

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

- 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.
- 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>.
- 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

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

Tabla 1 Respuestas a las preguntas, niveles de evidencia y grado de recomendación

RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS	Nivel de evidencia	Bibliografía (corresponde a las citas de cada apartado)	Grado de recomendación
<b>1. MAGNITUD Y GRUPOS DE RIESGO</b>			
<b>1.1. ¿Cómo ha evolucionado la gripe pandémica desde la publicación de los primeros casos?</b> La gripe pandémica se está comportando como una enfermedad leve y de sintomatología similar a la gripe estacional	5	(3–10)	
<b>1.2. La sintomatología clínica de la gripe pandémica ¿difiere de la de la gripe estacional?</b> La sintomatología clínica de la gripe pandémica no difiere de la de la estacional	5	(3–10)	
<b>1.3. ¿Cuál es la distribución etaria de la gripe pandémica?</b> Dos terceras partes de los casos de gripe pandémica se dan en niños y adolescentes	5	(15)	
<b>1.4. La gripe pandémica, ¿es más grave que la gripe estacional?</b> Los datos actualmente disponibles sugieren que la mortalidad de la gripe pandémica es similar o inferior a la de la gripe estacional	5	(22–24)	
<b>1.5. La gripe pandémica, ¿es más grave en los estratos socioeconómicos más desfavorecidos?</b> La probabilidad de ingreso hospitalario y de fallecimiento es superior en personas pertenecientes a grupos de población socialmente desfavorecidos	5	(25–27)	
<b>1.6. ¿Qué virus de la gripe está produciendo las enfermedades tipo influenza?</b> 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)	
<b>2. DIAGNÓSTICO</b>			
<b>2.1. ¿Qué criterios clínicos debe cumplir un paciente para poder ser catalogado de gripe A (H1N1)?</b> 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 del paciente	2b	(1–13)	B
<b>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?</b> 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	(14–57)	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	2b	(14–57)	B

Tabla 1 (continuación)

RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS	Nivel de evidencia	Bibliografía (corresponde a las citas de cada apartado)	Grado de recomendación
identificación de subtipo viral, requerirá el empleo de otras pruebas, cuya indicación se valorará en función del interés epidemiológico o la gravedad del caso 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	(34,58–61)	B
<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?</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 se puede estimar su coste-efectividad	2b y 3b	(38,62–71)	C
<b>3. PREVENCIÓN</b>			
<b>3.1. ¿Qué medidas físicas han demostrado ser eficaces para prevenir la transmisión del virus de la gripe pandémica A (H1N1)?</b>			
Se recomienda cubrirse la nariz y la boca con un pañuelo al toser o estornudar, evitando tocarse los ojos, la nariz y la boca	2b	(6)	B
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	1b	(6)	A
<b>3.2. ¿Qué debe hacer un paciente que inicia síntomas de gripe?</b>			
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 después de iniciados los síntomas	5	(5)	D
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
<b>3.3. ¿Cuándo utilizar mascarillas para evitar la transmisión de la gripe pandémica A (H1N1)?</b>			
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
<b>3.4. En la gripe pandémica actual ¿es recomendable el cierre de colegios y guarderías?</b>			
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

Tabla 1 (continuación)

RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS	Nivel de evidencia	Bibliografía (corresponde a las citas de cada apartado)	Grado de recomendación
<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?</b>			
En madres que presentan la enfermedad, la lactancia materna debe mantenerse	5	(17)	D
La separación madre-recién nacido sólo parece justificada en caso de enfermedad grave de la madre que imposibilite el amamantamiento	5	(22)	D
<b>4. VACUNACION</b>			
<b>4.1. ¿Cuál es el estado actual del proceso de fabricación de la vacuna contra la gripe pandémica?</b>			
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)	
<b>4.2. ¿Se están realizando ya estudios de seguridad, inmunogenicidad y eficacia?</b>			
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)	
<b>4.3. ¿Quién debería recibir la vacuna de la gripe pandémica A (H1N1)?</b>			
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 la comunidad. El inicio de la vacunación pandémica en España se establecerá en todas las personas > 6 meses que padezcan enfermedades crónicas, así como en las embarazadas y los trabajadores sanitarios.	5	(8,15,16)	D
<b>4.4. La vacuna contra la gripe estacional ¿protege en algún grado contra la gripe pandémica?</b>			
No se espera que la vacuna frente a la gripe estacional proteja frente a la gripe pandémica. 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.	3b	(4,16,18)	C

Tabla 1 (continuación)

RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS	Nivel de evidencia	Bibliografía (corresponde a las citas de cada apartado)	Grado de recomendación
La vacuna estacional estará disponible antes que la vacuna frente a la gripe pandémica. No se prevén cambios en la estrategia vacunal frente a la gripe estacional.			
<b>4.5. Las vacunas frente a la gripe estacional ¿son eficaces en niños?</b>			
La eficacia (reducción del número de casos confirmado por el laboratorio) de las vacunas antigripales a virus vivos atenuados es 82% (IC95%: 71 a 89) y de las vacunas antigripales a virus inactivados es 59% (IC95%: 41 a 71). La efectividad (reducción de los casos sintomáticos tipo gripe en la práctica clínica) de las vacunas antigripales a virus vivos atenuados es 33% (IC95%: 28 a 38) y de las vacunas antigripales a virus inactivados es 36% (IC95%: 24 a 46). Estos datos son aplicables a niños > 2 años, pues en los menores de esta edad no se constata diferencias en la eficacia vacunal y no es posible constatar datos de efectividad. No posible encontrar datos suficientes para establecer conclusiones firmes sobre la vía de vacunación (intramuscular o intranasal) o número de dosis (una o dos). 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.	1a (-)	(20)	D
<b>5. TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES (IN)</b>			
<b>5.1. ¿Previenen los antivirales la enfermedad si se administran de forma profiláctica?</b>			
La profilaxis post exposición con IN tienen una eficacia limitada en la prevención de la gripe estacional en niños (NNT=13)	1a	(15,21)	
<b>5.2. ¿Acortan los antivirales la duración de la enfermedad?</b>			
En niños los IN acortan la duración de la gripe estacional entre 0,5 y 1,5 días	1a	(15)	
<b>5.3. ¿Disminuyen los antivirales las complicaciones?</b>			
Mortalidad: existe información insuficiente para contestar a esta pregunta			
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)	
Uso de antibióticos: un único estudio de oseltamivir disminuyó el uso de antibióticos	1b (-)	(15)	
Un estudio de zanamivir no disminuyó el uso de antibióticos	1b	(15)	
Otitis media: en niños mayores de 6 años los IN no disminuyeron la incidencia de otitis	1a	(15)	
Un estudio de oseltamivir demostró eficacia en niños < 6 años	1b	(15)	
Hospitalización: existe información insuficiente para contestar a esta pregunta en niños. En estudios en adultos los IN podrían disminuir las hospitalizaciones	4	(29)	
<b>5.4. ¿Cuál es la incidencia de resistencias a estos fármacos?</b>			
El nuevo virus de la gripe A(H1N1) de momento es sensible a los IN. Sin embargo ya han aparecido resistencias		(23-27)	

Tabla 1 (continuación)

RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS	Nivel de evidencia	Bibliografía (corresponde a las citas de cada apartado)	Grado de recomendación
<p><b>5.5. ¿Están indicados los IN para la profilaxis en la gripe pandémica en niños?</b> 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</p>	5	(2,7,29)	D
<p><b>5.6. ¿Están indicados los IN para el tratamiento de la gripe pandémica en niños?</b> No se recomienda el uso generalizado de IN en pacientes con gripe pandémica</p>	5	(2,7,29)	D
<p>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</p>	5	(2,7,29)	D

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. La gripe pandémica, ¿es más grave en los estratos socioeconómicos más desfavorecidos?
6. ¿Qué virus de la gripe está produciendo las enfermedades tipo influenza?

### Diagnóstico

7. ¿Qué criterios clínicos debe cumplir un paciente para poder ser catalogado de gripe pandémica A (H1N1)?
8. ¿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?
9. ¿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

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

### Vacunación

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

### Tratamiento con antivirales

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

doi: 10.1016/j.anpedi.2009.11.004

## Magnitud y grupos de riesgo

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

Los primeros casos de gripe pandémica se detectaron en Estados Unidos y México en abril de 2009<sup>1,2</sup>. En Europa