http://espanol.cdc.gov/enes/h1n1flu/infantfeeding.htm>

Capítulo 5.- Inmunización frente a la gripe pandémica

Los virus de la gripe humana pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae*, constituida por un amplio grupo de virus con ARN que incluye cinco géneros. De ellos los géneros *Influenzavirus A* e *Influenzavirus B* son los más importantes en virología humana por sus aspectos epidemiológicos y clínicos. La importancia de los virus gripales A reside en los fenómenos pandémicos que han ocasionado, la variación antigénica que experimentan y los recientes episodios de gripe “aviar” (tipo A, subtipo H5N1) y “porcina” (tipo A, subtipo H1N1) en humanos.

Las pandemias ocurren por aparición de virus gripales a partir de mecanismos de recombinación genética entre virus humanos y animales (aviares mayoritariamente), por reemergencia desde reservorios desconocidos o por salto de especie directamente al ser humano. Estas pandemias se asocian a variantes mayores en el virus gripal: especies de virus gripales de tipo A con una composición en sus dos antígenos principales (hemaglutinina - H - y neuraminidasa - N -) absolutamente diferente a la que tenían los virus precedentes (1,2).

Los programas especiales de vigilancia epidemiológica (más de 110 laboratorios repartidos en los cinco continentes) frente a la gripe intentan anticipar las cepas que van a circular 8 meses después para que la vacuna estacional contenga los virus más parecidos o iguales a los que originarán la epidemia y conseguir la mayor eficacia de la misma (3). La vacuna antigripal trivalente inactivada puede ser utilizada vía intramuscular en cualquier persona mayor de 6 meses de edad, incluyendo aquellos con factores de riesgo; la vacuna antigripal de virus vivos atenuados puede ser utilizada vía intranasal en personas sanas, no embarazadas, entre los 2 y 49 años de edad.

La información sobre la vacunación antigripal estacional es exhaustiva. En la última actualización (julio 2009) del *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) de los CDC (*Centers for Diseases Control and Prevention*), los tres principales cambios en las recomendaciones para la próxima campaña antigripal, que no han sufrido modificaciones a fecha 1 diciembre son (4,5):

- La vacunación anual para los niños entre 6 meses y 18 años debe comenzar tan pronto como ésta esté disponible. Los niños entre 6 meses y 4 años y los niños mayores de esa edad con enfermedades que impliquen un incremento en el riesgo de complicaciones por la gripe deben considerarse un grupo de riesgo primario.

- La vacuna trivalente aprobada para la campaña 2009-2010 incluye las cepas A/Brisbane/59/2007 (H1N1), A/Brisbane/10/2007 (H3N2) y B/Brisbane/60/2008. Respecto al año previo, solo se ha cambiado el componente B de la vacuna, pero no se ha modificado el componente A (H3N2) ni A (H1N1) (6).

Los datos sobre la vacuna frente a la gripe pandémica aparecerán publicados en los próximos meses. Actualmente, la información específica sobre la vacunación antigripal pandémica es escasa, y en la mayoría de los casos extrapolable de la vacuna estacional.

5.1. ¿Cuál ha sido el proceso de fabricación de la vacuna contra la gripe pandémica?

Debido a la urgencia en la obtención de la vacuna contra la gripe pandémica, tanto la FDA como la EMEA, han sido muy flexibles en la evaluación de las vacunas para la pandemia de la gripe A. Las previsiones realizadas para este invierno harán coincidir muy posiblemente la epidemia de gripe pandémica en el hemisferio norte con la nueva vacuna, sin que haya dado tiempo a completar los preceptivos estudios de seguridad, inmunogenicidad y eficacia. Es lo que se denomina "**autorización para uso de emergencia**", que permite la autorización de productos que pueden ser efectivos para la prevención de enfermedades graves.

Las **etapas del proceso de fabricación** de la vacuna frente a la gripe pandémica se enumeran en la nota informativa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (7) : 1) Identificación de un virus nuevo (tiempo estimado: a ser posible menos de 24 hs); 2) Obtención de la cepa vacunal (tiempo estimado: 3 semanas); 3) Verificación de la cepa vacunal (tiempo estimado: 3 semanas); 4) Preparación de los reactivos para someter a prueba la vacuna (tiempo estimado: 12 semanas); 5) Actividades en los fabricantes productores de vacunas: optimización de las condiciones de multiplicación del virus (tiempo estimado: 3 semanas); fabricación de la vacuna a granel (tiempo estimado: 2 semanas para cada lote); control de la calidad (tiempo estimado: 2 semanas); envasado y liberación de la vacuna (tiempo estimado: 2 semanas); 5) estudios clínicos (tiempo estimado: 4 semanas como mínimo).

Así pues, y considerando las mejores condiciones posibles, todo el proceso tarda en llevarse a cabo entre 5 ó 6 meses. Es previsible una limitación inicial en la disponibilidad de vacunas, por lo que se deben definir estrategias vacunales que permitan una adecuada disminución de la morbi-mortalidad, tanto de forma directa (vacunación de grupos de riesgo y personal sanitario) como indirecta (disminuir la transmisión de la enfermedad). El European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) ha establecido cuatro posibles

escenarios pandémicos (8): tasa de ataque baja (10%)-tasa de mortalidad baja (<0,1%), tasa de ataque baja (10%)-tasa de mortalidad moderada (0,1%), tasa de ataque alta (35%)-tasa de mortalidad moderada (0,1) y tasa de ataque alta (35%)-tasa de mortalidad alta (2%).

El proceso de fabricación de vacunas pandémicas es claramente limitado. Las vacunas deberían producirse en un intervalo más corto de tiempo sin sacrificar su seguridad. La mayoría de las vacunas se producen en huevos de gallina embrionados. Esto conlleva varios problemas: no todas las cepas de gripe infectan los huevos de forma eficiente, lo que se traduce en un retraso en la producción de vacuna o la obtención final de menos cantidad; la propagación viral en los huevos puede seleccionar cepas antigénicamente diferentes a la circulante; estas vacunas están contraindicadas en alérgicos al huevo; es difícil la producción de cepas de virus patógenos para el huevo, como los virus aviares; por último, la producción de huevos es limitada. El futuro parece estar en la producción de vacunas celulares, que evitan los problemas referidos y la producción recombinante de subunidades de hemaglutinina, en proceso de investigación en el momento actual (ensayos fase III)

5.2 ¿Se están realizando ya estudios de seguridad, inmunogenicidad y eficacia?

Varios fabricantes están investigando sobre vacunas frente a la gripe pandémica: Baxter, CSL, GSK, MedImmune, Novartis y Sanofi. El desarrollo de las vacunas para la gripe pandémica sigue dos líneas de actuación:

1) Utilizando la aproximación con las vacunas “molde” (*mock-up*): vacuna de la gripe preparada por adelantado para una futura pandemia gripal, que utiliza una cepa que puede causar una pandemia, pero antes de conocer la cepa exacta que puede producirla. Una vez la cepa es conocida, se utiliza para reemplazar la cepa inicial (que se utilizó como maqueta o molde). En este momento se están produciendo cuatro vacunas “molde”: Celvapan (de Baxter), Daronix y Pandemrix (de GSK) y Focetria (de Novartis), las tres últimas contienen adyuvantes para estimular la respuesta inmunológica.

2) Creación de nuevas vacunas con nueva tecnología (*from scratch*), que requieren más pasos para su autorización comercial. Las compañías GSK y Sanofi Pasteur están investigando en esta línea.

Los **ensayos clínicos** sobre la vacuna antigripal pandémica están en marcha, principalmente desarrolladas en huevos embrionados (con o sin adyuvante) y, en menor medida, desarrolladas en cultivos celulares. Según distintas fuentes (ClinicalTrials.gov, OMS, etc) se supera el centenar de ensayos clínicos registrados,

un buen número de ellos específicamente en la edad pediátrica (9). Algunas características de estos ensayos clínicos son:

- Los estudios se van a estratificar en cuatro grupos de edad: lactantes y niños pequeños, 3 a 9 años, 18 a 64 años y mayores de 65 años. No se considera un grupo de adolescentes, pues los datos se pueden extrapolar del resto de grupos. Tampoco se consideran los menores de 6 meses.
- Para valorar la eficacia y la inmunogenicidad, se aplicarán dos dosis vacunales (separadas 21 días) frente a la gripe pandémica a todas las edades, debido a la ausencia de anticuerpos previos por reactividad cruzada frente al nuevo virus de la gripe A (H1N1). La variable principal (*end-points*) para medir la eficacia puede variar en los ECA, incluyendo prevención de enfermedad y/o hospitalización por gripe confirmada por el laboratorio (el estimador más específico de eficacia), prevención de enfermedades respiratorias agudas que precisan atención médica, prevención de enfermedades tipo gripe (procesos con fiebre y tos o dolor de garganta), hospitalizaciones o muertes relacionadas con la gripe.
- Para valorar la inmunogenicidad, la FDA considera suficiente unos 100 pacientes en cada brazo; si se considera un brazo control, deberá tener al menos 25 pacientes. La vacuna se considerará que tiene respuesta inmunógena si: 1) el límite inferior del intervalo de confianza del 95% (IC95%) para el porcentaje de sujetos con seroconversión para anticuerpos H1 supera el 40% (o el 30% para los mayores de 65 años) y/o 2) el límite inferior del IC95% para el porcentaje de sujetos que alcanzan anticuerpos H1 con una titulación $\geq 1:40$ supera el 70% (o el 60% para los mayores de 65 años).
- Para monitorizar los efectos adversos importantes, el seguimiento de los pacientes debe ser de 6 meses tras la segunda dosis (de 12 meses si la segunda vacuna contiene adyuvante). Será muy importante implementar un seguimiento poscomercialización de la mayor calidad posible, en donde tendrá un papel clave VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*).

El 16 de septiembre la FDA aprobó en EEUU cuatro vacunas, todas sin adyuvantes y de virus inactivados, tres de ellas intramusculares y una inhalada:

1. Influenza A(H1N1) monovalente de CLS Limited (IM): autorizada en mayores de 18 años. Una dosis.
2. Influenza A(H1N1) monovalente de Novartis (IM): autorizada en mayores de 4 años. Dos dosis separadas 4 semanas para menores de 10 años y una para mayores de 10 años.

3. Influenza A(H1N1) monovalente de Sanofi Pasteur (IM): autorizada para mayores de 6 meses. Dos dosis de 0.25 ml en menores de 36 meses; dos dosis de 0.5 ml separadas dos semanas en menores de 10 años y una dosis de 0.5 en mayores de 10 años.
4. Influenza A(H1N1) monovalente de MedImmune (intranasal): autorizada entre 2 y 49 años. Dos dosis separadas 1 mes en menores de 10 años y un en pacientes entre 2 y 49 años.

En octubre, la Comisión Europea aprobó la utilización para uso de emergencia de tres vacunas: Focetria® (Novartis), Pandemrix® (GSK) y Celvapan® (Baxter). Las tres son vacunas monovalentes, de virus inactivados, elaboradas con tecnología “molde”. Las características de las tres vacunas se presentan en la tabla 1.

Tanto Focetria como Pandemrix utilizan adyuvantes, que son sustancias que aumentan la respuesta inmune al antígeno vacunal y que, a su vez, pueden producir un moderado incremento de reacciones vacunales en relación a las vacunas sin adyuvante. Focetria utiliza como adyuvante el MF59C.1, que es un submicrón de aceite en emulsión de agua de un escualeno (obtenida a partir de aceite de hígado de tiburón). Pandemrix utiliza como adyuvante el AS03, que contiene también un escualeno, α -tocoferol y polisorbato. Los escualenos son componentes habituales en nuestro organismo, producto del metabolismo del colesterol endógeno y forman parte de las membranas celulares. Existe gran experiencia sobre su uso en distintas vacunas para humanos y no se han reseñado efectos secundarios relevantes en las distintas publicaciones sobre vacunas que contienen estas sustancias como adyuvantes. Existe una vacuna antigripal comercializada desde 1997 que utiliza el MF59 como adyuvante, sin que se haya detectando efectos secundarios de interés (Fluad®, indicada para mayores de 65 a en ficha técnica). Los datos publicados sobre seguridad del MF59 en una reciente revisión (10), aunque indican que se refieren a población entre 6 meses y 100 años, no muestran resultados específicos en población infantil, que probablemente es escasa dado que la edad media de la población estudiada es de 60-70 años. Por último destacar que los estudios analizados en la revisión solo incluyeron pacientes sanos (criterio de inclusión en la mayoría de los estudios; solo en dos de los 64 estudios analizados se incluyeron adultos con patologías crónicas). Respecto al AS03 es un adyuvante más novedoso y los datos de seguridad son los comunicados de forma personal por la casa comercial (Glaxo) tras estudios en 10.000 individuos (15).

La tercera vacuna (Celvapan®), es la única que no contiene adyuvante; es una vacuna de virus inactivados desarrollada en cultivo celular y, por tanto, puede ser una opción en alérgicos al huevo.

Celvapan® no contiene tiomersal, (derivado mercurial que se utiliza para dar estabilidad a las vacunas); Forcetria® tampoco lo contiene en su presentación unidosos, pero sí en la presentación multidosis: Pandemrix lo contiene en todos sus preparados comerciales (tabla 1). Basándonos en las dosis máximas permitidas para alimentos, la dosis total de tiomersal que se aporta con dos dosis de vacuna es mínima y sería segura para los pacientes inmunizados, tal y como demuestra la experiencia con otras vacunas (11).

Celvapan está elaborada a partir del virus salvaje A/California/7/2009 (H1N1)v; mientras que las otras dos vacunas contienen una mezcla del mismo virus salvaje con otro virus influenza A(H1N1) de crecimiento rápido (PR8) que se denomina A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain.

No existe experiencia clínica con ninguna de las tres. Los resultados de inmunogenicidad y de seguridad se han extrapolado de ensayos realizados con vacunas H5N1 por parte de los fabricantes (datos publicados en las fichas técnicas). En relación a la población infantil sólo se han evaluado dos estudios, ambos testando la cepa A/Vietnam H5/N1 administrada en dos dosis separadas por un período de tres semanas:

1.- Pandemrix: evalúa dosis completa frente a media dosis en 300 niños de 3 a 9 años. Concluye que, en este grupo de edad, la respuesta inmune conseguida al administrar la mitad de dosis es similar a la registrada en los adultos con dosis completa; y los efectos adversos son menores. No se han valorado otros grupos de edad pediátrica.

2.- Focetria: evalúa inmunogenicidad y efectos adversos en 471 niños en tres grupos de edad: 6 a 35 meses (n=145), 3 a 9 años (n=96) y 10 a 17 años (n=93). Utiliza doble dosis de antígeno por dosis de adyuvante. Las tasas de seroprotección, a los 21 días después de la segunda dosis, fueron del 100%. Los efectos adversos se han considerado como aceptables por el CHMP.

3.-Celvapan: se ha realizado un estudio empleando vacuna H5N1 en mayores de 18 años, con unos niveles de protección tras dos dosis de un 70%. No existen datos en niños entre los 6 meses y los 18 años de edad.

En relación con la población pediátrica, la EMEA ha publicado un documento (actualizado a 24 septiembre de 2009) en el que se hace referencia a este grupo de edad (15). En el apartado de adyuvantes en relación con el MC59C.1 refiere que “está en estos momentos en proceso de evaluación”; en relación con el AS03 indica que existen datos escasos en niños, aunque en adultos no se ha encontrado un aumento de enfermedades autoinmunes. En el apartado específico de población infantil, como resumen de los datos sobre seguridad e inmunogenicidad en niños refieren:

- Existen pocos datos en niños con las vacunas moldes y en general se refieren a la cepa H5N1.

- Solo se han evaluado dos estudios pediátricos, uno con Pandemrix® y otro con Focetria® , aunque existen más estudios en marcha.
- Respecto a Forcetria® los estudios con vacuna H5N1 han demostrado una adecuada inmunogenicidad en niños de 6 meses a 17 años y un perfil de seguridad aceptable; y está pendiente la publicación de estudios en marcha con H1N1 y H5N1.
- Respecto al adyuvante MC59C.1, en estos momentos se están haciendo estudios en niños con la vacuna Fluad® de la gripe estacional que están pendientes de resultados.
- Basándose en los datos disponibles el Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) de la EMEA considera que es apropiada una dosis completa de la vacuna Forcetria® a niños entre los 6 meses y 17 años.
- Respecto a Pandemrix® no existen datos disponibles para la población menor de 3 años y mayor de 10 años. En estos grupos las dosis de vacuna y resultados se extrapolarían de los estudios en niños de 3 a 9 años . En los próximos meses puede estar disponible la información que falta.
- Respecto a Celvapan: no existen datos en población infantil hasta el momento, aunque está en proceso. Si se considera necesario su uso en niños la experiencia con vacunas similares sugiere que se puede utilizar la misma dosis que en adultos.

La seguridad preocupa tanto como la disponibilidad. Sin embargo, esta “autorización para uso de emergencia” conlleva el riesgo de que se repitan las circunstancias de la campaña de vacunación masiva de 1976 ante un brote de gripe tipo A, subtipo H1N1, en donde se produjeron complicaciones importantes (principalmente marcado incremento en casos de Guillain Barré) que motivaron la suspensión de la campaña de vacunación (12,13). En una reciente publicación de la ECDC (14) se hace una revisión de las nuevas vacunas pandémicas aprobadas en Europa y se confirma que los datos de seguridad de las mismas se basan en la experiencia con la vacuna estacional y aviar con los mismos componentes que las actuales. Hasta el momento se disponen de resultados a corto plazo, en los que se ha observado la existencia de efectos secundarios leves y de carácter local. Las nuevas vacunas siguen el riguroso control de calidad en su fabricación de las vacunas estacionales y la EMEA, antes de la aprobación realizó una exhaustiva evaluación de los estudios de seguridad publicados y no publicados (15). Los estudios de seguridad posibles ya se han hecho y en este momento solo queda poner en marcha los sistemas de vigilancia postvacunal para detectar otros efectos secundarios. En relación a este aspecto, el 14 de octubre de 2009 el MSPS hizo públicas las actividades de farmacovigilancia que se van a establecer en España una vez comercializadas las vacunas

pandémicas, con especial atención a posibles casos de Guillain Barré (ver página del MSPS) (16). El síndrome de Guillain-Barré se ha asociado con infecciones como *Campylobacter*, virus Epstein-Barr o Influenza; y también se asoció con la vacunación antigripal durante la epidemia de gripe porcina en EEUU durante 1976-77. Dado que no llegó a dilucidarse el mecanismo etiopatogénico de esta complicación, desde los distintos organismos oficiales se insiste en la necesidad de estar alerta ante esta posible complicación. Hasta el momento los estudios en curso no muestra ninguna asociación de la vacuna pandémica con esta patología (17).

Los países deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de la rápida aprobación de una vacuna contra el H1N1, sobre todo porque la enfermedad ha sido, hasta ahora y en la mayoría de los pacientes, leve y con una recuperación total. En el momento actual, es imposible predecir cuándo y cómo podrá mutar el virus de la gripe pandémica. Sin embargo, la experiencia con la vacuna H5N1 (vacuna de la gripe aviar) sugiere que la vacuna H1N1 (producida utilizando el mismo proceso) pueda producir un alto nivel de inmunidad cruzada frente a cepas próximas. Las respuestas a las preguntas habituales sobre la vacuna de la gripe pandémica se encuentran en muy diversas webs institucionales, algunas de marcado interés como las de la CDC (18), OMS (19), ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) (8) y Ministerio de Sanidad y Política Social (20).

Tras el inicio de la vacunación contra la gripe pandémica A (H1N1) la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha publicado dos notas con el resumen de las reacciones adversas notificadas entre 16 y 29 de noviembre y 30 y 8 de diciembre (21) y cuyos resultados se presentan en la tabla 4. También existen datos de la EMEA (22) y OMS que se resumen en las tablas 5 y 6. En conjunto se considera que el perfil de sospechas de reacciones adversas comunicadas es similar al de las vacunas para la gripe estacional y muy similar el europeo con el publicado por la OMS.

Merece especial mención la nota publicada el 4 de diciembre por la EMEA (23) informando de la mayor incidencia de fiebre con la administración de una segunda dosis de Pandemrix en niños, según datos facilitados por GSK de un estudio en curso en niños de 6-36 meses. En España no afectaría esta información dado que en niños se administra Focetria® monodosis y hasta el momento no existe indicación de las autoridades sanitarias sobre la necesidad de una segunda dosis de vacuna.

Hasta el momento se han publicado los resultados de dos estudios sobre la respuesta de la gripe pandémica en adultos (24,25), aunque aún hay muchos otros en marcha. En la tabla 3 se presenta un resumen de estos

ensayos clínicos. En ambos estudios se encontró entre un 25-30% de pacientes con anticuerpos para el virus A (H1N1) previos a la vacunación y en todas las edades (18-64 años). Los autores refieren que, aunque previsiblemente serían necesarias dos dosis de vacuna (por tratarse de un tipo de virus nuevo para el hombre), se ha encontrado que una única dosis sería inmunógena. Este hecho tiene grandes ventajas, pues además de abaratar los costes de la vacuna, permite que se extienda a un mayor número de pacientes y una mejor organización del personal sanitario. Esto teóricamente sería más válido para vacunas con adyuvante en las que la respuesta inmunológica es superior. Cabe destacar del estudio de Greenberg y cols (25) el hallazgo de anticuerpos contra la gripe A(H1N1) previos a la vacunación en un porcentaje mayor de individuos vacunados con la gripe estacional el año previo (48%; IC95%: 35,4 a 53,8 frente a 21,2%; IC95%: 15,1 a 28,9; $p < 0.001$). Los autores sugieren la existencia de una posible reacción cruzada, que hasta el momento se había rechazado por tratarse de antígenos diferentes. Hancock y cols (26) descartan la existencia de esta reacción cruzada e indican que, de existir, es mínima y aumenta con la edad. Sin embargo, en una publicación reciente (27) encuentran un posible efecto protector de la vacuna antigripal estacional de la temporada previa, aunque se trata de un estudio retrospectivo con baja calidad metodológica.

5.3. ¿Quién debería recibir la vacuna de la gripe pandémica?

El SAGE (*Strategic Advisory Group of Experts*, principal grupo asesor multiprofesional de la OMS en materia de vacunas), tras revisar la situación actual de la pandemia gripal, el estado actual de producción de la vacuna estacional y la potencial capacidad de disponer de vacuna de la gripe pandémica, establece 3 objetivos para que los países adopten como parte de su estrategia (28): 1) proteger la integridad del sistema sanitario y las infraestructuras críticas del país, 2) reducir la morbi-mortalidad y 3) reducir la transmisión del virus entre la comunidad..

La vacuna será necesaria en todos los países, dada la difusión de la pandemia, y deberán establecerse criterios de equidad. Cada país establecerá sus estrategias (vacunales y no vacunales) adaptadas a su realidad epidemiológica. En los últimos meses, han ido apareciendo sucesivos comunicados (OMS, CDC, ECDC, *Joint Committee on Vaccination and Immunisation*, etc) sobre el programa de vacunación y grupos prioritarios. Destacamos las recomendaciones sobre vacuna monovalente de la gripe A (H1N1) publicado el 28 de agosto por el ACIP de los CDC (que siguen vigentes hasta el momento de esta actualización), quien establece los siguientes **grupos prioritarios** para recibir la vacuna (29):

- Mujeres embarazadas porque tienen un riesgo más alto de sufrir complicaciones y podrían ofrecer protección a los recién nacidos y lactantes < 6 meses, a los que no se les puede administrar la vacuna.
- Personas que tengan contacto con niños menores de 6 meses de edad o que estén a cargo de su cuidado, porque los lactantes pequeños tienen un riesgo mayor de sufrir complicaciones asociadas a la gripe y no pueden ser vacunados.
- Personal sanitario, en general, y de servicios de urgencias médicas, en particular, porque estos puede ser una fuente potencial de infección para los pacientes vulnerables y, además, porque un incremento en el absentismo laboral de este personal podría reducir la capacidad de prestación de servicios del sistema de salud.
- Todas las personas entre los 6 meses y 24 años de edad (especialmente los menores de 2 años), porque se han observado muchos casos de gripe pandémica y por ser una población en la que aumenta la posibilidad de que la enfermedad se propague.
- Personas entre los 25 y 64 años de edad que tienen afecciones asociadas a un riesgo mayor de sufrir complicaciones debido a la gripe: enfermedades crónicas respiratorias, cardiovasculares (excluyendo la hipertensión), metabólicas (principalmente diabetes), renales, hepáticas, neurológicas, inmunodeficiencias (congénitas o adquiridas), obesidad mórbida (IMC \geq 40) y cualquier otra condición que empeore la inmunidad o función respiratoria.

Dado que es difícil de prever la disponibilidad y la demanda de la vacuna contra la gripe pandémica, el ACIP también establece recomendaciones sobre las personas en los grupos indicados anteriormente que deben recibir la vacuna en forma prioritaria, en caso de que solo se cuente con cantidades limitadas de la vacuna al principio (29): embarazadas, personas que vivan o cuiden a menores de 6 meses, personal sanitario y de urgencias con contacto directo con el paciente, niños entre 6 meses y 4 años, niños y adolescentes entre 5 y 18 años con patología crónica. Una vez que se haya cubierto la demanda de la vacuna en los grupos prioritarios, los programas de vacunación recomiendan empezar a vacunar a todas las personas entre los 25 y 64 años de edad. Los estudios actuales indican que el riesgo de infección en las personas \geq 65 años es menor, por lo que deberán recibir la vacuna una vez que se haya satisfecho la demanda de vacunación en los grupos de personas jóvenes.

Los expertos en sanidad de los 27 países miembros de la Unión Europea han tomado la decisión de iniciar la vacunación de todas las personas con más de seis meses de edad que padezcan enfermedades crónicas o

algún tipo de inmunodeficiencia, así como las embarazadas y los trabajadores de la salud. Una vez concluida esta fase, y dependiendo de la disponibilidad de la vacuna, las autoridades sanitarias nacionales aplicarán las vacunas al resto de la población hasta alcanzar los objetivos fijados por cada país (8). En la reunión del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud del 22 de Octubre de 2009 se acordó comenzar la campaña de vacunación de la gripe pandémica A (H1N1) a partir del 16 de noviembre, incluyendo como grupos de riesgo definitivos a las embarazadas, personal sanitario, trabajadores de servicios públicos esenciales, y adultos y niños mayores de 6 meses con mayor riesgo de complicaciones por afecciones crónicas (ver tabla 2). Se excluyen las personas que tengan contacto con niños menores de 6 meses de edad y el grupo de población entre los 6 meses y los 24 años sin factores de riesgo.

Aunque hay matices en los grupos de riesgo considerados por distintas organizaciones (tabla 2), la protección debe ir dirigida a tres grupos de población: grupos de riesgo (por afectación más grave de la gripe), trabajadores sanitarios (por encontrarse en contacto directo con el paciente) y también cabe considerar aquellas personas con servicios esenciales para el funcionamiento de la sociedad (cajón de sastre que puede ser difícil de delimitar). En el informe del ECDC (8) se establecen dos anexos de interés: en uno de ellos se expone la evidencia existente para la consideración de los grupos de riesgo en la gripe pandémica (la mayoría extrapolados del estudio previo realizado sobre gripe estacional por Nicoll y cols (30)) y, en el otro, se realiza una estimación para la Unión Europea del impacto poblacional de las distintos grupos diana de vacunación.

El 9 de noviembre se comunicó la estrategia de vacunación definitiva en las distintas comunidades españolas. Se van a administrar las siguientes vacunas:

- Niños 6-17 años con factores de riesgo: Forcetria® monodosis. Se administrará inicialmente una dosis y, en función de los resultados observados en los ensayos clínicos en curso, se confirmará la necesidad de administrar una segunda dosis.
- Adultos 18-60 años: Pandermix® multidosis . Dosis única.
- Adultos mayores de 60 años: Focetria® multidosis. Se administrará inicialmente una dosis y, en función de los resultados observados en los ensayos clínicos, en curso se confirmará la necesidad de administrar una segunda dosis.
- Embarazadas: pendiente de definir a fecha 12 de noviembre.

El 14 de noviembre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios concedió la autorización de comercialización de una nueva vacuna frente al virus de la gripe A (H1N1) pandémica: Panenza® (Sanofi Pasteur). Esta nueva vacuna se ha autorizado por un procedimiento descentralizado, al contrario de las tres descritas previamente, siguiendo los mismos criterios técnicos de calidad, eficacia y seguridad. . La principal diferencia es la ausencia de adyuvantes, principal objetivo de su aprobación dado la cuestionada seguridad de su administración durante la gestación. Por ello esta es la vacuna que según recomendaciones oficiales se administrará a embarazadas. Es necesaria una única dosis. Las características de la vacuna se pueden ver en la tabla 1.

Las vacunas se pueden poner en pacientes alérgicos al huevo salvo que hayan presentado una reacción anafiláctica grave tras la ingesta del mismo. Los niños con alergia al huevo de menor gravedad sí se pueden vacunar frente a la gripe pandémica. A estos niños se les debe administrar la vacuna de forma fraccionada: 1ª dosis de 1/10 de la vacuna (0,05 ml) y los 9/10 restantes a los 30 minutos. Se deben mantener en observación durante una hora tras finalizar la segunda dosis. En el caso que el MSPS recomiende una segunda dosis, si no ha presentado reacción que la contraindique, ésta puede administrarse en dosis única, permaneciendo en observación una hora.

No deben administrarse en la misma sesión dos vacunas adyuvadas y deben separarse al menos dos semanas (de acuerdo con las recomendaciones de la EMEA.) No se recomienda la administración concomitante con otras vacunas incluidas en los programas de inmunización de rutina, en términos generales y debido a la falta de datos específicos, especialmente con vacunas complejas y/o adyuvadas (la única vacuna adyuvada del calendario vacunal infantil en vigor es la del virus del papiloma humano que contiene AS04 como adyuvante). Se deben separar por un periodo mínimo de 3 semanas.

No se contempla la vacunación de familiares de pacientes de riesgo.

Los pacientes que hayan pasado un cuadro clínico compatible con gripe A que no esté confirmado por el laboratorio y pertenezcan a algún grupo de riesgo, según indicaciones de las autoridades sanitarias, deben ser vacunados de la gripe pandémica.

5.4. ¿La vacuna contra la gripe estacional protege en algún grado contra la gripe pandémica?

Conviene tener en cuenta los siguientes puntos de interés:

- No se espera que la vacuna estacional proteja frente a la gripe pandémica, dado que no ofrece protección cruzada frente a la cepa A/California/4/2009 (H1N1), que es el modelo de la actual gripe pandémica (la OMS recomienda una cepa similar a A/California/7/2009(H1N1) para elaborar la vacuna, diferente a la cepa A/Brisbane/59/2007 (H1N1) de la vacuna estacional); aunque estudios recientes ponen en duda esta afirmación (25,27). La vacuna contra la gripe pandémica no está destinada a ser un sustituto de la vacuna contra la gripe estacional, sino que se recomienda administrarla junto a esta. Los anticuerpos vacunales frente a un tipo o subtipo de virus no confieren protección (o es muy limitada) frente a otros tipos o subtipos de virus de la gripe (26).
- No existen planes para una vacuna polivalente. Se podrá realizar la vacunación simultánea con virus inactivados frente a la gripe estacional y a la gripe pandémica, si bien en diferentes lugares anatómicos. Sin embargo, no se recomienda la administración simultánea de vacunas con virus vivos atenuados frente a la gripe estacional y a la gripe pandémica.
- No se prevén cambios en la estrategia vacunal frente a la gripe estacional. La vacuna estacional estará disponible antes que la vacuna frente a la gripe pandémica. Se recomienda que se aplique la vacuna estacional frente a la gripe en todos los grupos de riesgo habituales (incluido ≥ 65 años) tan pronto como sea posible (31).
- Las políticas sobre vacunación frente a la gripe pandémica se fundamentan, en parte, en las pruebas científicas conocidas sobre la gripe estacional. Ahora bien, los informes epidemiológicos que van apareciendo indican que la gripe pandémica tiene una distribución etaria diferente a la gripe estacional (con mayor proporción de casos hospitalizados en niños y adultos jóvenes y menos en personas mayores) y que aproximadamente más de la mitad de los hospitalizados presentan algún factor de riesgo asociado. Aunque se recomienda con fuerza la vacuna frente a la gripe, las pruebas científicas en las que se apoyan estas recomendaciones presentan dudas, constatándose menor validez científica y calidad metodológica, así como potencial sesgo de financiación, respecto a los estudios sin resultados favorables (29). Sin embargo, el resto de aspectos en relación a la nueva vacuna se irán comunicando conforme se publiquen los ensayos clínicos y estudios observacionales específicos sobre la misma.

5.5. Las vacunas frente a la gripe estacional ¿son eficaces en niños?

En cuanto a los estudios de eficacia de la vacunación de la gripe en niños, la revisión sistemática de la Colaboración Cochrane “Vacunas para la prevención de la gripe en niños sanos” (33) es la prueba más sólida disponible para conocer la eficacia (reducción del número de casos confirmado por el laboratorio en el contexto del ensayo clínico) y la efectividad (reducción de los casos sintomáticos tipo gripe en la práctica clínica) de la vacuna antigripal en niños sanos < 16 años, tras el metanálisis de 16 ensayos clínicos y 18 estudios de cohortes:

- Metanálisis de los ensayos clínicos:
 - En los mayores de 2 años: a) Vacunas antigripales a virus vivos atenuados en comparación con placebo o no intervención: eficacia 82% (IC95%: 71 a 89) y efectividad 33% (IC95%: 28 a 38); b) Vacuna antigripales a virus inactivados en comparación con placebo o no intervención: eficacia 59% (IC95%: 41 a 71) y efectividad 36% (IC95%: 24 a 46).
 - En los menores de 2 años: la eficacia de la vacuna inactivada fue similar al placebo y no es posible constatar datos de efectividad en esta edad.
- Metanálisis de los estudios de cohortes: estimaciones menos conservadoras que sugieren que las vacunas inactivadas tienen mayor eficacia (hasta 64%) y efectividad (hasta 56%), más elevada en los mayores de 6 años.
- No posible encontrar datos suficientes para establecer conclusiones firmes sobre la vía de vacunación más adecuada (intramuscular o intranasal) o el número de dosis (una o dos).
- Limitaciones de la revisión sistemática: calidad metodológica baja en la mayoría de los estudios; pocos estudios incluidos en cada uno de los análisis (de 1 a 8); significativa heterogeneidad en relación a pacientes (edad), exposición (tipo de vacunas), variables resultado (definición de los casos de enfermedades tipo gripe) y tiempo de seguimiento (cuanto más largo, mayor probabilidad de identificar casos y reducir la eficacia / efectividad).
- La variabilidad en el diseño de los estudios y en la presentación de los datos fue de tal magnitud que no pudo realizarse el metanálisis de los datos de la medida de resultado de seguridad.

Según estos datos (33), las vacunas para la gripe son eficaces en niños mayores de dos años, pero existen pocas pruebas disponibles para los niños menores de esa edad. Se constata una diferencia pronunciada entre la eficacia y la efectividad de la vacuna. El hecho de que no fuera posible realizar ninguna comparación respecto a la seguridad apoya la necesidad de estandarizar los métodos de recogida y presentación de los

datos de seguridad en futuros estudios. Aunque las actuales recomendaciones aconsejan aplicar la vacuna antigripal a niños sanos a partir de los seis meses de vida, es sorprendente encontrar que muy pocos ensayos clínicos consideran en su población de estudio a niños menores de dos años. Si se implementa la vacunación en los niños como política de salud pública, se necesitan con urgencia estudios en gran escala que evalúen medidas de resultado importantes y que comparen directamente los tipos de vacunas. Si estos datos son necesarios en la vacuna antigripal estacional, su conclusión se amplifica en el caso de la vacuna antigripal pandémica.

Conclusiones: en el momento actual, no existen pruebas convincentes (con validez científica sólida y resultados clínicos de interés suficiente) de que las vacunas antigripales en niños puedan reducir la mortalidad, los ingresos hospitalarios, las complicaciones graves y la transmisión de la gripe en la comunidad.

El objetivo de la vacunación es evitar la gravedad y propagación de la enfermedad. En la inmunización frente a la gripe pandémica lo importante es que sus indicaciones de aplicación sean razonables, basadas en pruebas científicas y preservando el “*primum non nocere*”. La toma racional de decisiones sobre la prevención de la gripe se complica por la ausencia de modelos predictivos fiables y las dudas de la eficacia frente a la efectividad en los distintos grupos etarios. Hay que transmitir un mensaje de tranquilidad a la población, en el que comprendan que la toma de decisiones en inmunización no se va a justificar por la “*panicodemia*” imperante y en el que se debe seguir potenciando el gran valor asociado de las medidas preventivas no farmacológicas.

En España se ha acordado, por parte del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, un calendario único de vacunación de la gripe pandémica que ya está en marcha, y que se está aplicando de forma gratuita a los grupos de riesgo en los centros de atención primaria. Se recomienda la vacunación frente a la gripe pandémica en los grupos considerados clásicamente de riesgo (ver tabla 1 de capítulo 2). así como en los profesionales sanitarios, parasanitarios y trabajadores de servicios públicos esenciales. (34).

Cuadro resumen

Las políticas sobre vacunación frente a la gripe pandémica (H1N1) se fundamentan, en parte, en las pruebas científicas conocidas sobre la vacuna estacional, a la espera de que finalicen los numerosos ensayos clínicos específicos actualmente en marcha:

- No existen pruebas convincentes (con validez científica sólida y resultados clínicos de interés suficiente) de que las vacunas antigripales en niños puedan reducir la mortalidad, los ingresos hospitalarios, las complicaciones graves y la transmisión de la gripe en la comunidad. (Grado de recomendación: D; Nivel de evidencia 1a -)
- Se constata una diferencia pronunciada entre la eficacia y la efectividad de la vacuna antigripal (Grado de recomendación: D; Nivel de evidencia 1a -)
- Las vacunas para la gripe son eficaces en niños mayores de dos años, pero existen pocas pruebas disponibles para los niños menores de esa edad. (Grado de recomendación D; Nivel de evidencia 1 a -)
- Se recomienda la vacunación frente a la gripe estacional tan pronto como esté disponible en los grupos considerados clásicamente de riesgo (Grado de recomendación: D; Nivel de evidencia: 5).
- No se espera que la vacuna frente a la gripe estacional proteja frente a la gripe pandémica (Grado de recomendación: C; Nivel de evidencia 3b)
- Se recomienda la vacunación frente a la gripe pandémica, por parte del Ministerio de Sanidad y Política Social, para todas las personas mayores de 6 meses que padezcan enfermedades crónicas, así como para las embarazadas y los trabajadores sanitarios (Grado de recomendación: D; Nivel de evidencia 5)

Tabla 1.- Comparativa de las vacunas frente a la gripe pandémica A (H1N1) aprobadas (o en fase de aprobación) por la Comisión Europea.

Nombre	FOCETRIA	PANDEMRIX	CELVAPAN	PANENZA
Fabricante	Novartis	Glaxo Smith Kline	Baxter	Sanofi Pasteur
Composición	Virus inactivados (antígenos de superficie)	Virus inactivados(virus fraccionados)	Virus inactivados (virus completo)	Virus inactivados (virus fraccionados)
Desarrollo	Propagada en huevos embrionados	Propagada en huevos embrionados	Propagada en cultivo celular	Propagada en huevos embrionados.
Preparados comerciales	Monodosis; jeringa precargada Multidosis: vial (10 dosis)	Multidosis: Mezcla: vial adyuvante + vial suspensión antígeno (10 dosis)	Multidosis: vial (10 dosis)	Multidosis: vial (10 dosis)
Adyuvante	MF59C.1 Escualeno: 9.75 mgr	AS03 Escualeno : 10.69 mgr	Sin adyuvante	Sin adyuvante
Tiomersal	50µgr/ vial de 10 dosis. No contiene en preparados unidosis.	5 µgr (por dosis de adulto) y 2.5 µgr (por dosis pediátrica).	No contiene	45 µgr por dosis de adulto
Antígeno	A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain	A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain	A/California/7/2009 (H1N1)v	A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain
Dosis equivalente de antígeno (HA)/0,5 ml (1 dosis)	7,5µg	3,75 µg por dosis de adulto 1.75µg por dosis pediátrica	7,5µg	15 µg
Cepa variante	A/California/07/2009 (H1/N1) (X-179A)	A/California/07/2009 (H1/N1) (X-179A)	A/California/07/2009 (H1/N1)	A/California/07/2009 (H1/N1) (X-179A)
Ensayos realizados	A/Vietnam/1194/2004 (H5/N1)	A/Vietnam/1194/2004 (H5/N1)	A/Vietnam/1203/2004(H5/N1)	

Tabla 2.- Grupos prioritarios de vacunación frente a la gripe pandémica A (H1N1)

SAGE (OMS) (7 julio 2009)	ACIP (CDC) (28 agosto 2009)	European Union Health Security Committee (25 agosto 2009)	MSPS (22 octubre 2009)
Personal sanitario	Personal sanitario y personas en servicios médicos de urgencias	Personal sanitario	Personal sanitario*
Embarazadas	Embarazadas	Embarazadas	Embarazadas
Personas > 6 meses con enfermedades crónicas	Niños y adolescentes entre 5-18 años con patología médica	Personas > 6 meses con enfermedades crónicas	Personas >6 meses con enfermedades crónicas**
Adultos jóvenes sanos < 15 años y < 49 años	Personas que conviven o cuidan a lactantes < 6 meses		Trabajadores de servicios públicos esenciales ***
Niños sanos	Niños entre 6 meses y 4 años		
Adultos sanos > 49 años y < 65 años			
Adultos sanos > 65 años			

SAGE (OMS): Strategic Advisory Group of Experts (Organización Mundial de la Salud)

ACIP (CDC): Advisory Committee on Immunization Practices (Centers for Diseases Control and Prevention)

MSPS: Ministerio de Sanidad y Política Social

* Todos los trabajadores de los centros sanitarios, tanto de atención primaria como hospitalaria, pública y privada; personal empleado en residencias de tercera edad y en centros de atención a enfermos crónicos que tengan contacto continuo con personas vulnerables.

** Enfermedades cardiovasculares crónicas (excluyendo hipertensión); enfermedades respiratorias crónicas (incluyendo displasia broncopulmonar, fibrosis quística, y asma moderada-grave persistente); diabetes con tratamiento farmacológico; insuficiencia renal moderada-grave; hHemoglobinopatías y anemias moderadas-graves; personas sin bazo; enfermedad hepática crónica avanzada; enfermedades neuromusculares graves; pacientes con inmunosupresión (incluida la originada por infección VIH o por fármacos o en los receptores de transplantes); obesidad mórbida (IMC igual o superior a 40); niños/as adolescentes menores de 18 años que reciben tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico ; mujeres embarazadas.

*** Fuerzas y cuerpos de seguridad del estado con dependencia nacional, autonómica o local; bomberos; servicios de protección civil; personas que trabajan en los teléfonos de los servicios de emergencias sanitarias; trabajadores de instituciones penitenciarias y de otros centros de internamiento por resolución judicial

Tabla 3.- Resumen de los ensayos clínicos publicados frente a la gripe pandémica A(H1N1)

	Clark y cols (15)	Greenberg y cols (16)
Aleatorización	Si	Si
Enmascaramiento	??	Para el observador
Vacuna	Inactivada monovalente, con y sin adyuvante. Novartis Crecimiento en cultivo celular.	Inactivada monovalente, sin adyuvante. Parkville. Crecimiento en huevo
Dosis	7,5 µgr de vacuna con coadyuvante. Grupo 1 (n= 25):2 dosis de vacuna día 0 Grupo 2 (n= 25): 2 dosis días 0 y 7 Grupo 3 (n= 25):2 dosis días 0 y 14 Grupo 4(n= 25): 2 dosis días 0 y 21	Una de 15µgr o 30 mcgr
Fecha	Julio-sept 09	22-26 de Julio 09
Nº de pacientes	175	240
Edad	18-50 años	18-64 años
Objetivo	Respuesta serológica inhibición de hemaglutinación y microneutralización) a los 0, 14, 21 y 28 días. Efectos adversos	Porcentaje de individuos con una respuesta de Ac superior a 1:40 (en el análisis de inhibición de la hemaglutinación y microneutralización) a los 21 días de la inyección Efectos adversos ¿???
Resultado principal	Grupo 1: seroconversión (SC) 14d: 83% (63-95) y 21 d: 92% (74-99) Grupo 2: SC 14d:91% (72-99) y 21d: 92% (74-99) Grupo 3: SC 14d: 96% (79-100) y 21d: 96 (80-100) Grupo 4: SC 14d: 84% (64-96) y 21d: 96%(80-100) Pendiente de los resultados de las vacunas sin adyuvante y a los 28 días	Grupo 15 µgr: 96.7% Grupo 30 µgr: 93.3%
Resultados Secundarios	No efectos adversos graves. Reacción local en 70% que se resuelve a las 72 hs. Reacciones sistémicas: dolores musculares en 42%	No efectos adversos graves. Inflamación local: 46.3%. Síntomas sistémicos: 45%

Tabla 4.- Resumen de las reacciones adversas a la vacuna de la gripe pandémica A/ H1N1 en España publicados por el Sistema Español de Farmacovigilancia Humana ²¹

Fecha	Dosis	Casos	Reacciones locales	Reacciones graves
16-29 nov	1 millón	150	-Reacciones zona inyección (76) -Fiebre /febrícula (61) -Cansancio y malestar general (36) -Dolores musculares y articulares (29) -Cefalea (24) -Mareo (13)	ALERGIA: -Edema de glotis en mujer 84 a -Edema de cara con dificultad respiratoria en mujer de 53 años asmática -Edema de glotis en mujer de 36 a asmática. PARÁLISIS FACIAL en un varón diabético de 59 a 3 días después de la vacuna. CONVULSIONES: -Varón de 15 a . Historia previa desconocida -Niña 2 años y medio con retraso psicomotor -Mujer de 87 años con epilepsia. EMBARAZADA: mujer de 35 años embarazada de 9 semanas y dos días. Aborto a las 48 horas
30nov -8 dic	0.5 millones	291	Reacciones zona inyección (114) -Fiebre /febrícula (114) -Cansancio y malestar general (78) -Dolores musculares y articulares (69) -Cefalea (60) -Mareo (10) -Nauseas y vómitos (22)	ALERGIA (5): - Dos casos precisaron ingreso hospitalario, recuperados - Erupción cutánea generalizada (2) -Edema facial y laríngeo. HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL (7): cuatro asmáticos previos, aparición de síntomas pocas horas- 3 días. (NPVV) PARÁLISIS FACIAL: en mujer de 64 a en tratamiento inmunosupresor por trasplante renal. GUILLAIN BARRÉ: en mujer de 57 años con antecedentes de GEA antes de la vacunación. (NPDR)

Tabla 5.- Resumen de las reacciones adversas a la vacuna de la gripe pandémica A/ H1N1 EMEA²²

Fecha	Dosis	Reacciones más relevantes
30nov -8 dic	15 millones	<p>-REACCIONES MAS FRECUENTES (por orden de aparición):</p> <ul style="list-style-type: none"> -Focetria®: reacciones generales, alteraciones del SNC, alteraciones musculoesqueléticas, alteraciones gastrointestinales, alteraciones respiratorias y dermatológicas -Pandemrix®: iguales que la anterior aunque menor número de reacciones por dosis administrada. <p>-OTRAS REACCIONES MÁS RELEVANTES:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fiebre tras la segunda dosis de Pandemrix® en niños. EMBARAZADAS (abortos, muerte intrauterina, parto prematuro o hipoquinesia fetal) 27 casos en vacunadas con Pandemrix y 8 casos en vacunadas con forcetia®.(NPVV) Rechazo de trasplante (2) con Pandemrix® (NPVV)

NPVV: no existen pruebas de vinculación vacunal

Tabla 6.- Resumen de las reacciones adversas a la vacuna de la gripe pandémica A/ H1N1 OMS (16 países)

Fecha	N dosis	Reacciones más relevantes
16-29 nov	60 millones	<p>La mayoría de reacciones son locales en el lugar de la inyección, más raro fiebre, cefalea, cansancio y dolor muscular. Suele ceder en 48 horas.</p> <p>CASOS GRAVES (NPVV):</p> <ul style="list-style-type: none"> -Guillain Barré -Fallecimientos en plazos variables de tiempo -Muerte fetal.

NPVV: no existen pruebas de vinculación vacunal

Bibliografía:

1. World Health Organization. Characteristics of the emergent influenza A (H1N1) viruses and recommendations for vaccine development. [consultado 21 agosto 2009]. Disponible en <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/H1N1Vaccinevirusrecommendation26May2009.pdf>
2. Ortiz de Lejarazu R, Eiros JM. ¿Hacia una vacunación sistemática de la gripe?. *Med Clin (Barc)*. 2003;120: 340-1.
3. Ortiz de Lejarazu R, Eiros JM, Villanueva MA, Delgado A, Castrodeza J. Investigación en nuevas vacunas antigripales, nuevas vías de administración y nuevas indicaciones. *Vacunas*. 2002; 3(Supl 1):64-72.
4. Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al; Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep*. 2009; 58(RR-8):1-52.
5. Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al; Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep*. 2008; 57(RR-7):1-60.
6. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2009-2010 influenza season (northern hemisphere winter). *Wkly Epidemiol Rec*. 2009; 84: 65-72.
7. Organización Mundial de la Salud. Las etapas de La fabricación de la vacuna contra la gripe pandémica y su duración. Gripe pandémica (H1N1) 2009 (Nota informativa núm. 7). [consultado 21 agosto 2009]. Disponible en http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090806/es/index.html
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of specific pandemic influenza vaccines during the H1N1 influenza pandemic. [consultado 28 agosto 2009]. Disponible en http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0908_GUI_Pandemic_Influenza_Vaccines_during_the_H1N1_2009_Pandemic.pdf
9. World Health Organization. Tables on the Clinical trials of pandemic influenza prototype vaccines. [consultado 28 agosto de 2009]. Disponible en; http://www.who.int/vaccine_research/diseases/influenza/flu_trials_tables/en/print.html
10. Michele Pellegrini, Uwe Nicolay, Kelly Lindert, Nicola Groth and Giovanni Della Ciopp .MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database. *Vaccine*. 2009; 27: 6959-65.
11. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barre syndrome with influenza vaccine and influenza-like illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol*. 2009;169:382-8.
12. Marks JS, Halpin TJ. Guillain-Barré syndrome in recipients of A/New Jersey Influenza Vaccine. *JAMA*. 1980;243(24):2490-4.
13. Safranek TJ, Lawrence DN, Kurland LT, Culver DH, Wiederholt WC, Hayner NS, et al. Reassessment of the association between Guillain-Barré syndrome and receipt of swine influenza vaccine in 1976-1977: results of a two-state study. Expert Neurology Group. *Am J Epidemiol*. 1991; 133:940-51.
14. Johansen K, Nicoll A, Ciancio BC, Kramarz P. European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, Sweden. Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 vaccines in the European Union. [consultado 15 de octubre 2009] Disponible en <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19361>
15. European Medicines Agency. Pandemic influenza A(H1N1)v vaccines authorised via the core dossier procedure. Explanatory note on scientific considerations regarding the licensing of pandemic A(H1N1)v vaccines. 24 September 2009 [consultado 15 de octubre 2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/60825909en.pdf>
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Plan de farmacovigilancia de las vacunas pandémicas. [consultado 15 de octubre 2009]. Disponible en: http://www.agemed.es/profHumana/farmacovigilancia/docs/planVacunasPandemicas_gripeA_H1N1.pdf

17. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barre syndrome with influenza vaccine and influenza-like illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol.* 2009;169:382-8.
18. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Novel H1N1 Vaccination Planning Q&A. [consultado 21 agosto 2009]. Disponible en <http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/statelocal/qa.htm>
19. Organización Mundial de la Salud. Vacunas contra la nueva gripe por A(H1N1). [consultado 21 agosto 2009]. Disponible en http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/vaccine_preparedness/es/index.html
20. Ministerio de Sanidad y Política Social. Información importante sobre la gripe A (H1N1) [consultado 21 ago 2009]. Disponible en <http://www.msc.es/servCiudadanos/alertas/preguntasFrecuentes.htm#enlaceac>
21. Agencia Española de Medicamentos. Ministerio de Sanidad y Política Social. Informes sobre sospechas de reacciones adversas notificadas al sistema español de farmacovigilancia humana. [consultado 15 dic 2009] Disponible en http://www.aemps.es/profHumana/farmacovigilancia/infoReAdver_SEFV-H/home.htm
22. European Medicines Agency. Pandemic Pharmacovigilance Weekly Update. [consultado 15 dic 2009] Disponible en <http://www.emea.europa.eu/influenza/updates.html>
23. European Medicines agency. European Medicines agency advises of risk of fever in young children following vaccination with Pandemrix. [consultado 15 dic 2009] Disponible en <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/78039109en.pdf>.
24. Clark TW, Pareek M, Hoschler K, Dillon H, Nicholson KG, Groth N, et al. Trials of influenza A(H1N1) 2009 monovalent MF59-adjuvanted vaccine- Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2009; 361 Sep 10
25. Greenberg M E, Laj M H, Hartel G F, Wichems C H, Gittleson C, Bennet J, et al. Response after one dose of a monovalent influenza A(H1N1) 2009 Vaccine. Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2009; 361 Sep 10
26. Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl Med* 2009; 361 Sep 10
27. Garcia-Garcia L, Valdespino-Gómez JL, Lazcano-Ponce E, Jiménez-Corona A, Higuera-Iglesias A, Cruz-Hervert P, et al. Partial protection of seasonal trivalent inactivated vaccine against novel pandemic influenza A/h1n1 2009: case-control study in Mexico City. *BMJ*2009; 339: b3928 doi: 10.1136/bmj.b3928.
28. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones de la OMS con respecto a las vacunas contra la gripe por A (H1N1). Gripe pandémica (H1N1) 2009 (Nota informativa núm. 2). [consultado 21 agosto 2009]. Disponible en http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090713/es/
29. Centers for Disease Control and Prevention Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep.* 2009; 58(RR-10):1-8.
30. Nicoll A et al. The scientific basis for offering seasonal influenza immunisation to risk groups in Europe. *Eurosurveillance.* 2008 Oct 23; 13(43). pii:19018. . [consultado 28 agosto 2009]. Disponible en <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19018>
31. Katz J, Hancock K, Veguilla V, Zhong W, Lu XH, Sun H, et al. Cross-Reactive Antibody Response to a Novel Influenza A (H1N1) Virus After Vaccination with Seasonal Influenza Vaccine. *MMWR Weekly* 2009; 58: 521-4. [consultado 1 septiembre 2009]. Disponible en <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5819a1.htm>
32. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Debalini MG, Rivetti A, Demicheli V. Relation of study quality, concordance, take home message, funding, and impact in studies of influenza vaccines: systematic review. *BMJ.* 2009; 338:b354.
33. Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systematics Reviews.* 2008. Issue 2; CD004879.
34. Ministerio de Sanidad y Consumo. Información importante sobre la gripe A (H1N1) [consultado 21 dic 2009]. Disponible en <http://www.msps.es/servCiudadanos/alertas/preguntasFrecuentes.htm#enlacegb>

Capítulo 6. Tratamiento con medicamentos antivirales

6.1. ¿Qué tratamientos farmacológicos se han mostrado eficaces para combatir la gripe pandémica A (H1N1)?

Opciones terapéuticas frente al virus de la gripe pandémica A (H1N1)

Una de las estrategias terapéuticas que se han propuesto para el control de la pandemia por el virus de la gripe A (H1N1) 2009 es la utilización de medicamentos antivirales (1). El virus de la gripe pandémica es resistente a los adamantanos (amantadina y rimantadina), por lo que estos fármacos no están recomendados (2,3). En caso de estar indicado el tratamiento con antivirales se usarán los inhibidores de la neuraminidasa (IN): oseltamivir (O) y zanamivir (Z). Se ha estudiado el efecto de estos fármacos para la gripe estacional, no habiéndose publicado hasta la fecha ningún ensayo clínico sobre su utilidad en la gripe pandémica.

a) O (Tamiflu®). Se administra por vía oral y está indicado para la profilaxis estacional, profilaxis postexposición y el tratamiento de la gripe en niños mayores de un año (4). Hay una presentación en suspensión oral (12 mg/ml) y cápsulas de 30, 45 y 75 mg. El MSPS, del mismo modo que en otros países, ha aceptado el uso de O de emergencia para la profilaxis y el tratamiento de la gripe pandémica en niños menores de un año (5,6), ya que se considera que su beneficio puede superar los riesgos. El 30 de octubre de 2009 la FDA publicó una modificación de la autorización de uso de emergencia del Tamiflu® que incluye la dosificación en relación al peso recomendada para los lactantes menores de un año. El documento original incluía dosificación basada en los meses de edad para estos niños. Los pediatras deben conocer que existen pocos datos sobre la seguridad de este fármaco en menores de un año y, especialmente, en menores de tres meses. Esta dosificación no se recomienda para los prematuros, ya que por el momento no existe información suficiente para poder determinar la dosificación específica para ellos (7).

En niños pequeños se puede utilizar el jarabe y, si no se dispone de él, se puede preparar a partir de los comprimidos como explica un documento del Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS) (8).

b) Z (Relenza®). Se administra por vía inhalada mediante dispositivo Diskhaler, como polvo seco. Cada inhalación aporta 5 mg del producto. Está indicado para la profilaxis estacional, profilaxis postexposición y el tratamiento de la gripe en niños mayores de cinco años (9).

El 23 de octubre de 2009 la FDA autorizó el uso de emergencia, durante un año, del inhibidor de la neuraminidasa Peramivir IV para el tratamiento de niños y adultos con sospecha de gripe o gripe confirmada, que no responden al tratamiento oral o inhalado, o que precisan que la medicación se administre por vía intravenosa (10).

Utilización de antivirales para la prevención (tablas 1 y 2)

El uso de estos fármacos se ha estudiado en la gripe estacional, no existiendo ensayos clínicos realizados en gripe pandémica. Las recomendaciones sobre su uso en esta última se han extrapolado, por tanto, de los resultados obtenidos para la gripe estacional.

Se pueden utilizar tras estar en contacto (quimioprofilaxis postexposición) o cuando hay virus circulante (quimioprofilaxis estacional) (2).

La quimioprofilaxis postexposición se administra en las primeras 48 horas después de un contacto cercano con un caso confirmado o con sospecha clínica de infección por el virus A (H1N1) 2009, durante diez días. Se considera que el periodo infeccioso de las personas infectadas por el virus de la gripe pandémica es similar al observado en los estudios de la gripe estacional, en la que la transmisión puede ocurrir desde el día antes de que se manifiesten los síntomas hasta siete días después de que se enfermen, aunque los niños, especialmente los más pequeños, pueden contagiar durante periodos más largos.

En la quimioprofilaxis previa a la exposición, se deben administrar los medicamentos antivirales durante el periodo previsto de exposición y continuarse hasta diez días después. Según la ficha técnica el O se puede administrar durante seis semanas y el Z durante 28 días.

Utilización de antivirales en el tratamiento (tablas 3 y 4)

Se recomienda en el caso de gripe confirmada o sospecha clínica, antes de las 48 horas del inicio de los síntomas. Se puede usar O en todas las edades o Z en mayores de cinco años, durante cinco días.

Los efectos adversos son:

O: se presentan en un 5-10% de los pacientes y consisten en general en náuseas, vómitos y cefaleas. También se han descrito comportamientos extraños en niños que lo recibían (alucinaciones, delirio, comportamiento anormal) (11-13) que, aunque los estudios realizados al

respecto muestran resultados contradictorios, podrían explicarse por un aumento del paso de O y su metabolito activo al cerebro en presencia de inflamación (14,15).

Z: son poco frecuentes y consisten en broncoespasmo y síntomas alérgicos. Debido a la escasa experiencia, se ha de considerar cuidadosamente su uso en pacientes con asma grave o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pues pueden producir broncoespasmo.

Presentación y posología: ver tablas 1,2,3 y 4.(7,16,17)

En cuanto a la utilización durante el embarazo y lactancia, no parece asociarse con efectos secundarios en el feto (18). La utilización en las embarazadas se debe individualizar ya que son un grupo de riesgo al igual que en la gripe estacional. El O y el Z se consideran medicaciones en categoría C durante el embarazo, lo que quiere decir que no se han realizado estudios clínicos para valorar la seguridad en embarazadas (19). La Agencia Europea del Medicamento (EMA) autoriza la utilización de ambos durante el embarazo. En el documento del MSPS recomiendan utilizar O, ya que el Z se considera de segunda elección por su baja absorción y menor efecto sistémico. Su utilización durante la lactancia no contraindica la misma (20). En el documento del Servicio Nacional de Salud (NHS) del Reino Unido, en las madres lactantes se recomienda O, aunque si está tomando Z, no recomiendan cambiarlo (6).

6.2. ¿Previenen los antivirales la enfermedad si se administran de forma profiláctica?

En agosto de 2009 (21) se publicó una revisión sistemática (RS), que amplía otra realizada por la Colaboración Cochrane en 2007 (22) y que aporta información de calidad sobre la profilaxis y el tratamiento de la gripe estacional en niños. En cuanto a la profilaxis, la RS incluye únicamente tres ensayos clínicos aleatorios (ECA) sobre profilaxis postexposición en niños convivientes con un caso índice. El criterio de inclusión en los tres fue que un conviviente tuviera un síndrome gripal cuando existía confirmación de la transmisión del virus de la gripe en su área geográfica de residencia.

En uno de los tres estudios se excluyeron los niños con inmunodeficiencias, en otro los asmáticos y en el tercero los niños con inmunodeficiencias y los que tenían enfermedades renales, hepáticas y cardíacas con repercusión clínica.

El tratamiento profiláctico utilizado fue, en dos estudios, Z (10 mg inhalado, durante 10 días) y en un estudio O: 30 mg (niños de 1-3 años), 45 mg (niños de 4-5 años) o 60 mg (niños de 6-12 años), una vez al día durante 10 días.

Un tratamiento profiláctico de 10 días de duración con Z u O se asoció con una disminución del 8% del riesgo de desarrollar una gripe confirmada en los convivientes de un caso índice que presentaba síndrome gripal. Es decir, para prevenir un caso de gripe sintomática confirmada en un niño conviviente es necesario tratar a 13 niños (NNT: 13; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 9-20). Esta eficacia podría mejorar en el caso de la gripe pandémica en la que, en teoría, la tasa de ataque entre los convivientes sería mayor (23).

En cuanto a la quimioprofilaxis preexposición, solo debe usarse en circunstancias muy concretas y después de consultar con las autoridades médicas o de salud pública de la localidad. En una RS sobre la eficacia de su utilización en adultos durante periodos prolongados (más de cuatro semanas) se encuentran diversas limitaciones metodológicas en los estudios incluidos (24).

Ciertas personas que corren un riesgo ocupacional continuo y que también tienen un riesgo elevado de complicaciones por la gripe (es decir, personal de atención médica, trabajadores de salud pública o personal de emergencia que trabajan en comunidades donde haya brotes de gripe) deben seguir las directrices sobre el uso del equipo de protección personal adecuado o pedir una reasignación temporal (2).

La guía NICE tiene un informe acerca de la prevención (25) en la se cita que la utilización de IN en ambas situaciones, pre y postexposición, tiene una evidencia limitada.

6.3. ¿Acortan los antivirales la duración de la enfermedad?

En la RS citada previamente (21) se presentan cuatro ECA sobre tratamiento de la gripe estacional en niños: dos con O y dos con Z. Tres ensayos se realizaron con niños sanos y uno con niños asmáticos.

Tres de los cuatro estudios utilizaron criterios clínicos para la selección de pacientes, las pruebas de confirmación se realizaron con posterioridad y se efectuó un análisis *post hoc* con estos niños. El cuarto utilizó una prueba de detección rápida para la selección de pacientes.

El tratamiento se inició antes de las 48 h del comienzo de los síntomas (fiebre > 37,8 °C, coriza, tos) en tres de ellos y antes de 36 h en el cuarto. En cuanto a la edad de los pacientes, en un estudio con O fue de uno a 12 años y en otros dos (uno con O y otro con Z) fue de cinco a 12 años.

Dosis utilizadas: Z: 10mg inhalado dos veces al día durante 5 días. O: 2mg/Kg (dosis máxima 100 mg) dos veces al día durante 5 días.

Los efectos del tratamiento considerados son:

- Sobre el tiempo de resolución de los síntomas de la enfermedad y vuelta a la actividad normal: el tratamiento con O y Z disminuyó la mediana de la duración de los síntomas entre 0,5-1,5 días. Dos de los estudios informaron sobre la evolución natural sin tratamiento de la enfermedad. La resolución de la enfermedad se producía en el 75% de los niños a los 8,7 días (90% a los 14,2 días) mientras que la mejoría de todos los síntomas se producía en el 75% de los pacientes a los 7,3 días (90% a los 13 días).
- Sobre la disminución de la tos y la fiebre: en dos estudios se valoró la duración de la fiebre; un estudio con O mostró una reducción de un día en la mediana de duración de la fiebre; un estudio con Z mostró una reducción de medio día en la mediana de duración de la fiebre.
-

6.4. ¿Disminuyen los antivirales las complicaciones?

Efectos del tratamiento en la gripe estacional:

- Sobre la gravedad del asma: en un estudio con niños asmáticos, el tratamiento con O no redujo el número de reagudizaciones asmáticas en niños con gripe confirmada, aunque se identificó una pequeña mejoría en el FEV1 entre el primer y sexto día, en comparación con el grupo control. Un estudio con Z en niños con patología pulmonar crónica no redujo el número de reagudizaciones asmáticas.
- Sobre el uso de antibióticos: un estudio con O demostró una disminución del 10% en niños con gripe confirmada, mientras que un estudio con Z no lo disminuyó.
- Sobre la otitis media: dos estudios, uno con O y otro con Z no demostraron diferencias en la incidencia de otitis media (niños de 5 a 12 años). Un tercer estudio realizado en niños de uno a 12

años no encontró diferencia en el subgrupo de niños mayores de seis años, pero sí una disminución del 31% al 15% en los niños menores de esta edad.

- Sobre la necesidad de hospitalización: no existe información suficiente, ni en niños ni en adultos, obtenida a partir de ECA sobre pacientes sanos o de riesgo, para poder responder a esta pregunta. El informe de la OMS cita varios estudios observacionales en relación a las complicaciones que quedan sin respuesta a partir de las RS publicadas. Se debe recordar que estos estudios no están recogidos en las RS porque se consideran de poco valor en relación con los ECA para responder a preguntas sobre tratamiento, por su mayor probabilidad de incurrir en sesgos. Otro detalle a tener en cuenta es que varios de estos estudios con efectos positivos de O están relacionados con la casa comercial que lo fabrica, lo que aumenta la posibilidad de sesgo (26).

Piedra et al, en un estudio observacional (27) sobre la efectividad de los IN en niños de riesgo para prevenir las complicaciones de la gripe estacional, concluyen que reduce el número de complicaciones y de hospitalizaciones por todas las causas. Sus resultados deben tomarse con mucha precaución por varios motivos: no se realizó ningún tipo de comprobación en las historias clínicas de los pacientes; los dos grupos de tratamiento y control fueron diferentes en casi todas sus características basales; la variable de resultado que aparece repetidamente como significativa (enfermedad respiratoria diferente de neumonía diagnosticada en el mes posterior al diagnóstico de gripe) es una variable compuesta que incluye más de 25 diagnósticos diferentes, apareciendo con frecuencia entre ellos la rinitis alérgica o la faringitis. Aunque se trataba pacientes pertenecientes a grupos de riesgo, la frecuencia de complicaciones fue muy baja y los resultados del análisis multivariante no mostraron diferencias entre ambos grupos en el desarrollo de neumonía o de ingresos secundarios a neumonía.

En una RS reciente, la utilización de IN tanto en adultos tanto sanos como de riesgo redujo la duración de los síntomas. Sin embargo, es escasa la información disponible acerca del efecto del tratamiento sobre la incidencia de complicaciones (28).

6.5. ¿Disminuyen los antivirales la mortalidad?

Existe información insuficiente, tanto en niños como en adultos, a partir de ECA sobre sujetos sanos o de riesgo (21,28) para contestar esta pregunta. El informe de la OMS cita un estudio observacional en el que

se estudió la evolución de 512 pacientes ingresados con gripe. De los 185 niños (<15 años) estudiados, ninguno recibió antivirales y ninguno falleció (29).

6.6. En pacientes con formas graves de gripe pandémica ¿disminuyen los antivirales la mortalidad?

En la actualidad existe información insuficiente a partir de ECA para responder esta pregunta. Los clínicos indican el tratamiento en base a que la replicación viral puede contribuir a la gravedad de la enfermedad. En una guía reciente (30) las recomendaciones acerca de la utilización de los IN en los casos graves de gripe se basan en la experiencia en el tratamiento con O de la gripe H5N1 aviar. En un estudio se describe una mayor replicación viral en los que mueren, por lo que la utilización de un medicamento que disminuyese dicha replicación podría ser útil para disminuir la gravedad de la enfermedad (31). En otro estudio, dos pacientes con infección por virus gripal A (H5N1) que desarrollaron resistencias a los IN murieron. En ellos la carga viral en los frotis faríngeos fue mayor que en otros seis pacientes que sobrevivieron y que no desarrollaron resistencias (32).

La eficacia de la utilización de los IN en pacientes adultos hospitalizados que llevan más de 48 horas con síntomas se basa en estudios observacionales limitados (29).

6.7. ¿Hay que utilizar antivirales en los niños con neumonía asociada a infección por virus de la gripe que no requiere ingreso?

En la actualidad no hay evidencias a partir de ECA que permitan responder a esta pregunta. Por otra parte es difícil, en la práctica clínica habitual, realizar el diagnóstico de certeza de gripe y diferenciar entre neumonía viral primaria y neumonía bacteriana como complicación.

En el caso de la pandemia actual, un estudio de serie de casos de Méjico ha descrito 18 pacientes con una progresión rápida a neumonía asociada a infección por virus de la gripe A (H1N1), no encontrándose infección bacteriana asociada (33). Sin embargo, en el análisis de la mortalidad pediátrica durante epidemias previas por virus de gripe estacional, se ha descrito la presencia de coinfección bacteriana, especialmente por *S aureus* (34).

El manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el niño debe basarse en criterios de edad y gravedad, en función de los cuales se recomienda el tratamiento antibiótico empírico apropiado para los agentes etiológicos causantes (35).

En las recomendaciones actuales del MSPS (36), el tratamiento de los pacientes adultos con neumonía por virus de la gripe pandémica que no requieren hospitalización incluye IN y antibioterapia que ofrezca una cobertura adecuada frente a *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*. Actualmente no hay recomendaciones específicas del MSPS para la población infantil.

6.8. ¿Cuál es la incidencia de resistencias a estos fármacos?

La cepa más frecuente en la temporada 2008-2009 fue una variante del H1N1 conocida como A/Brisbane. Esta cepa ha sufrido una mutación espontánea que ha causado resistencia a O. Para el Z se citan resistencias en el 2,3% de las cepas aisladas en un estudio australiano (37).

El nuevo virus pandémico A (H1N1), de momento, es sensible a O y Z. Sin embargo, ya han aparecido resistencias a O. Las primeras se produjeron en Dinamarca, Japón (en personas que estaban tomando el medicamento como profilaxis) y Hong Kong. Éste último caso apareció en una mujer que no había tomado el medicamento (38). El 6 de agosto de 2009 los CDC detectaron dos cepas resistentes a O en dos pacientes inmunocomprometidos de Seattle (Washington) que estaban tomando la medicación (39).

El desarrollo de resistencias parece ser independiente de la prevalencia del uso de antivirales y no altera las características clínicas de la gripe (virulencia, grupos de riesgo) (40,41).

Actualización de resistencias: el CDC en su informe de la semana 45 (que finalizó el 14 de noviembre de 2009) informó de que el 0,8 % de las muestras de virus pandémico A (H1N1) recibidas desde el 1 de septiembre son resistentes a O, 0% a Z y 99,5 % a los adamantanos (42). En Europa, el informe de la semana 44 del ECDC informó de que todas las muestras de virus pandémico recogidas desde el inicio de la temporada actual han sido sensibles a O y Z (43). Todos los virus resistentes a O presentan la misma mutación H275Y, según informa la OMS (44).

6.9. ¿Se han de administrar antivirales a todos los pacientes o sólo a los incluidos en grupos de riesgo?

a) Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud:

En un informe con fecha del 21 de mayo de 2009 (45), la OMS recomendó tratamiento con IN en la gripe pandémica para prevenir la evolución a enfermedad grave y muerte en los pacientes con enfermedades crónicas, embarazadas y en pacientes con infecciones respiratorias de vías bajas o neumonías.

A primeros de agosto se publican dos RS que revisan las evidencias acerca de la utilidad de los IN tanto en niños (21) como en adultos (28) en las que se concluye que los IN acortan la duración de la enfermedad (algo más en los grupos de riesgo) sin que exista evidencia de que prevengan las complicaciones ni disminuyan la mortalidad.

El 20 de agosto de 2009, la OMS publicó las nuevas directrices (46) para el tratamiento farmacológico de la gripe pandémica y por otros virus gripales. En cuanto a la utilización de antivirales en niños declara que la publicación de las RS mencionadas (21,28) ha suscitado algunas dudas con respecto a su administración. A pesar de ello, en los grupos de elevado riesgo de complicaciones, incluyendo los niños menores de cinco años y los neonatos, la OMS recomienda el tratamiento con IN desde el inicio de los síntomas gripales. Respecto a la profilaxis postexposición la OMS, en una nota informativa (número 12) del 25 de septiembre, no recomienda que los antivirales se utilicen con fines profilácticos debido al riesgo elevado de que surjan resistencias (47).

b) Recomendaciones para la profilaxis y el tratamiento del MSPS:

El subcomité de vigilancia, en su Plan Nacional de Preparación y Respuesta, ante una pandemia de gripe del 28 de julio de 2009, en el documento “Actuaciones ante la detección de casos de infección por nuevo virus de la gripe A (H1N1)”, hizo las siguientes recomendaciones respecto a la profilaxis y tratamiento con antivirales (3):

- “Aunque al comienzo de la pandemia se recomendó el uso de antivirales profilácticos como medida de contención, en la situación actual “debe limitarse la profilaxis con antivirales y reservar estos fármacos para el tratamiento de los pacientes”.
- “En general, únicamente se administrará tratamiento con antivirales a los casos que requieran hospitalización o a los que tengan un riesgo más elevado de sufrir complicaciones por gripe (ver grupos de riesgo más adelante)”.

- “En cualquier caso, la administración de antivirales es un acto terapéutico individual que debe ir asociado al correspondiente juicio clínico y valoración del riesgo”.

Los grupos de población de alto riesgo de complicaciones por gripe, aprobados por la Comisión de Salud Pública el 6 de agosto de 2009, incluyen (3):

- Mujeres embarazadas
- Enfermedades cardiovasculares crónicas (excluyendo la hipertensión)
- Enfermedades respiratorias crónicas (incluyendo displasia bronco-pulmonar, fibrosis quística y asma moderada-grave persistente)
- Diabetes mellitus tipo I y tipo II con tratamiento farmacológico
- Insuficiencia renal moderada-grave
- Hemoglobinopatías y anemias moderadas-graves
- Asplenia
- Enfermedad hepática crónica avanzada
- Enfermedades neuromusculares graves
- Pacientes con inmunosupresión
- Obesidad mórbida (índice de masa corporal igual o superior a 40)
- Niños y adolescentes menores de 18 años, que reciben tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico, por la posibilidad de síndrome de Reye.

Respecto a los niños, la definición de grupo de riesgo no es igual para todos los organismos con guías de actuación frente a la pandemia (OMS, CDC, ECDC) lo que demuestra la gran incertidumbre que existe respecto a la gravedad, pronóstico, factores de riesgo y eficacia del tratamiento con IN.

Conclusiones:

- Los IN están autorizados en el tratamiento y prevención de las infecciones por virus de la gripe. En la actual pandemia gripal, el virus de la gripe A (H1N1) es sensible a los IN.

- La utilización de los IN en niños y adolescentes acorta la duración de la enfermedad entre 0,5 y 1,5 días. No hay evidencia en el momento actual de que disminuya la incidencia de complicaciones, hospitalizaciones o muerte, tanto en la gripe estacional como pandémica. La profilaxis postexposición reduce el riesgo de infección en un 8% (NNT: 13).
- Durante el otoño, tras el comienzo de la escolarización, los niños pequeños experimentan numerosos procesos febriles que cursan con síntomas respiratorios similares a la gripe. A diferencia de un adulto o un niño mayor, en los que la clínica puede ser más definida, no se podrá diferenciar, en base a la clínica, si se trata de una infección por gripe pandémica o por otros virus.
- En estudios de aislamiento del virus realizados en niños con síntomas gripales, tan solo en 30-39% se aisló virus de la gripe (48). Recientemente en Argentina, el 80% de los virus aislados en menores de cinco años correspondían a virus respiratorio sincitial. En los mayores de esta edad esta situación cambiaba, detectándose un mayor aislamiento de virus gripales (49).
- Un problema que se plantea especialmente en niños pequeños con episodios febriles de repetición es que, al basarse el diagnóstico en la clínica (sobre todo a nivel ambulatorio), la definición de si se trata de un caso de gripe pandémica y la decisión de si se trata de un paciente de riesgo a quien convendría administrar antivirales, queda a criterio del médico. Esto podría conducir a que, en la práctica, se administrasen antivirales ante un proceso no gripal y en cambio, en otro proceso que sí fuera gripe, no se administrasen. En la actualidad no hay estudios que contemplen esta eventualidad, y describan su eficacia y la ausencia de efectos adversos.
- Con los conocimientos actuales la utilización de antivirales debe restringirse a los casos graves y a los pacientes de los grupos de riesgo del MSPS y siempre haciendo una valoración individual de a quiénes y cuándo.
- Considerando las dudas sobre la relación coste-beneficio (o la importancia clínica de su efecto) del tratamiento con IN, su prescripción generalizada en población de riesgo puede aumentar de forma importante su uso, a diferencia de una indicación restringida a casos graves. Por ello debe valorarse de forma individualizada en cada caso la verosimilitud del diagnóstico (a ser posible en casos confirmados), el nivel de riesgo de la enfermedad de base y el grado de afectación del paciente.

Cuadro resumen

Evidencias (en la gripe estacional):

- En niños con gripe estacional, la administración de IN al comienzo de la enfermedad acorta la duración de los síntomas entre 0,5 y 1,5 días (nivel de evidencia 1a)
- En niños asmáticos con gripe estacional, la utilización de O no fue eficaz en la prevención de las crisis asmáticas (nivel de evidencia 1a)
- En niños con gripe estacional, la administración de IN podría tener algún efecto en la disminución de la prescripción de antibióticos (nivel de evidencia 1b-)
- En niños con gripe estacional, no hay información suficiente acerca de que la administración de IN reduzca el riesgo de hospitalización (nivel de evidencia 4)
- En niños con gripe estacional, no hay información suficiente acerca de que la administración de IN reduzca la mortalidad
- La profilaxis postexposición con IN tiene una eficacia limitada en la prevención de la gripe estacional en niños (NNT = 13) (nivel de evidencia 1a)
- En el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad que no precisa ingreso no se recomienda la utilización de IN (Grado de recomendación D; nivel de evidencia 5)

Recomendaciones (en la gripe pandémica):

- No se recomienda el uso general de IN en pacientes con gripe pandémica. (Grado de recomendación D; nivel de evidencia 5)
- En niños pertenecientes a grupos de riesgo de complicaciones de la gripe podrían recomendarse, de forma individualizada, los IN para la profilaxis postexposición comenzando en las primeras 48 horas tras el contacto (Grado de recomendación D; nivel de evidencia 5)
- En niños pertenecientes a grupos de riesgo de complicaciones de la gripe, podrían utilizarse los IN para el tratamiento, valorando individualmente en cada caso la verosimilitud del diagnóstico (a ser posible casos confirmados), la enfermedad de base y el grado de afectación del paciente, comenzando el tratamiento en las primeras 48 horas del inicio de la sintomatología (Grado de recomendación D; nivel de evidencia 5)
- En los menores de un año se puede utilizar el O para el tratamiento y profilaxis postexposición de la gripe pandémica (Grado de recomendación C; nivel de evidencia 4)
- Durante el embarazo y la lactancia se pueden utilizar los IN para el tratamiento y prevención de la gripe pandémica (Grado de recomendación C; nivel de evidencia 4)

**Tabla 1. Antivirales para la profilaxis postexposición de la gripe A (H1N1)
Dosis recomendadas por la guía IDSA (IDSA guidelines for seasonal influenza)**

Oseltamivir (Tamiflu®)		
Niños ≥ 12 meses	< 15 kg	30 mg (dosis única diaria) durante 10 días
	16-23 kg	45 mg (dosis única diaria) durante 10 días
	24-40 kg	60 mg (dosis única diaria) durante 10 días
	> 40 kg	75 mg (dosis única diaria) durante 10 días
Niños < 3 meses*	No recomendado excepto en situación crítica por falta de datos	
Niños 3-5 meses*	20 mg (dosis única diaria) durante 10 días	
Niños 6-11 meses*	25 mg (dosis única diaria) durante 10 días	
Zanamivir (Relenza®)		
Niños > 5 años	2 inhalaciones de 5 mg (10 mg en total) una vez al día durante 10 días	

* Cantidades aproximadas (Ver Tabla 2); IDSA: Infectious Diseases Society of America

Tabla 2. Dosis recomendada por la FDA de la solución oral de Tamiflu® para la profilaxis en niños menores de 1 año

Edad	Dosificación recomendada para 10 días de profilaxis (basada en el peso)††
De 3 meses a 12 meses	3mg/kg/dosis; una dosis diaria
Menores de 3 meses	Dada la poca información, no usar excepto en situaciones críticas

††Se recomienda la dosificación en relación al peso. Si no se conoce el peso se puede usar la dosificación por edad para niños a término menores de 1 año (3-5 meses = 20 mg (1,6 ml) una vez al día; 6-11 meses = 25 mg (2 ml) una vez al día).

**Tabla 3. Antivirales para el tratamiento de la gripe A (H1N1)
Dosis recomendadas por el MSPS. Nota informativa de AEMPS (08/05/2009)**

Oseltamivir (Tamiflu®)		
Niños ≥ 12 meses	< 15 kg	30 mg, dos dosis al día, durante 5 días
	16-23 kg	45 mg, dos dosis al día, durante 5 días
	24-40 kg	60 mg, dos dosis al día, durante 5 días
	> 40 kg	75 mg, dos dosis al día, durante 5 días
Niños < 3 meses*	12 mg, dos dosis al día, durante 5 días	
Niños 3-5 meses*	20 mg , dos dosis al día, durante 5 días	
Niños 6-11 meses*	25 mg , dos dosis al día, durante 5 días	
Zanamivir (Relenza®)		
Niños > 5 años	2 inhalaciones de 5 mg (10 mg en total) , dos dosis al día, durante 5 días	

* Cantidades aproximadas. Ver Tabla 4

MSPS: Ministerio de Sanidad y Política Social; AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Tabla 4. Dosis recomendada de la solución oral de Oseltamivir para el tratamiento en niños menores de un año

Edad	Dosificación recomendada para 5 días de tratamiento (basada en el peso)†
Menos de 12 meses	3mg/kg/dosis; dos dosis diarias ††

†Se recomienda la dosificación en relación al peso. Si no se conoce el peso se puede usar la dosificación por edad para niños a término menores de 1 año (nacimiento-2 meses = 12 mg (1 ml) dos veces al día; 3-5 meses = 20 mg (1,6 ml) dos veces al día; 6-11 meses = 25 mg (2 ml) dos veces al día).

†† El Ministerio de Sanidad y Política Social recomienda 2-3mg/kg/dosis.

Bibliografía

- 1.- World Health Organization. Antiviral drugs and pandemic (H1N1) 2009. 6 October 2009 (originally posted on 21 May 2009). Global Alert Response (GAR) [consultado 20 nov 2009]. Disponible en http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/swineflu_faq_antivirals/en/index.html
- 2.- Centers for Diseases Control and Prevention. Antiviral medication dosing recommendations for treatment or chemoprophylaxis of novel influenza A (H1N1) infection. [consultado 2 sep 2009]. Disponible en <http://www.cdc.gov/h1n1flu/espanol/recomendaciones.htm>
- 3.- Ministerio de Sanidad y Política Social. Actuaciones ante la detección de casos de infección por nuevo virus de la gripe A (H1N1). Subcomité Vigilancia. Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una pandemia de gripe. 28 de julio de 2009 [consultado 26 ago 2009]. Disponible en http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/ActuacionesanteDeteccionCasos_AH1N1_090728.pdf
- 4.- Agencia Europea del Medicamento. Oseltamivir, ficha técnica para profesionales sanitarios [consultado 2 sep 2009]. Disponible en <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/emea-combined-h402es.pdf>
- 5.- Centers for Disease Control and Prevention. Emergency use authorization of Tamiflu (oseltamivir) 4 de agosto 2009 [consultado 26 ago 2009]. Disponible en <http://www.cdc.gov/h1n1flu/eua/tamiflu.htm>
- 6.- Department of health. Pandemic influenza. Recommendations on the use of antiviral medicines for pregnant women, women who are breastfeeding and children under the age of one year. 5 June 2009 [consultado 20 ago 2009]. Disponible en http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_100361
- 7.- FDA US Food and Drug Administration. Emergency use of tamiflu in infants less than 1 year of age. October 2009 [consultado 18 nov 2009] Disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm183870.htm>
- 8.- Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa para profesionales sanitarios 08/05/2009. Uso de oseltamivir y zanamivir en niños de cualquier edad, en mujeres gestantes y mujeres en periodo de lactancia y en personas con problemas de deglución [consultado 19 ago 2009]. Disponible en http://www.agemed.es/actividad/documentos/notasPrensa/notaOseltamivir-Zanamivir_2.htm y en <http://www.pap.es/documentos/Articulos/PDF/1050.pdf>
- 9.- Ministerio de Sanidad y Política Social. Zanamivir, ficha técnica para profesionales sanitarios [consultado 2 de sep 2009]. Disponible en <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62712&formato=pdf&formulario=FICHAS>
- 10.- Food and Drug Administration. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Safety Information. Peramivir IV [consultado 27 nov 2009]. Disponible en

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm187814.htm>

- 11.- Yorifuji T, Suzuki E, and Tsudab T. Oseltamivir and Abnormal Behaviors. True or Not? *Epidemiology*. 2009;20:619-21.
- 12.- Wallensten A, Oliver I, Lewis D, Harrison S. Compliance and side effects of prophylactic oseltamivir treatment in a school of south west England. *Euro Surveill*. 2009;14(30) [consultado 25 ago 2009]. Disponible en <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V14N30/art19285.pdf>
- 13.- Kitching A, Roche A, Balasegaram S, Heathcock R, Maguire H. Oseltamivir adherence and side effects among children in three London Schools affected by influenza A(H1N1)v, may 2009- an internet-based cross-sectional survey. *Euro Surveill*. 2009;14(30) [consultado 25 ago 2009]. Disponible en <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V14N30/art19287.pdf>
- 14.- Oshima S, Nemoto E, Kuramochi M, Saitoh Y, Kobayashi D. Penetration of oseltamivir and its active metabolite into the brain after lipopolysaccharide-induced inflammation in mice. *J Pharm Pharmacol*. 2009;61:1397-400.
- 15.- Hoffmann G, Funk C, Fowler S, Otteneder MB, Breidenbach A, Rayner CR, et al. Nonclinical pharmacokinetics of oseltamivir and oseltamivir carboxylate in the central nervous system. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:4753-61.
- 16.- Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Seasonal influenza in adults and children. Diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guideline of the infectious diseases society of America. IDSA guidelines. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48:103-32. [consultado 20 ago 2009]. Disponible en <http://www.journals.uchicago.edu/doi/pdf/10.1086/598513>
- 17.- Ministerio de Sanidad y Política Social. Actuaciones ante la detección de casos de infección por nuevo virus de la gripe A (H1N1) [consultado 31 ago 2009]. Disponible en http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/ActuacionesanteDeteccionCasos_AH1N1_090728.pdf
- 18.- Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-bournissen F, Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ*. 2009;181:55-8.
- 19.- Centers for Diseases Control and Prevention. Questions & Answers: Antiviral Drugs, 2009-2010 Flu Season. November 17, 2009 4:00 PM ET [consultado 20 nov 2009]. Disponible en <http://www.cdc.gov/h1n1flu/antiviral.htm>
- 20- Ministerio de Sanidad y Política Social. Prevención y tratamiento de la infección por el nuevo virus de la gripe A (H1N1) en la mujer embarazada con especial atención al medio laboral y sanitario. Septiembre 2009 [consultado 18 nov 2009] Disponible en: <http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/gripeA/guiasProtocolosInf/profSanit.htm>
- 21.- Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Harnden A, Mant D. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3172.

- 22.- Matheson NJ, Harnden A, Perera R. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD002744 [consultado 27 nov 2009]. Disponible en:
<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD002744/frame.html>
- 23.- World Health Organization. Assessing the severity of an influenza pandemic (11 mayo 2009). Global Alert Response (GAR) [consultado 20 ago 2009]. Disponible en:
http://www.who.int/csr/disease/swineflu/assess/disease_swineflu_assess_20090511/en/index.html
- 24.-Khazeni N, Bravata DM, Loti JC, Uyeki TM, Stave CD, Gould MK. Safety and efficacy of extended-duration antiviral chemoprophylaxis against pandemic and seasonal influenza. *Ann Intern Med.* 2009 151(7) [Epub ahead of print] [consultado 19 ago 2009]. Disponible en
<http://www.annals.org/cgi/content/full/0000605-200910060-00143v1>
- 25.- Nacional Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Oseltamivir, amantadine (review) and zanamivir for the prophylaxis of influenza. NICE technology appraisal guidance 158. September 2008 [consultado 26 ago 2009]. Disponible en <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA158Guidance.pdf>
- 26.- Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ.* 2003;326:1167-70.
- 27.- Piedra PA, Schulman KL, Blumentals WA. Effects of oseltamivir on influenza-related complications in children with chronic medical conditions. *Pediatrics.* 2009;124:170-8.
- 28.- Burch J, Corbett M, Stock Ch, Nicholson K, Elliot AJ, Duffy S, et al. Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:537-45.
- 29.- McGeer A, Green KA, Plevneshi A, Shigayeva A, Siddiqi N, Raboud J, et al; Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalisation in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1568-75.
- 30.- Cheng AC, Dwyer DE, Kotsimbos AT, Starr M, Korman TM, BATTERY JP, Jenkins CR, Krause VL, Johnson PD; Australasian Society for Infectious Diseases and the Thoracic Society of Australia and New Zealand. Summary of the Australasian Society for Infectious Diseases and the Thoracic Society of Australia and New Zealand guidelines: treatment and prevention of H1N1 influenza 09 (human swine influenza) with antiviral agents. *Med J Aust.* 2009 Aug 3;191:142-5.
- 31.- de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, Hien VM, Smith GJ, Chau TN, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med.* 2006;12:1203-7.
- 32.- de Jong MD, Tran TT, Truong HK, Vo MH, Smith GJ, Nguyen VC, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med.* 2005;353:2667-72.
- 33.- Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez 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.
- 34.- Finelli L, Fiore A, Dhara R, Brammer L, Shay DK, Kamimoto L, et al. Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of *Staphylococcus aureus* coinfection. *Pediatrics.* 2008;122: 805-11.

- 35.- Hernández Merino A, Guerra García F. Neumonía (v.2/2008). Guía_ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea] [actualizado el 11/09/2008; consultado el 20/11/2009]. Disponible en http://infodoctor.org/gipi/guia_abe/
- 36.- Ministerio de Sanidad y Política Social. Guía del manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto durante la pandemia por el Nuevo virus influenza A (H1N1). Septiembre 2009. [consultado 18 nov 2009] Disponible en <http://www.msp.es/profesionales/saludPublica/gripeA/guiasProtocolosInf/pdf/neumonia.pdf>
- 37.- Hurt AC, Holien JK, Parker M, Kelso A, Barr IG. Zanamivir-Resistant Influenza Viruses with a Novel Neuraminidase Mutation. J Virol. doi:10.1128/JVI.01200-09. [consultado 5 sep 2009]. Disponible en <http://jvi.asm.org/cgi/content/abstract/JVI.01200-09v1>
- 38.- World Health Organization. Drug Resistance Expected in H1N1 Pandemic [consultado 5 sep 2009]. Disponible en http://www.natap.org/2009/newsUpdates/070909_04.htm
- 39.- Centers for Diseases Control and Prevention. Oseltamivir-Resistant Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection in Two Immunosuppressed Patients --- Seattle, Washington, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(32):893-6. Disponible en <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0814a1.htm>
- 40.- European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC INTERIM GUIDANCE. Public health use of influenza antivirals during influenza pandemics [consultado 5 sep 2009]. Disponible en http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=377
- 41.- Moscona A. Global transmission of Oseltamivir-resistant influenza. N Engl J Med. 2009; 360:953-6 . [consultado 2 sep 2009]. Disponible en <http://content.nejm.org/cgi/reprint/360/10/953.pdf>
- 42.- Centres for Disease Control and Prevention. 2009-2010 Influenza Season Week 45 ending November 14, 2009. Disponible en <http://www.cdc.gov/flu/weekly/>
- 43.- European Centre for Disease Prevention and Control. SURVEILLANCE REPORT. Weekly influenza surveillance overview. 6 November 2009. Disponible en http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/091106_EISN_Weekly_Influenza_Surveillance_Overview.pdf
- 44.- Organización Mundial de la Salud. El uso de antivíricos y el riesgo de farmacorresistencia. Gripe por virus (H1N1) 2009 pandémico; nota informativa No. 12. 25 de septiembre de 2009. Disponible en http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_antiviral_use_20090925/es/index.html
- 45.- World Health Organization. Clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus: initial guidance. Mayo 2009 [consultado 20 ago 2009]. Disponible en http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_managementH1N1_21_May_2009.pdf
- 46.- World Health Organization. WHO Guidelines for Pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. 20 agosto 2009. (H1N9 2009. Nota informativa num.8) [consultado 14 ago 2009]. Disponible en http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf

47.- Organización Mundial de la Salud. El uso de antiviricos y el riesgo de farmacorresistencia. Gripe por virus (H1N1) 2009 pandémico; nota informativa nº.12. [consultado 18 nov 2009] Disponible en http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_antiviral_use_20090925/es/index.html

48.- Zambon M, Hays J, Webster A, Newman R, Keene O. Diagnosis of influenza in the community: relationship of clinical diagnosis to confirmed virological, serologic, or molecular detection of influenza. Arch Intern Med. 2001;161: 2116-22. [consultado 5 sep 2009]. Disponible en <http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/161/17/2116>

49.-Ministerio de Salud de Argentina. Informe de situación. Influenza pandémica (H1N1) 5-08-2009 [consultado 28 ago 2009]. Disponible en http://www.msal.gov.ar/archivos/INFORME%20INFLUENZA%20 PANDÉMICA%20_H1N1_%2005-08-2009.pdf

Anexo 1 . Niveles de evidencia y grado de recomendación (CEBM 2009)

Tabla sobre aspectos metodológicos del documento sobre la gripe pandémica (H1N1) 2009: niveles de evidencia y grado de las recomendaciones					
Grado de la recomendación	Nivel de evidencia	Tratamiento, prevención, etiología y complicaciones	Pronóstico	Diagnóstico	Análisis económico y análisis de decisiones
A	1a	RS de ECAs (con homogeneidad*)	RS (con homogeneidad*) de estudios de cohortes; CDR† validadas en diferentes poblaciones	RS (con homogeneidad*) de estudios de diagnóstico de nivel 1; CDR† con estudios 1b de diferentes centros clínicos	RS (con homogeneidad*) de estudios económicos de nivel 1
	1b	Un ECA (con intervalo de confianza estrecho†)	Un estudio de cohortes con seguimiento >80%; CDR† validada en una sola población	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica**, con unos buenos†† estándares de referencia; o CDR probadas en un solo centro clínico	Análisis basados en los costes clínicos o en sus alternativas; RS de la evidencia; e inclusión de análisis de sensibilidad de múltiples vías
	1c	Todos o ninguno§	Series de casos (todos o ninguno)	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico	Análisis en términos absolutos de riesgos y beneficios clínicos: claramente tan buenas o mejores, pero más baratas, claramente tan malas o peores pero más caras
B	2a	RS (con homogeneidad*) de estudios de cohortes	RS (con homogeneidad*) de estudios de cohortes retrospectivos o de ECAs con grupos control no tratados	RS (con homogeneidad*) de estudios de diagnóstico de nivel >2	RS (con homogeneidad*) de estudios económicos de nivel >2
	2b	Un estudio de cohortes (incluyendo ECA de baja calidad; p.ej. seguimiento <80%)	Estudio de cohortes retrospectivo o seguimiento de controles no tratados en un ECA; derivación de una CDR† o CDR validada solo en una muestra aislada§§§	Estudios exploratorios** de cohortes con buenos†† estándares de referencia; CDR† tras derivación, o validada solo en una muestra aislada§§§ o en bases de datos	Análisis basados en costes clínicos o en sus alternativas; revisiones sistemáticas con evidencia limitada; estudios individuales; e inclusión de análisis de sensibilidad de múltiples vías
	2c	Investigación de resultados en salud; estudios ecológicos	Investigación de resultados en salud		Auditoría de resultados en salud
	3a	RS (con homogeneidad*) de estudios de casos-contrroles		RS (con homogeneidad*) de estudios 3b y mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3b y mejores
	3b	Un estudio de casos-contrroles		Estudio no consecutivo; o en el que el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio	Análisis sin medidas de coste precisas pero incluyendo un análisis de sensibilidad que incorpora variaciones clínicamente sensibles en las variables importantes
C	4	Series de casos (y estudios de cohortes y de casos-contrroles de baja calidad §§)	Series de casos (y estudios de cohortes de pronóstico, de baja calidad****)	Estudios de casos-contrroles con estándares de referencia de poca calidad o no independientes	Análisis que no incluye análisis de la sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en investigación juiciosa ni en los principios fundamentales	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en investigación juiciosa ni en los principios fundamentales	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en investigación juiciosa ni en los principios fundamentales	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basada en la teoría económica o en los principios fundamentales

Tabla basada en: Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (Marzo 2009)

RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado

Notas

Los usuarios pueden añadir un signo menos (-) para marcar el nivel de lo que falla para poder dar una respuesta concluyente porque:

BIEN se trata de un resultado aislado con un intervalo de confianza amplio

O una revisión sistemática con heterogeneidad importante.

Esta evidencia no será concluyente, y por tanto solo genera un grado D de recomendación.

*	Por homogeneidad se entiende una RS libre de variaciones preocupantes o importantes (heterogeneidad) en las direcciones y grados de los resultados entre los estudios individuales. No todas las RS con heterogeneidad estadísticamente significativa tienen porqué ser preocupantes, y no toda heterogeneidad preocupante ha de ser estadísticamente significativa. Como se señala arriba, los estudios que presentan heterogeneidad importante deben ser etiquetados con un (-) al final de su nivel adjudicado.
†	Regla de decisión clínica (son algoritmos o sistemas de puntuación que dan lugar a una estimación del pronóstico o a una categoría diagnóstica)
‡	Ver la nota de arriba como ayuda de como entender, clasificar y usar ensayos u otros estudios con intervalos de confianza amplios.
§	Se da cuando todos los pacientes fallecieron antes de que el tratamiento estuviera disponible, pero ahora algunos sobreviven con él; o cuando algunos paciente murieron antes de que el tratamiento estuviera disponible, pero ahora ninguno muere con él.
§§	Por estudio de cohortes de baja calidad, se entiende el que no define claramente los grupos de comparación y/o no mide la exposición y el resultado de la misma (preferentemente cegada) manera objetiva tanto en individuos expuestos como en no expuestos y/o no identifica o controla adecuadamente los factores de confusión conocidos y/o no lleva a cabo un seguimiento suficientemente largo y completo de los pacientes. Por estudio de casos-contróles de baja calidad se entiende el que no define claramente los grupos de comparación y/o no mide la exposición y el resultado de la misma (preferentemente cegada) manera objetiva tanto en casos como en controles y/o no identifica o controla adecuadamente los factores de confusión conocidos.
§§§	La validación de una muestra aislada se consigue recogiendo toda la información junta, y dividiéndola después artificialmente en muestra de "derivación" y de "validación".
††	Los buenos estándares de referencia son independientes de la prueba y se aplican con cegamiento o de modo objetivo a todos los pacientes. Los estándares de referencia de baja calidad se aplican de cualquier modo, pero también independientemente de la prueba. El uso de un estándar de referencia no independiente (donde la prueba o test está incluida en la "referencia", o donde el hecho de realizar la prueba afecta a la referencia) implica un nivel 4 del estudio.
**	Los estudios de validación evalúan la calidad de una prueba diagnóstica específica, basándose en evidencia anterior. Un estudio exploratorio recoge información y rastrean los datos (p.ej. utilizando un análisis de regresión) para determinar qué factores son "significativos".
***	Por estudios de cohortes de pronóstico de baja calidad se entiende aquél cuya muestra está sesgada a favor de los pacientes que ya tienen el resultado que se desea medir, o que la medida del resultado se consiguió en <80% de los pacientes del estudio, o aquel en el que no hay corrección de los factores de confusión.

Grados de recomendación

- A** estudios de nivel 1 sistemáticamente
- B** estudios de nivel 2 o 3 sistemáticamente o extrapolaciones de estudios de nivel 1
- C** estudios de nivel 4 o extrapolaciones de estudios de nivel 2 o 3
- D** nivel 5 de evidencia o estudios de cualquier nivel no coherentes o no concluyentes

Se consideran "extrapolaciones" cuando los datos se utilizan en una situación que potencialmente tiene diferencias clínicas importantes con respecto a la situación del estudio original.

Anexo 2. Acrónimos y abreviaturas

AAP	American Academy of Pediatrics
AEP	Asociación Española de Pediatría
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
AGEMED	Agencia Española del Medicamento
CASP	Critical Appraisal Skills Programme
CDC	Center for Disease and Control
CEBM	Center for Evidence Based Medicine
CP	Cociente de probabilidad
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EMA	European Medicines Agency
ETI	Enfermedad tipo influenza
FEV1	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de Práctica Clínica
GT-PBE	Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia
IC	Intervalo de confianza
IN	Inhibidores de la neuraminidasa
IRA	Infección respiratoria aguda
MSPS	Ministerio de Sanidad y Política Social
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NNT	Número necesario a tratar
O	Oseltamivir
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PCR	Reacción en cadena de polimerasa
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
RT-PCR	Reacción en cadena de polimerasa a tiempo real
SAGE	Strategic Advisory Group of Experts
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
VAERS	Vaccine Adverse Event Reporting System
Z	Zanamivir

Anexo 3. Glosario terminológico

Aleatorización: Procedimiento por el que la selección de una muestra o la asignación a un tratamiento u otro, o a placebo, se hace por mecanismos de azar.

CASP: Programa de habilidades en lectura crítica creado por el Institute of Health Sciences de Oxford para ayudar a adquirir habilidades en la búsqueda de información y en lectura crítica de la literatura científica en salud. En España existe una red (CASPe) que forma parte de una red internacional.

Cochrane Library: Base de datos sobre efectividad producida por la Colaboración Cochrane, compuesta, entre otras, por las revisiones sistemáticas originales de esta organización.

Cociente de probabilidad (Likelihood ratio): Probabilidad de un resultado en los enfermos dividido por la probabilidad de ese mismo resultado en no enfermos. El CP indica en qué medida el resultado del test apoya la presencia de enfermedad (cociente de probabilidad mayor de 1) o su ausencia (cociente de probabilidad menor de 1).

Efectividad (Clinical effectiveness): Resultado de una intervención diagnóstica, preventiva o terapéutica cuando se aplica en la práctica habitual, en condiciones no experimentales.

Eficacia (Efficacy): Resultado de una intervención diagnóstica, preventiva o terapéutica cuando se aplica en condiciones experimentales y/o controladas, por ejemplo, en un ensayo clínico.

ECDC: Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades. Es un organismo de la Unión Europea, fundado en 2005, para reforzar la protección ante las enfermedades infecciosas en Europa. Su sede está en Estocolmo, Suecia.

Ensayo clínico: Estudio experimental para valorar la eficacia y seguridad de un tratamiento o intervención.

Ensayo clínico aleatorizado (Randomized controlled trial): Tipo de ensayo clínico en el que los sujetos son asignados de forma aleatoria, por medio del azar, a dos grupos: uno (grupo experimental) recibe el tratamiento que se está probando y el otro (grupo de comparación o control) recibe un tratamiento alternativo. Los dos grupos son seguidos para observar cualquier diferencia en los resultados. Así se evalúa la eficacia del tratamiento.

Estadísticamente significativo: En un estudio, si la probabilidad de que las diferencias en el efecto encontradas al comparar dos grupos es menor de un nivel de significación previamente definido, se dice que las diferencias son estadísticamente significativas; esto es, que es muy poco probable que las diferencias observadas entre tratamientos o grupos comparados se deban al azar. Normalmente suele utilizarse un nivel de significación del 5%, y suele presentarse como $p < 0,05$. No obstante, debe tenerse en cuenta que una diferencia entre tratamientos puede ser estadísticamente significativa pero que ello no siempre implica que la diferencia encontrada sea «clínicamente significativa» o relevante.

Estrategia de búsqueda: Traducción de la pregunta clínica al lenguaje documental (o controlado), es decir, identificar los términos específicos y combinarlos adecuadamente.

Estudio antes-después: Estudio en el que el mismo grupo de personas es evaluado antes y después de una intervención o tratamiento.

Estudio ciego: Un estudio en el que alguno de los implicados en el mismo no conoce qué persona está recibiendo uno u otro tratamiento o placebo. La ocultación del tratamiento se usa para prevenir que los resultados de una investigación resulten «influidos» por el efecto placebo o por el sesgo del observador. Para valorar correctamente el cegamiento es necesario conocer quién en el estudio ha sido cegado (pacientes, investigadores, profesionales sanitarios, adjudicadores de resultados y/o estadísticos).

Estudio de casos y controles: Es un estudio epidemiológico observacional, en el que los sujetos son seleccionados en función de que tengan (casos) o no tengan (control) una determinada enfermedad, o en general un determinado efecto. Una vez seleccionados los individuos en cada grupo, se investiga si

estuvieron expuestos o no a una característica de interés y se compara la proporción de expuestos en el grupo de casos frente a la del grupo de controles.

Estudio de cohorte: Consiste en el seguimiento de una o más cohortes de individuos que presenta diferentes grados de exposición a un factor de riesgo en quienes se mide la aparición de la enfermedad o condición en estudio.

Evidencia: Pruebas. Medicina basada en la evidencia: medicina basada en pruebas científicas.

Factor de confusión: Es una variable que distorsiona la medida de la asociación entre otras dos variables a estudio. El resultado de la presencia de una variable de confusión puede ser la observación de un efecto donde en realidad no existe o la exageración de una asociación real (confusión positiva) o, por el contrario, la atenuación de una asociación real e incluso una inversión del sentido de una asociación real (confusión negativa).

Factor de riesgo: Es toda circunstancia que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad.

Guía de práctica clínica: Conjunto de instrucciones, directrices, afirmaciones o recomendaciones, desarrolladas de forma sistemática, cuyo propósito es ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones, sobre la modalidad de asistencia sanitaria apropiada para unas circunstancias clínicas específicas.

Incidencia: Es el número de casos nuevos de una enfermedad que se desarrollan en una población durante un período de tiempo determinado. Nos indica la probabilidad de que un individuo, libre de enfermedad, la desarrolle en un período determinado.

Intervalo de confianza: Es el intervalo en el que se encuentra la verdadera magnitud del efecto (nunca conocida exactamente) con un grado prefijado de seguridad o confianza. A menudo se habla de «intervalo de confianza al 95%» (o «límites de confianza al 95%»). Quiere decir que dentro de ese intervalo se encontraría el verdadero valor en el 95% los casos.

Metanálisis: Es una técnica estadística que permite integrar los resultados de diferentes estudios (estudios de test diagnósticos, ensayos clínicos, estudios de cohorte, etc.) en un único estimador, dando más peso a los resultados de los estudios más grandes.

Morbilidad: Enfermedad ocasionada.

NICE: Institución que forma parte del NHS (National Health Service británico). Su papel es proveer a médicos, pacientes y al público en general de la mejor evidencia disponible, fundamentalmente en forma de guías clínicas.

NNT/NNH: Es una medida de la eficacia de un tratamiento. Es el número de personas que se necesitaría tratar («*number needed to treat*», [NNT]) con un tratamiento específico para producir, o evitar, un evento adicional. Del mismo modo se define número necesario para perjudicar o «*number needed to harm*» (NNH) para evaluar efectos indeseables.

Odds Ratio: Es una medida de la eficacia de un tratamiento. Si es igual a 1, el efecto del tratamiento no es distinto del efecto del control. Si el OR es mayor (o menor) que 1, el efecto del tratamiento es mayor (o menor) que el del control. Nótese que el efecto que se está midiendo puede ser adverso (p.ej. muerte, discapacidad) o deseable (p.ej. dejar de fumar).

Placebo: Es una sustancia o intervención inerte que se utiliza como control en la investigación clínica. Sirve para descartar las curaciones debidas a causas desconocidas que no serían atribuibles a la terapia que se investiga.

Potencia estadística: Es la capacidad de un test para detectar diferencias de una magnitud determinada como estadísticamente significativas entre los grupos comparados.

Prevalencia: Es la proporción de individuos de una población que presentan una enfermedad o una característica en un momento, o período de tiempo determinado. Nos indica la probabilidad de que un individuo de una determinada población tenga una enfermedad en un momento o período de tiempo determinado.

Probabilidad post prueba: Es la probabilidad de que el paciente tenga la enfermedad (o condición) una vez realizado el test o prueba diagnóstica.

Probabilidad pre prueba: Es la probabilidad de que el paciente tenga la enfermedad (o condición) antes de realizar el test o prueba diagnóstica.

Revisión sistemática: Es una revisión en la que la evidencia sobre un tema ha sido sistemáticamente identificada, evaluada y resumida de acuerdo a unos criterios predeterminados. Puede incluir o no el metanálisis.

Revisión Cochrane: Revisión sistemática realizada según la metodología de la Colaboración Cochrane y publicada en la Biblioteca Cochrane.

Riesgo relativo: El cociente entre la tasa de eventos en el grupo tratamiento y control. Su valor sigue la misma interpretación que la OR.

Serie clínica: También denominada serie de casos, es un tipo de estudio donde se describe la experiencia con un grupo de pacientes con un diagnóstico similar, sin grupo de comparación.

Sesgo: Es un error que aparece en los resultados de un estudio debido a factores que dependen de la recolección, análisis, interpretación, publicación o revisión de los datos, y que pueden conducir a conclusiones que son sistemáticamente diferentes de la verdad o incorrectas acerca de los objetivos de una investigación.

SIGN: Agencia escocesa multidisciplinaria que elabora guías de práctica clínica basadas en la evidencia así como documentos metodológicos sobre el diseño de las mismas.

VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System): Sistema de declaración de efectos adversos vacunales. Programa de cooperación en cuanto a la seguridad de las vacunas, del CDC y de la FDA. Es un programa de vigilancia de la seguridad tras la autorización y comercialización de las vacunas.

Los términos relacionados con aspectos metodológicos se basan el glosario de CASPe (programa de habilidades en lectura crítica en España), en <http://www.redcaspe.org/herramientas/ggeneral.htm>