

**Objectives:** The primary objective of this report is to establish a group of recommendations which may serve as a generic framework for the prevention, diagnosis and treatment of the pandemic influenza in children and adolescents. The final targets of the report are paediatricians and also general/family doctors and nurses who look after children and adolescents.

**Keywords:** Human Influenza; Influenza A Virus, H1N1 Subtype; Practice Guideline; Epidemiology; Diagnosis; Vaccination; Prevention and control; Drug therapy.

## Anexo 1. Miembros pertenecientes al Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia (GT-PBE) Asociación Española de Pediatría (AEP)

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

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

María Aparicio Rodrigo, pediatra. Centro de Salud “Entrevías”, Área 11. (Madrid)

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

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

Ma 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)

Ma 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)

## 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 Control and Prevention
CEBM	Center for Evidence Based Medicine
CHMP	Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMEA
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

## Aspectos metodológicos del informe de la gripe pandémica A (H1N1) 2009

Este informe está realizado según un protocolo estructurado siguiendo la metodología propuesta por la Medicina Basada en la Evidencia (MBE). La MBE es un proceso constituido por cuatro pasos<sup>1</sup>:

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

## Búsqueda bibliográfica

### Fuentes de información primarias:

**Organizaciones clave:** Organización Mundial de la Salud (OMS, <http://www.who.int/en/>), Centers for Diseases Control and Prevention (CDC; <http://www.cdc.gov/>), European

Tabla 1 Niveles de evidencia y grado de recomendación (CEBM 2009)<sup>3</sup>

Grado de la recomendación	Nivel de evidencia	Tratamiento, prevención, etiología y complicaciones	Tabla 1 Niveles Pronóstico	Diagnóstico	Análisis económico y análisis de decisiones
A	1a	RS de ECAs (con homogeneidad*)	RS (con homogeneidad*) de estudios de cohortes; CDR <sup>†</sup> validadas en diferentes poblaciones	RS (con homogeneidad*) de estudios de diagnóstico de nivel 1; CDR <sup>†</sup> con estudios 1b de diferentes centros clínicos	RS (con homogeneidad*) de estudios económicos de nivel 1
	1b	Un ECA (con intervalo de confianza estrecho <sup>±</sup> )	Un estudio de cohortes con seguimiento >80%; CDR <sup>†</sup> validada en una sola población	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica**, con unos buenos <sup>††</sup> 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 <sup>§</sup>	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 <sup>†</sup> o CDR validada solo en una muestra aislada <sup>§§§</sup>	Estudios exploratorios** de cohortes con buenos <sup>††</sup> estándares de referencia; CDR <sup>†</sup> tras derivación, o validada solo en una muestra aislada <sup>§§§</sup> 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		Auditoria de resultados en salud
	3a	RS (con homogeneidad*) de estudios de casos-controles		RS (con homogeneidad*) de estudios 3b y mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3b y mejores

Tabla 1 (continuación)

Grado de la recomendación	Nivel de evidencia	Tratamiento, prevención, etiología y complicaciones	Tabla 1 Niveles Pronóstico	Diagnóstico	Análisis económico y análisis de decisiones
	3b	Un estudio de casos-controles		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-controles de baja calidad <sup>§§</sup> )	Series de casos (y estudios de cohortes de pronóstico, de baja calidad <sup>***</sup> )	Estudios de casos-controles 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

RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado. 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 por qué 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.

<sup>†</sup>Regla de decisión clínica (son algoritmos o sistemas de puntuación que dan lugar a una estimación del pronóstico o a una categoría diagnóstica)

<sup>+</sup>Ver la nota de arriba como ayuda de como entender, clasificar y usar ensayos u otros estudios con intervalos de confianza amplios.

<sup>§</sup>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.

<sup>§§</sup>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-controles 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.

<sup>§§§</sup>La validación de una muestra aislada se consigue recogiendo toda la información junta, y dividiéndola después artificialmente en muestra de "derivación" y de "validación".

<sup>††</sup>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.

<sup>\*\*</sup>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".

<sup>\*\*\*</sup>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.

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 (EMA; (<http://www.emea.europa.eu/>); Agencia Española del Medicamento (AGEMED; <http://www.agemed.es/>). **Ministerios de Salud:** Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS; <http://www.msc.es>); Ministerios de Salud de Argentina (<http://www.msal.gov.ar/hm/site/default.asp>), Chile (<http://www.minsal.cl/>); y Brasil (<http://portal.saude.gov.br/saude/>). **Revistas clave:** Eurosurveillance (<http://www.ecdc.europa.eu/>), Mortality and Morbidity Weekly Report (<http://www.cdc.gov/mmwr/>), New England Journal of Medicine (<http://h1n1.nejm.org/?source=rthome>)

Fuentes de información secundarias:

**Internacionales:** CENTRAL y MEDLINE. Descriptores: “influenza, human”, “influenza a virus, H1N1 subtype” y los apropiados en cada apartado: epidemiología (“mortality”, “epidemiology”, “incidence”), 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”). **Nacionales:** Base de datos de INDICE MÉDICO ESPAÑOL y MEDES

Fuentes de información terciarias:

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>).

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/>).

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/>).

## 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 los listados de verificación de calidad metodológica del programa CASP en su versión adaptada al español<sup>2</sup>.

**Tabla 2** Grados de recomendación (CEBM 2009)<sup>3</sup>

<b>A:</b> estudios de nivel 1 sistemáticamente
<b>B:</b> estudios de nivel 2 o 3 sistemáticamente o extrapolaciones de estudios de nivel 1
<b>C:</b> estudios de nivel 4 o extrapolaciones de estudios de nivel 2 o 3
<b>D:</b> 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.

## Establecimiento de los niveles de evidencia y grados de recomendación

Se ha utilizado la clasificación del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (CEBM)<sup>3</sup>. 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 (tablas 1 y 2).

## 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>.

doi: 10.1016/j.anpedi.2009.11.003

## Preguntas clínicas, niveles de evidencia y recomendaciones

A continuación se expone el listado de preguntas clínicas a responder. En la tabla 1 se presentan, bajo cada pregunta, las respuestas correspondientes acompañadas del nivel de evidencia en que se apoyan y de la formulación de recomendaciones cuando sea pertinente hacerlo (según la clasificación de niveles de evidencia y grados de recomendación del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford).

### Preguntas para responder

#### Magnitud y grupos de riesgo

1. ¿Cómo ha evolucionado la gripe pandémica desde la publicación de los primeros casos?