



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

e Informe técnico sobre la gripe pandémica A (H1N1) 2009 ☆, ☆ ☆

Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría*

Recibido el 27 de octubre de 2009; aceptado el 28 de octubre de 2009

Disponible en Internet el 21 de diciembre de 2009

Resumen

Introducción: Desde su aparición en abril de 2009, la gripe pandémica A (H1N1) es objeto de permanente atención por parte de las autoridades sanitarias nacionales e internacionales, así como de los medios de comunicación. Han transcurrido ya seis meses desde la publicación de los primeros casos y la temporada invernal ya ha concluido en el hemisferio sur. En la actualidad disponemos, por tanto, de un conocimiento bastante extenso sobre el comportamiento de la enfermedad, su gravedad y su forma de manifestarse en la población infantojuvenil.

La Asociación Española de Pediatría encargó a su Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia la elaboración de un informe técnico sobre la gripe pandémica. Este informe ha sido elaborado siguiendo la metodología de trabajo altamente estructurada propuesta por la llamada Medicina Basada en la Evidencia (MBE). Esta metodología requiere la formulación de preguntas clínicas, la realización de una revisión sistemática de la bibliografía en busca de trabajos de investigación que puedan responderlas, la lectura crítica de los mismos evaluando su calidad metodológica e importancia clínica y, finalmente, el establecimiento de unas recomendaciones basadas tanto en aquellos estudios considerados válidos e importantes como en el buen juicio clínico.

Alcance: El presente informe aborda todos los aspectos de la gripe pandémica considerados de interés: magnitud de la enfermedad, diagnóstico clínico y de laboratorio, medidas físicas de prevención, vacunación y tratamiento farmacológico.

La población diana del informe son todos los niños y adolescentes. Muchas de las consideraciones realizadas puede ser también aplicables a otros grupos de edad.

Objetivos: El objetivo principal de este informe es establecer un conjunto de recomendaciones que sirvan como marco genérico para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la gripe pandémica en niños y adolescentes. Los destinatarios finales del informe son pediatras y también médicos generales/de familia y enfermeras que atiendan a niños y adolescentes.

Palabras clave: Gripe humana; Virus de la gripe A; Subtipo H1N1; Guía de práctica clínica; Epidemiología; Diagnóstico; Vacunación; Prevención y control; Tratamiento farmacológico.

Technical report on the 2009 influenza A (H1N1) pandemic

Abstract

Introduction: Since its appearance in April 2009, the influenza A (H1N1) pandemic has been a subject of continued attention by national and international health authorities, as well as in the communication media. It has been six months since the first cases were published and the winter season has just ended in the southern hemisphere. Therefore, we now have quite extensive knowledge on the behaviour of the disease, its severity and the way it manifests itself in the child/adolescent population.

The Spanish Paediatric Association commissioned its Evidence Based Medicine Working Group to prepare a technical report on the influenza pandemic. This report has been prepared following the highly structured working methodology proposed by the so-called Evidence Based Medicine (EBM). This methodology requires formulating clinical questions, carrying out a systematic review of the literature looking for research works that could answer them, the critical reading of these, evaluating their methodology quality and clinical importance and finally, establishing recommendations based on those studies considered valid and important as well as on good clinical judgement.

Scope: The present report approaches all aspects of the influenza pandemic considered to be of interest: extent of the disease, clinical and laboratory diagnosis, physical prevention measures, vaccination and pharmacological treatment.

The target population of the report are children and adolescents. Many of the considerations made may also be applied to other age groups.

☆ AVALES: Informe promovido por la Asociación Española de Pediatría y avalado por la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria, Sociedad Española de Neumología Pediátrica, Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria y Sociedad Española de Urgencias Pediátricas

☆☆ En el Anexo 2 aparece el listado con los acrónimos y abreviaturas empleados en el texto.

* Los miembros pertenecientes al grupo de Pediatría Basada en la Evidencia (GT-PBE) Asociación Española de Pediatría (AEP) se detallan en el Anexo 1.

Correo electrónico: jcbunuel@gmail.com (J.C. Buñuel Álvarez)

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 pasos¹:

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)³

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 [†] 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		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 ^{§§})	Series de casos (y estudios de cohortes de pronóstico, de baja calidad ^{***})	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 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-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.

^{§§§}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.

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 español².

Tabla 2 Grados de recomendación (CEBM 2009)³

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.

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)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 (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?

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
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 como una enfermedad leve y de sintomatología similar a 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 estacional	5	(3–10)	
1.3. ¿Cuál es la distribución etaria de la gripe pandémica? 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 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. ¿Qué 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)	
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 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
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	(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
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 se puede estimar su coste-efectividad	2b y 3b	(38,62–71)	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 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
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 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
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

Tabla 1 (continuación)

RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS	Nivel de evidencia	Bibliografía (corresponde a las citas de cada apartado)	Grado de recomendación
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	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
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 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
4.4. La vacuna contra la gripe estacional ¿protege en algún grado contra la gripe pandémica?			
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.			
4.5. Las vacunas frente a la gripe estacional ¿son eficaces en niños?			
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
5. TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES (IN)			
5.1. ¿Previenen los antivirales la enfermedad si se administran de forma profiláctica?			
La profilaxis post exposición con IN tienen una eficacia limitada en la prevención de la gripe estacional en niños (NNT=13)	1a	(15,21)	
5.2. ¿Acortan los antivirales la duración de la enfermedad?			
En niños los IN acortan la duración de la gripe estacional entre 0,5 y 1,5 días	1a	(15)	
5.3. ¿Disminuyen los antivirales las complicaciones?			
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)	
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)	

Tabla 1 (continuación)

RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS	Nivel de evidencia	Bibliografía (corresponde a las citas de cada apartado)	Grado de recomendación
<p>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</p>	5	(2,7,29)	D
<p>5.6. ¿Están indicados los IN para el tratamiento de la gripe pandémica en niños? 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

- La sintomatología clínica de la gripe pandémica, ¿difiere de la de la gripe estacional?
- ¿Cuál es la distribución etaria de la gripe pandémica A (H1N1)?
- La gripe pandémica ¿es más grave que la gripe estacional?
- La gripe pandémica, ¿es más grave en los estratos socioeconómicos más desfavorecidos?
- ¿Qué virus de la gripe está produciendo las enfermedades tipo influenza?

Diagnóstico

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

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

Vacunación

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

Tratamiento con antivirales

- ¿Qué tratamientos farmacológicos se han mostrado eficaces para combatir la gripe pandémica A (H1N1)?
- ¿Previenen los antivirales la enfermedad si se administran de forma profiláctica?
- ¿Acortan los antivirales la duración de la enfermedad?
- ¿Disminuyen los antivirales las complicaciones?
- ¿Disminuyen los antivirales la mortalidad?
- ¿Cuál es la incidencia de resistencias a estos fármacos?
- ¿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^{1,2}. En Europa

comenzó a detectarse en personas que volvían de viajes a zonas en los que la epidemia había comenzado³⁻¹⁰. La Organización Mundial de la Salud (OMS) elevó el nivel de alerta de pandemia a la fase 6 el 11 de junio¹¹. Desde julio de 2009 la OMS modificó el método de recuento (no siendo 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 salud¹².

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. La gripe pandémica se está comportando, en la mayoría de pacientes, como una enfermedad leve y de sintomatología similar a la de la gripe estacional³⁻¹⁰. El periodo de incubación es de uno a siete días, con una mediana de tres días³. La mayoría de los afectados, como reconocía la propia directora de la OMS, “se recuperan completamente en el periodo de una semana, normalmente, sin requerir ningún tipo de tratamiento médico”¹³.

¿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, también a ancianos, hecho hasta ahora infrecuente en la pandémica. La explicación más plausible es que el virus pandémico A (H1N1) 2009 es similar al virus H1N1 que originó la pandemia de 1918. El virus de 1918 circuló por todo el planeta hasta 1957, en que desapareció para ser sustituido por otros tipos¹⁴. De este modo, es posible que gran parte de las personas nacidas antes de 1957 tuvieran contacto con el virus de 1918 y hayan desarrollado cierto grado de inmunidad cruzada para el virus pandémico de 2009.

La gripe pandémica no se distribuye uniformemente a lo largo de todo el espectro etario, aunque afecta principalmente a personas jóvenes³⁻¹⁰. Un 60% de los pacientes no hospitalizados son menores de 19 años (edad media 25 años)¹⁵. Un informe sobre 10.000 casos diagnosticados en Alemania confirma esta tendencia (edad mediana: 19 años)¹⁶, similar en Perú¹⁷.

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 años¹⁸⁻³². En el hemisferio sur el invierno ya ha concluido, Su experiencia puede ser de utilidad para los países del norte.

Países del hemisferio sur: datos del final del invierno

Los datos procedentes de Argentina, Chile, Brasil y Australia dibujan un comportamiento similar²²⁻²⁵. El porcentaje de casos declarados de ETI sobre el total de la población ha oscilado entre 2,2%²³ y 2,9%²². Los fallecimientos tienen lugar en edades medias de la vida, generalmente entre los 40 y los 50 años^{22,23,25}. Los niños pequeños son los que presentan mayores tasas de ingreso hospitalario por ETI^{22,23,25}, hecho por otra parte que también sucede en la gripe estacional²⁶. Sin embargo, es en este grupo de edad 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 superior²⁵. La presencia de factores de riesgo predisponentes para desarrollar formas graves de gripe se encuentra aproximadamente en la mitad de los casos que requieren hospitalización en UC y en fallecidos. 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 años²⁵.

Como resumen, se ha de resaltar la baja mortalidad de la gripe pandémica en los países monitorizados, que ha oscilado entre 0,48 y 1,4 casos por 100.000 habitantes²⁷.

Países del hemisferio norte

En Estados Unidos²⁸ 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) confirmadas por laboratorio. Los estados y territorios informan ahora a los (Centers for Disease Control and Prevention (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 fallecimientos²⁸. La nueva forma de registro ha supuesto un aumento de la comunicación del número de fallecidos. Desde el 30 de agosto y hasta el 17 de octubre se han registrado 2.416 muertes por neumonía y síndrome gripal. De estas, 411 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 fallecimientos por esta enfermedad sería de 1.004. De estos, 95 (9,5%) correspondieron a pacientes menores de 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 psicomotor²⁹). Los niños menores de cuatro años y los de edad comprendida entre cinco y 17 años son los que presentan mayor incidencia de ingreso respecto a otros grupos de edad adulta. En Canadá

se han registrado, hasta el 17 de octubre, 83 fallecimientos por gripe pandémica. De ellos, cuatro (4,8%) ocurrieron en menores de 16 años³⁰. En el Reino Unido, en la semana 41³¹ se constata un aumento de la incidencia de ETI desde 29,1 hasta 39,1 casos/100.000 habitantes, sobre todo niños en edad escolar y adultos jóvenes. En las pruebas de laboratorio practicadas que han resultado positivas, más del 98% lo han sido al virus A (H1N1) 2009. Se han registrado 119 fallecimientos, no describiéndose su distribución etaria.

En cuanto a las causas de fallecimiento, las series de casos refieren en su mayoría la neumonía grave y complicaciones derivadas de la misma y síndrome de distress respiratorio agudo^{33,34}.

En España, el Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS) en una nota informativa del 15 de octubre³⁵ comunicó que la tasa estimada de gripe clínica en atención primaria, en la semana del 11 al 17 de octubre, fue 101,22 casos/100.000 habitantes. Por tanto, en España se podrían haber producido en dicha semana 45.232 casos de gripe clínica. De los casos analizados, 93,7% fue positivo para virus de la gripe A (H1N1). La práctica totalidad de los casos cursan con un cuadro leve y responden a los tratamientos convencionales. Hasta el 22 de octubre se han producido 54 fallecimientos relacionados con la gripe A (H1N1). La tasa de letalidad desde la semana 27 es de 0,16 fallecidos/1.000 afectados de gripe A (H1N1). Durante la semana 41, la mayor tasa de incidencia ha tenido lugar en niños de edad comprendido entre 5 y 14 años, seguido por los menores de cinco años.

El MSPS publicó un estudio descriptivo de los casos fallecidos hasta el día 23 de septiembre³⁷. Excepto dos, todos los casos tenían al menos un factor de riesgo, y un 66% al menos dos. La mediana de edad fue 35,5 años. La distribución por grupos de edad se describe en la figura 1. Hasta el 24 de septiembre se registraron 303 ingresos³⁸, de los que 137 (45,2%) precisaron ingreso en UCI. Treinta y un casos (10,2%) eran pacientes de edad pediátrica de los que 14 (45,2%) ingresaron en UCI.

Los resultados de los diversos países sugieren que la gripe causada por el virus A (H1N1) es el más prevalente (por encima del 95% del total de detecciones) 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)^{22,25,28,35}. En la figura 2 se muestra la evolución de la gripe en España³⁶.

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

Las estadísticas de los países de ambos hemisferios ponen de manifiesto que las poblaciones indígenas son más vulnerables, presentando mayor incidencia de casos graves y fallecimientos²⁵⁻²⁷.

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

Se conocen una serie de características que pueden predisponer a desarrollar formas graves de gripe pandémica^{18-32,39-41}. Los grupos de riesgo actualmente definidos son similares a los establecidos para la gripe estacional. A medida que aumente el conocimiento sobre la enfermedad, estos grupos pueden sufrir modificaciones. Un amplio porcentaje de personas mayores de 65 años presenta títulos elevados de anticuerpos frente al subtipo H1N1 responsable de gripe pandémica⁴² por lo que estarían protegidos en parte contra la misma. En los casos mortales las enfermedades metabólicas, en concreto la obesidad mórbida, parecen jugar un papel más importante que en la gripe estacional⁴³. Las poblaciones indígenas, pertenecientes a estratos socioeconómicos desfavorecidos, son más vulnerables²⁷. Entre los niños fallecidos en Estados Unidos destaca la elevada incidencia de enfermedades neurológicas previas²⁹. En la tabla 1 figuran los grupos de riesgo establecidos por el MSPS⁴⁴. El European Centre for Disease Prevention and Control recomendó considerar a los niños menores de dos años como grupo de riesgo⁴⁵. Este hecho, sin embargo, parece basarse en la mayor incidencia de ingresos hospitalarios que se da en este grupo de edad. A pesar de ser el grupo etario que con mayor frecuencia ingresa en un

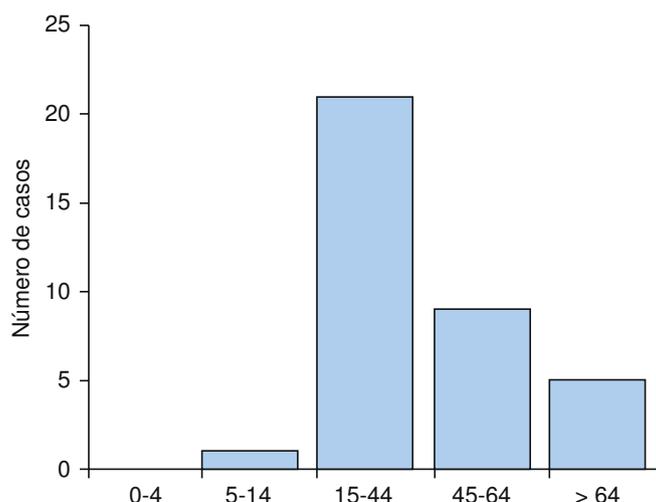


Figura 1 Mortalidad por gripe pandémica en España por grupos de edad. 24 de septiembre de 2009³⁷.

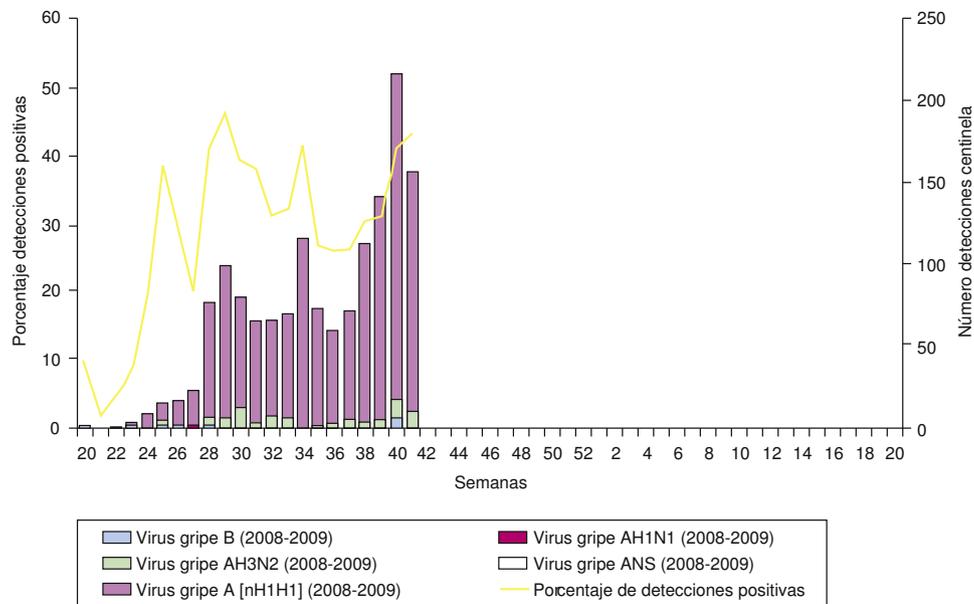


Figura 2 Tasa de detección viral (%) y número de detecciones virales centinela. Semanas 20–41/2009. España³⁶.

Tabla 1 Gripe pandémica: grupos de riesgo⁴²

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

centro hospitalario, su duración es en la mayoría de las ocasiones inferior a tres días, en contraste con otros grupos de edad²⁵.

En España, de 303 pacientes que fueron ingresados hasta el 24 de septiembre el 89,2% presentaba al menos un factor de riesgo³⁷. De 23 casos pediátricos de los que se dispone información, sólo cinco no presentaban ningún factor de riesgo (21,7%).

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)
- Aproximadamente la mitad de los pacientes que fallecen por gripe pandémica presentan al menos un factor de riesgo (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)
- La mortalidad de la gripe pandémica es similar o inferior a la de la estacional (nivel de evidencia 5)
- La morbimortalidad, medida por el porcentaje de ingresos hospitalarios y pacientes fallecidos, es superior entre los estratos sociales más desfavorecidos (nivel de evidencia 5)
- Los grupos de riesgo para desarrollar formas graves de gripe pandémica son similares a los de la gripe estacional (nivel de evidencia 5)

Bibliografía

- 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>.
- 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.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- Hahné S, Donker T, Meijer A, Timen A, van Steenberghe 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>.
- Lytras T, Theocharopoulos G, Tsiordas 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>.
- 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/media/centre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/es/index.html.
- 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.
- 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.
- Zimmer SM, Burke DS. Historical perspective. Emergence of influenza A (H1N1) viruses. *N Engl J Med.* 2009;361:279-285.
- 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).
- 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>.
- 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;14:1-5.
- 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: 536-41.
- 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;58:497-500.
- 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;58:749-52.
- 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>.
- 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).
- 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/minsaludios/reportes23septiembre.pdf>.
- 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.
- 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).
- Munoz FM. The impact of influenza in children. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2002;13:72-8.
- 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>.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2008-2009 Influenza Season Week 41 ending October 17, 2009 [consultado 24 oct 2009]. Disponible en <http://www.cdc.gov/flu/weekly/>.

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. Public Health Agency of Canada. FluWatch. October 11 to October 17 2009 [consultado 24 oct 2009]. Disponible en http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/09-10/w41_09/pdf/fw2009-41-eng.pdf.
31. Health Protection Agency. HPA Weekly National Influenza Report, 22 October 2009 (Week 43) [consultado 23 oct 2009]. Disponible en http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1254510639308.
32. 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: 585–9.
33. 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.
34. 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.
35. Ministerio de Sanidad y Política Social. Informe semanal de situación gripe pandémica A (H1N1). Jueves, 22 de octubre de 2009 [consultado 23 oct 2009]. Disponible en <http://www.msc.es/servCiudadanos/alertas/informesGripeA/091022.htm>.
36. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Vigilancia de la gripe en España. Semana 41/2009 (del 11 al 17 de octubre de 2009). [consultado 23 oct 2009]. Disponible en <http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/pdf/grn4109.pdf>.
37. 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 16 oct 2009]. Disponible en <http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/informacionFallecidosH1N1090924.pdf>.
38. 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.
39. 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>.
40. 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>.
41. 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>.
42. 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: 521–4.
43. 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>.
44. 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.
45. 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.

doi: 10.1016/j.anpedi.2009.11.005

Diagnóstico clínico y de laboratorio

El diagnóstico de la gripe pandémica A (H1N1) plantea diferentes retos según se aborde desde un punto de vista epidemiológico o clínico. 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.

La confirmación diagnóstica de la infección requiere el empleo de técnicas complejas como el cultivo viral o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Por el 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 su sensibilidad es 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.

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

En una revisión sistemática (RS)¹ sobre signos y síntomas de la gripe, con una muestra de estudios que incluye a adultos y

niños, no se encontró ningún signo o síntoma aislado que diera 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 daba 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).

En una serie de niños menores de 13 años, atendidos en atención primaria por síntomas de infección respiratoria a los que se realizó cultivo viral^{2,3}, la fiebre estuvo presente en el 95% de los 353 con cultivo positivo, sólo una cuarta parte presentaron tos, la mayoría tenían rinitis en los primeros días y uno de cada diez niños tuvo síntomas gastrointestinales. En esta misma serie, no hubo diferencias en la clínica entre los casos con gripe A y gripe B³. Con respecto a la validez del diagnóstico clínico, sin especificar síntomas o signos, mostró entre los siete y los 13 años una sensibilidad del 53% y una especificidad del 87%, mientras que en el grupo de menores de 3 años las cifras fueron 21% y 93%, respectivamente⁴.

Friedman y cols⁵ encontraron que en niños con fiebre (<17 años) atendidos en un servicio de urgencias, la presencia de tos, cefalea y faringitis se asociaba a cultivo positivo, con una sensibilidad del 80% (IC 95%: 69–91) y una especificidad del 78% (IC 95%: 67–89).

Respecto al nuevo virus A (H1N1) interesa destacar una serie de casos pediátricos ingresados en un hospital del Reino Unido entre los meses de junio y julio de 2009⁶. 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 diversos artículos^{7–10} se describe la clínica de series de casos de gripe pandémica declarados. La presencia conjunta de fiebre mayor de 37,5° y tos estuvo presente en más del 80% de los casos. En Alemania⁹, sobre 10.000 casos detectados hasta agosto, la fiebre sólo estuvo presente en el 78%.

Según un documento publicado por el European Centre for Disease Prevention and Control (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 en marcha. Se supone que entre el 33 y el 50% de las infecciones pueden ser asintomáticas¹¹.

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 1](#) se presentan los criterios de gripe dictados el 28 de mayo de 2008 por el ECDC.

¿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?

Existen 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 sensibilidad y especificidad, disponibilidad comercial, tiempo necesario para obtener resultados y capacidad para distinguir entre diferentes tipos de virus (A, B o C) o subtipos de virus A (nuevo virus pandémico

Tabla 1 Definición de caso y clasificación de la nueva gripe A (H1N1). ECDC

Criterios clínicos	Persona que presenta al menos, uno de estos tres signos: <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.
Criterios analíticos	Al menos una de las siguientes pruebas positivas: <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).
Clasificación de caso	A. CASO SOSPECHOSO: cualquier persona que cumpla criterios clínicos B. CASO PROBABLE: cualquier persona que cumpla los criterios clínicos y presente infección por virus de la gripe A o AH1 no subtipable. C. CASO CONFIRMADO: cualquier persona con confirmación de laboratorio de nuevo virus de la gripe A/H1N1.

*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. ECDC: European Center for Disease Prevention and Control.

H1N1, virus estacional H1N1, virus estacional H3N2). En la [tabla 2](#) se presentan las características de las principales pruebas diagnósticas disponibles¹²⁻¹⁴.

Considerando la mayor validez y relativa rapidez de las técnicas de detección genómica (PCR), éstas serían las pruebas ideales para el diagnóstico de la gripe pandémica. A pesar de la reconocida falta de estandarización de estas técnicas, existe información suficiente como para aceptar la validez de sus diagnósticos¹⁵⁻²². 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 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 antígeno viral mediante inmunocromatografía o inmunoanálisis. Ofrecen resultados en menos de 30 min, 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 A¹³, pero ninguna 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 establecida²³.

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^{24,25}, se cuenta con pocos datos publicados sobre su validez en muestras clínicas²⁶⁻²⁸. Es previsible que su sensibilidad varíe en función de los subtipos analizados, 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. Otro estudio similar sobre 84 muestras encontró resultados en un intervalo entre 38,3% y 53,3%²⁹. 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 3 M Rapid Detection Flu A+B en conjunto con respecto a un patrón combinado (inmunofluorescencia, cultivo y prueba rápida; identificación de subtipos en los positivos) fue de 21,2% y 99,5%²⁸. Comparando Binax Now y 3 M 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 A²⁸. En otra serie de 49 casos, la sensibilidad de Remel

Xpect Flu A&B respecto a una RT-PCR fue de 47% y la especificidad 86%³⁰.

Validez de las pruebas rápidas para virus de la gripe estacional

En una RS de 28 trabajos en los que se evaluó la validez de cinco pruebas sobre población pediátrica o general, empleando como patrón de referencia en la mayoría el cultivo viral (sólo en dos una RT-PCR)³¹. No se 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% y 83%; para Directigen Flu A (Becton Dickinson) 87,2% y 98,1%; para Directigen Flu A+B (Becton Dickinson) 89,8% y 98,7% con el virus A y 87,5% y 96,8% con el virus B; para FLU OIA (Termo BioStar) 71,8% y 82%; y para QuickVue Influenza (Quidel) 79,2% y 91,9%. Es previsible que las sensibilidades hubieran sido menores si se hubieran comparado con técnicas de PCR.

En los últimos años se han publicado otros estudios³²⁻⁵⁵ con pruebas ya evaluadas en la RS de Uyeki31 y otras adicionales (ImmunoCard STAT Flu A y B, Binax NowFlu A+B, Xpect FluA/B, SD Bioline, actim Influenza A&B) con resultados de sensibilidad moderada-baja y especificidad alta. La información disponible no permite establecer una jerarquía clara entre las distintas pruebas. En conjunto la sensibilidad para el virus B de la gripe se ha situado entre un 20 a 30% por debajo de la del virus A.

Como resumen del conjunto de estudios que han evaluado pruebas de diagnóstico rápido, la sensibilidad es moderada-baja, encontrándose 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 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%).

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^{38,40,47,55}, en probable relación con una mayor carga viral en sus secreciones respiratorias³⁸. También resulta importante el tipo de muestra, la calidad de la técnica de recogida, el retraso desde el inicio del cuadro, 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, con respecto al lavado nasofaríngeo, pero no con respecto al frotis nasal³²; aunque estas diferencias no se han observado con otras pruebas⁵⁶. En un estudio con técnicas de RT-PCR, no se encontraron diferencias entre el aspirado y el frotis nasofaríngeo, sugiriendo que el frotis podría tener más aceptación y generar menor riesgo de difusión viral⁵⁷.

Tabla 2 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 min	Aceptable especificidad Algunas disponibles en los puntos de asistencia Puede hacerse de urgencia (a una muestra) Prueba de referencia	Baja sensibilidad Puede afectar la calidad de la técnica Escasa experiencia con el nuevo virus A H1N1 Poco estandarizada (heterogeneidad entre pruebas)
Técnicas de amplificación genómica basadas en PCR	A, B y C	3–16 h (RT-PCR)		Requiere equipamiento complejo y personal muy adiestrado
PCR convencional o a tiempo real (preferible) Detectan ácidos nucleicos	Detecta subtipos virales		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 Prueba de referencia	Detecta genoma viral pero no informa de la viabilidad del virus
Cultivo viral	A, B, y C	2–7 días		Lenta (limita la utilidad clínica) Sensibilidad menor que la PCR
Detectan partículas virales viables	Detecta subtipos virales y otros virus		Aceptable sensibilidad (dependiente de la calidad de la muestra y de la carga viral) Alta especificidad Interés en vigilancia seroepidemiológica	
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)	Permite diagnósticos retrospectivos	Escaso interés clínico (requiere sueros pareados con al menos 2 semanas de intervalo)

^aLas características de las pruebas rápidas no incluyen las de las técnicas de inmunofluorescencia.

¿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 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, duración de la espera y prescripción de antibióticos, encontrando algunas diferencias a expensas, fundamentalmente, de la reducción de procedimientos entre los casos con resultado positivo^{36, 58-61}. Una reciente RS, 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 sangre⁶⁰.

En urgencias hospitalarias⁶², en niños menores de 36 meses, la inclusión de un test de diagnóstico rápido de gripe redujo 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). En un servicio de urgencias pediátrico en Francia⁶³ se encontró una 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 y cols⁶⁴ encontraron una reducción de procedimientos y un menor uso de antibióticos en casos con prueba rápida positiva. Cohen y cols⁶⁵ encontraron igualmente una reducción del uso de antibióticos, por parte de los médicos que disponían de la prueba rápida.

Estos estudios sugieren que disponer de test de diagnóstico rápido da lugar a una reducción en los procedimientos prescindibles, tiempos de espera y uso de antibióticos entre los casos con resultado positivo. Por ello la utilidad de las pruebas depende de la frecuencia de infección y el tipo de paciente al que se aplique; 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%⁶⁶. Desde el punto de vista epidemiológico, pueden resultar útiles en la detección del comienzo de una epidemia, 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).

Bibliografía

1. Call SA, Vollenweider MA, Hornung CA, Simel DL, McKinney WP. Does this patient have influenza? JAMA. 2005;293:987-97.
2. Ebell M, White L, Canals T. A systematic review of the history and Physical examination to diagnosis influenza. JABFP. 2004;17:1-5.
3. Silvennoinen H, Peltola V, Lehtinen P, Vainionpää R, Heikkinen T. Clinical presentation of influenza in unselected children treated as outpatients. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:372-5.
4. 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.
5. Friedman MJ, Attia MW. Clinical predictors of influenza in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:391-4.
6. 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.

7. 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.
8. 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>.
9. 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>.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Eiros JM, Ortiz de Lejarazu R, Tenorio A, Casas I, Pozo F, Ruiz G, et al. Diagnóstico microbiológico de las infecciones virales respiratorias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:168–77.
14. 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>.
15. Bose ME, Beck ET, Ledebner N, Kehl SC, Jurgens LA, Patitucci T, et al. Rapid semi-automated Subtyping of influenza during the 2009 swine-origin influenza A H1N1 virus epidemic in Milwaukee, Wisconsin. *J Clin Microbiol*. 2009;47:2779–86.
16. He J, Bose ME, Beck ET, Fan J, Tiwari S, Metallo J, et al. Rapid Multiplex RT-PCR typing of influenza A and B, and subtyping of influenza A 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 current 2009 outbreak in Milwaukee, Wisconsin. *J Clin Microbiol*. 2009;47:2772–8.
17. Whitley 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Faix DJ, Sherman SS, Waterman SH. Rapid-Test Sensitivity for Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. *N Engl J Med*. 2009;361:728–9.
27. 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.
28. 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;45:191–5.
29. Vasoo S, Stevens J, Singh K. Rapid Antigen Tests for Diagnosis of Pandemic (Swine) Influenza A/H1N1. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1090–3.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
 43. 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.
 44. 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.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. 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.
 49. 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.
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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.
 55. 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.
 56. 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.
 57. Chan KH, Peiris JS, Lim W, Nicholls JM, Chiu SS. Comparison of nasopharyngeal flocculated swabs and aspirates for rapid diagnosis of respiratory viruses in children. *J Clin Virol.* 2008;42:65–9.
 58. 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.
 59. 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.
 60. Doan Q, Enarson P, Kisson 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.
 61. 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.
 62. 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.
 63. 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.
 64. 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.
 65. 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.
 66. 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.
- doi: 10.1016/j.anpedi.2009.11.006

Medidas físicas de prevención

Los virus de la gripe se transmiten a través de secreciones respiratorias, liberándose desde 24–48 h antes de la aparición de la enfermedad, siendo casi imperceptible al 5º día de evolución excepto en niños, donde la liberación puede mantenerse hasta 21 días^{1,2}. Su período de incubación es de 1–3 días³.

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

Aunque la eficacia de algunas medidas es difícil de evaluar con precisión⁴, las medidas físicas han demostrado su utilidad para prevenir la propagación de virus respiratorios, especialmente en niños pequeños (tabla 1), siendo las principales las siguientes^{5,6}:

1. Cubrir nariz y la boca con un pañuelo al toser o estornudar evitando tocarse ojos, la nariz y la boca⁶.
2. 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}.

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.

Estudios realizados en población general concluyen que el lavado de manos 5–10 veces al día reduce el riesgo de infección respiratoria un 16% (IC 95%: 11–21%), RR: 1,19 (IC 95%: 1.12–1.26), no estando clara la utilidad de adicionar antisépticos o viricidas en el lavado de manos^{6–8}.

3. Guantes y batas en personal sanitario. Su utilización ha demostrado disminuir la transmisión de virus respiratorios⁶ (tabla 1).

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

Si el niño inicia síntomas compatibles con gripe debe quedarse en casa hasta al menos 24h después de desaparecer la fiebre sin tratamiento antitérmico. Durante ese tiempo debe evitar ciertas actividades (escuela, viajes, compras, eventos sociales), ya que el aislamiento disminuye la transmisión de la infección^{5,6}. Respecto al personal sanitario, se le aconseja quedarse en casa durante los primeros siete días de iniciados los síntomas o hasta su desaparición si su duración supera ese plazo. Esta situación también se aplica en trabajadores de instituciones con personas de alto riesgo de infección (guarderías o campamentos de niños asmáticos y en personas pertenecientes a grupos de riesgo)⁵.

En personas con síntomas gripales, además, se aconseja: permanecer el mayor tiempo posible en áreas específicas de la casa (si es posible, con habitación y baño individual); las personas sanas que conviven con el enfermo deberían, si es posible, mantenerse 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; lavar la ropa con productos habituales (preferiblemente con agua caliente) y lavar las superficies con un paño húmedo y 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 cara⁵. Es aconsejable la utilización de gafas protectoras en la toma de muestras respiratorias⁵.

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

Utilización de mascarillas: disminuye entre un 15 y un 30% los casos de infección^{6,9–11} (tabla 1). Las indicaciones de mascarilla 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 (tabla 2). 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 profesionales¹¹. Existen dos tipos:

1. 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 Food and Drug Administration 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}.
2. Mascarillas de alto filtrado de micropartículas (N95 o equivalentes). Se encajan perfectamente al rostro y evitan que pasen aerosoles de pequeñas partículas que pueden contener virus (<5 micras).

Dos estudios hallaron que la utilización de la máscara N95 es más eficaz que la máscara quirúrgica⁶ (tabla 1), no estando demostrada su superioridad cuando no se ajustan adecuadamente, además de ser más difícil respirar a su través^{7,9}. Su utilización debe evaluarse en cada caso particular. Se aconseja utilizarlas en el ámbito hospitalario en 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

Tabla 2 Recomendaciones de los CDC para utilización de mascarilla en personas enfermas de gripe

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

CDC: Center for Disease Control and Prevention.

utilizar bata y guantes, o en pacientes con alto riesgo de infección grave en contacto estrecho con sujetos enfermos⁶.

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

Estudios realizados en huelgas docentes y vacaciones escolares en épocas de gripe han observado resultados contradictorios en cuanto a la efectividad de estas medidas^{12,13}. Sí hay acuerdo en sus graves repercusiones económicas. Por ello, estas medidas deben ser excepcionales^{14,15}. El Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS) ha realizado las siguientes recomendaciones¹⁶:

1. No se recomienda un cierre proactivo de centros escolares ni posponer el inicio del curso escolar. Los inconvenientes para la sociedad superarían con creces las posibles ventajas en este momento.
2. Respecto a la conveniencia de un cierre reactivo 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 si es posible, incluso en caso de absentismo masivo, permitiendo que sean los padres quienes decidan si llevar o no a sus hijos a ellos. 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, 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:

1. 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 de posibles brotes desde los centros educativos a los servicios de salud pública, lo que permitirá una rápida valoración del

impacto epidemiológico y social en la adopción de medidas.

2. Considerar alternativas que tengan como prioridad el mantenimiento de la actividad escolar y, si esta no es posible, el mantenimiento de la actividad del centro con suspensión temporal de clases.
3. 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 la evolución de la enfermedad en España.

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 (LM) protege contra múltiples infecciones¹⁷⁻²⁰. Por tanto, no existe contraindicación en el caso de que la madre presente síntomas compatibles con gripe. Deberá, eso sí, tomar precauciones. Se recomienda extremar las medidas higiénicas, en particular el uso de mascarilla, higiene de manos y uso de pañuelos desechables. Si el estado de la madre desaconseja colocar al bebé directamente al pecho, puede extraerse la leche materna y administrarla al lactante con biberón²¹.

Si la madre está en tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa, estos no contraindican la LM²¹.

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 sanitarias²²⁻²⁴. No existe acuerdo en este punto y aquellas instituciones que recomiendan el alejamiento²⁴ no aportan documentación que respalde dicha medida, que puede ser por otra parte perjudicial para la correcta instauración de la LM y el establecimiento de un vínculo afectivo adecuado madre-hijo. Si en el momento del parto la gestante presenta sintomatología compatible con gripe, la LM 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 no 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 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 24h²¹. Están también en consonancia con las recomendaciones del MSPS²².

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)

Bibliografía

1. Frank AL, Taber LH, Wells CR. Patterns of shedding or myxoviruses and paramyxoviruses in children. *J Infect Dis.* 1981;144:433-41.
2. Garrat F, Vergu E, Ferguson NM. 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;339:3675.
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 EL. Effect of hand hygiene on infectious disease risk in the community setting: a meta-analysis. *Am J Public Health.* 2008;98:1372-81.
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;15:233-41.
10. Teleman 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 (H1rN1) 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, et al. Closure of schools during and influenza pandemic. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:473-81.
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;14:1660-2.
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.
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.
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, Dzirkovich 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;48:105–23.
 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;88:224–8.
 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;157:237–43.
 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/bcprc/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>.

doi: 10.1016/j.anpedi.2009.11.007

Inmunización frente a la gripe pandémica

El virus de la gripe pandémica pertenece a la familia *Orthomyxoviridae* (virus ARN) y al género *Influenzavirus A*. La importancia de los virus gripales A reside en los fenómenos pandémicos que han ocasionado, su variación antigénica 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 (aviar 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 tipo A con una composición en sus dos antígenos principales (H y N) absolutamente diferente a la que tenían virus precedentes^{1,2}.

La información específica sobre la vacunación antigripal pandémica es aún escasa, y en su mayoría de extrapolable de la vacuna estacional.

¿Cuál es el estado actual del 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 Food and Drug Administration como la European Medicines Agency (EMA) están siendo muy flexibles en la evaluación de las vacunas para la gripe pandémica. Es la denominada “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 han sido descritas por la Organización Mundial de la Salud (OMS)³. En las mejores condiciones posibles, todo el proceso puede llevarse a cabo en 5 o 6 meses. Es previsible una limitación inicial en la disponibilidad de vacunas, por lo que se deben definir estrategias vacunales que permitan una disminución de la morbi-mortalidad, tanto de forma directa (vacunación de grupos de riesgo y personal sanitario) como indirecta (disminución de la transmisión de la enfermedad). El European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) ha establecido cuatro posibles escenarios pandémicos⁴: tasa de ataque baja (10%)- mortalidad baja (<0,1%), tasa de ataque baja (10%)- mortalidad moderada (0,1%), tasa de ataque alta (35%)- mortalidad moderada (0,1) y tasa de ataque alta (35%)- mortalidad alta (2%).

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

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 se conoce, se usa para reemplazar la cepa inicial (que se utilizó como molde). Se han desarrollado cuatro vacunas “molde”: Celvapan (Baxter), Daronrix y Pandemrix (GSK) y Focetria (Novartis). Las tres últimas contienen adyuvantes. 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.

El 21 de 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” [tabla 1](#).

Sus características se presentan en la [tabla 2](#). Focetria y Pandemrix utilizan adyuvantes (MF59C.1 la primera y AS03 la segunda), sustancias que aumentan la respuesta inmune al antígeno vacunal y que pueden producir un moderado incremento de reacciones adversas en relación a las

Tabla 1 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)	Ministerio de Sanidad y Política Social (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).

Tabla 2 Comparativa de las vacunas frente a la gripe pandémica A (H1N1) aprobadas (o en fase de aprobación) por la Comisión Europea

Nombre Fabricante	FOCETRIA Novartis	PANDEMRIX Glaxo Smith Kline	CELVAPAN Baxter
Composición	Virus inactivados	Virus inactivados	Virus inactivados
Desarrollo	Propagada en huevos embrionados	Propagada en huevos embrionados	Propagada en cultivo celular
Adyuvante	MF59C.1	AS03	Sin adyuvante
Dosis equivalente de antígeno (HA)/0,5 ml	7,5 µg	3,75 µg	7,5 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)
Ensayos realizados	A/Vietnam/1194/2004 (H5/N1)	A/Vietnam/1194/2004 (H5/N1)	A/Vietnam/1203/2004 (H5/N1)

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

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

1. Pandemrix: evalúa dosis completa frente a dosis media en 300 niños de 3 a 9 años. Concluye que la respuesta inmune 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 divididos en tres grupos: 6 a 35 meses, 3 a 9

años, y 10 a 17 años. Utiliza doble dosis de antígeno por dosis de adyuvante. La tasa de seroprotección, a los 21 días después de la segunda dosis fue del 100%. Los efectos adversos se han considerado como aceptables por el CHMP.

3. Celvapan: se ha realizado un estudio empleando vacuna H5/N1 en mayores de 18 años, con niveles de protección tras dos dosis de un 70%. No existen datos en niños menores de 18 años de edad.

En conclusión, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMEA (CHMP), mientras no aparezcan los resultados de los estudios con las vacunas H1/N1 y extrapolando los datos de las vacunas H5/N1, aconseja la vacunación con dos dosis separadas por tres semanas; menciona que las tasas de respuesta son similares a las de los adultos y el perfil de reacciones adversas es aceptable. Por debajo de los 6 meses no se considera la vacunación.

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 pediátrica⁵.

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, donde se produjeron complicaciones importantes (principalmente marcado incremento de casos de Guillain-Barré) que motivaron la suspensión de la campaña de vacunación^{6,7}. En relación a este aspecto el 14 de octubre de 2009 el Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS) ha hecho 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 (http://www.agemed.es/profHumana/farmacovigilancia/planVacunasPandemicas_gripeA_H1N1.htm).

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 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 diversas webs institucionales, algunas de marcado interés como las de Center for Disease Control and Prevention (CDC)⁸, OMS⁹, ECDC⁴ y MSPS¹⁰. Hasta el momento se han publicado los resultados de dos estudios^{11,12}. En la [tabla 3](#) se presenta un resumen de los resultados. En ambos 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 permite que se extienda a un mayor número de pacientes y permite también una mejor organización del personal sanitario. Esto teóricamente sería más válido para vacunas con adyuvante en las que la respuesta inmunológica es superior, por lo que puede sorprender que las vacunas aprobadas por la EMEA en Europa precisen de dos dosis en adultos para completar la inmunización. Cabe destacar del

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

	Clark et al ¹⁵	Greenberg et al ¹⁶
Aleatorización	Si	Si
Enmascaramiento	??	Para el observador
Vacuna	Inactivada monovalente, con y sin adyuvante.	Inactivada monovalente, sin adyuvante.
	Novartis	Parkville.
Dosis	Crecimiento en cultivo celular. 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	Crecimiento en huevo Una de 15 µg o 30 µg
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.	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
Resultado principal	Efectos adversos 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	Efectos adversos ¿?? Grupo 15 µgr: 96.7% Grupo 30 µg: 93,3%
Resultados Secundarios	No efectos adversos graves. Reacción local en 70% que se resuelve a las 72 hs Dolores musculares en 42%	No efectos adversos graves. Inflamación local: 46.3%. Síntomas sistémicos: 45%

estudio de Greenberg y cols¹² 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%; IC 95%: 35,4 a 53,8 frente a 21,2%; IC 95%: 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 cols¹³ descartan la existencia de esta reacción cruzada e indican que, de existir, es mínima y aumenta con la edad.

¿Quién debería recibir la vacuna de la gripe pandémica?

El Strategic Advisory Group of Experts (SAGE), 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 estrategia¹⁴: 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, estableciéndose criterios de equidad. Cada país establecerá sus estrategias (vacunales y no vacunales) adaptadas a su realidad epidemiológica. En los últimos meses, se han publicado varios comunicados (OMS, CDC, ECDC, Joint Committee on Vaccination and Immunisation, etc) sobre el programa de vacunación y grupos prioritarios. Se presentan 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), que establece los siguientes grupos prioritarios para recibir la vacuna¹⁵:

1. Mujeres embarazadas porque tienen un riesgo más alto de sufrir complicaciones y podrían ofrecer protección a los lactantes <6 meses, a los que no se les puede administrar la vacuna.
2. Personas en contacto con niños menores de 6 meses o encargados de su cuidado, porque los lactantes pequeños no pueden ser vacunados.
3. Personal sanitario en general, y de servicios de urgencias médicas en particular, porque pueden ser fuente potencial de infección para los pacientes vulnerables y, además, porque un incremento en su absentismo laboral podría reducir la capacidad de prestación de servicios sanitarios.
4. Todas las personas entre 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.
5. Personas entre los 25 y 64 años de edad con 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 de forma prioritaria, en caso de que solo se cuente con cantidades limitadas de la vacuna al principio¹⁵: 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 ≥ 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 de más de seis meses de edad con 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 país⁴. En la reunión del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud del 22 de Octubre de 2009 se acordó iniciar la campaña de vacunación de la gripe pandémica 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. Se excluyen las personas que tengan contacto con niños menores de 6 meses y los niños entre los 6 meses y los 24 años sin factores de riesgo. Las personas con edades comprendidas entre los 18 y los 60 años pertenecientes a algún grupo de riesgo recibirán una sola dosis de vacuna; mientras que entre los 6 meses y los 18 años, y en los mayores de 60 años, la recomendación actual es de dos dosis¹⁶.

En el informe del ECDC⁴ 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)¹⁷, y en el otro se realiza una estimación para la Unión Europea del impacto poblacional de las distintos grupos diana de vacunación.

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

Conviene tener en cuenta los siguientes puntos de interés:

1. No se espera que la vacuna estacional proteja frente a la gripe pandémica, ya que no ofrece protección cruzada frente a la cepa A/California/4/2009 (H1N1), que es el modelo de la actual gripe pandémica. 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 gripe¹³.

2. 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.
3. 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 favorables¹⁸.

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

Una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane, "Vacunas para la prevención de la gripe en niños sanos"¹⁹ 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 clínicos¹⁹:

- En los mayores de 2 años: a) Vacunas antigripales a virus vivos atenuados en comparación con placebo o no intervención: eficacia: 82% (IC 95%: 71 a 89%) y efectividad: 33% (IC 95%: 28 a 38%); b) Vacuna antigripales a virus inactivados en comparación con placebo o no intervención: eficacia: 59% (IC 95%: 41 a 71%) y efectividad: 36% (IC 95%: 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: las estimaciones fueron menos conservadoras y sugieren que las vacunas inactivadas tienen mayor eficacia (hasta 64%) y efectividad (hasta 56%), más elevada en mayores de 6 años.

No fue posible obtener 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 de 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 de 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 heterogeneidad en el diseño de los estudios y en la presentación de los datos impidió realizar un metanálisis de los resultados sobre seguridad.

Aunque las actuales recomendaciones aconsejan aplicar la vacuna antigripal a niños sanos a partir de los seis meses de vida, sorprende encontrar que poco 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 la actualidad 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. El escenario en el peor de los casos en el hemisferio norte (que consiste en el no desarrollo de la vacuna a tiempo con la llegada del brote epidémico) será similar al vivido en el hemisferio sur. 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.

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 los numerosos ensayos clínicos específicos 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: A; Nivel de evidencia 1a)
- Se constata una diferencia pronunciada entre la eficacia y la efectividad de la vacuna antigripal (Grado de recomendación: A; 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 A; Nivel de evidencia 1a)
- 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).
- El inicio de la vacunación pandémica se establecerá en todas las personas > 6 meses que padezcan enfermedades crónicas, así como en las embarazadas y los trabajadores sanitarios (Grado de recomendación: D; Nivel de evidencia 5).

Bibliografía

1. World Health Organization. Characteristics of the emergent influenza A (H1N1) viruses and recommendations for vaccine development. [consultado 21 ago 2009] Disponible en <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/H1N1Vaccinerecommendation26May2009.pdf>.
2. Ortiz de Lejarazu R, Eiros JM. ¿Hacia una vacunación sistemática de la gripe? *Med Clin (Barc)*. 2003;120:340–341.
3. 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 ago 2009] Disponible en http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090806/es/index.html.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of specific pandemic influenza vaccines during the H1N1 influenza pandemic. [consultado 28 ago 2009] Disponible en http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0908_GUI_Pandemic_Influenza_Vaccines_during_the_H1N1_2009_Pandemic.pdf.
5. World Health Organization. Tables on the Clinical trials of pandemic influenza prototype vaccines. [consultado 28 ago 2009] Disponible en http://www.who.int/vaccine_research/diseases/influenza/flu_trials_tables/en/print.html.
6. Marks JS, Halpin TJ. Guillain-Barré syndrome in recipients of A/New Jersey Influenza Vaccine. *JAMA*. 1980;243:2490–2494.
7. 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;133:940–951.
8. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Novel H1N1 Vaccination Planning Q&A. [consultado 21 ago 2009] Disponible en <http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/statelocal/qa.htm>.
9. Organización Mundial de la Salud. Vacunas contra la nueva gripe por A(H1N1). [consultado 21 ago 2009] Disponible en http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/vaccine_preparedness/es/index.html.
10. 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>.
11. 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 [Epub ahead of print].
12. Greenberg ME, Laj MH, Hartel GF, Wichems CH, 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 [Epub ahead of print].
13. 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 [Epub ahead of print].
14. 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 ago 2009] Disponible en http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090713/es/.
15. 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(R-10):1–8.
16. Acuerdo del pleno del Consejo Interterritorial de Salud 22 de octubre [consultado 27 oct 2009] Disponible en <http://www.msc.es/gabinetePrensa/notaPrensa/desarrolloNotaPrensa.jsp?id=1668>.
17. 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 ago 2009] Disponible en <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19018>.
18. 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.
19. Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008:CD004879.

doi: 10.1016/j.anpedi.2009.11.008

Tratamiento con medicamentos antivirales

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

El virus de la gripe pandémica A (H1N1) es resistente a los adamantanos (amantadina y rimantadina)^{1,2}. 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 su efecto en 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 año³. El Ministerio de Anidad y Política Social (MSPS), al igual que otros países, ha aceptado el uso de emergencia de O para la profilaxis y el tratamiento de la gripe pandémica en niños menores de un año⁴⁻⁶ ya que se considera que su beneficio puede superar los riesgos.
- b) Z (Relenza®). Se administra por vía inhalada mediante dispositivo Diskhaler, como polvo seco. Está indicado para la profilaxis estacional, profilaxis postexposición y el tratamiento de la gripe en niños mayores de cinco años⁷.

Utilización de antivirales para la prevención (tabla 1)

Se pueden utilizar tras estar en contacto (quimioprofilaxis postexposición) o cuando hay virus circulante (quimioprofilaxis estacional)¹.

Tabla 1 Antivirales para la profilaxis postexposición de la gripe A/H1N1

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	
Dosis recomendadas por la guía IDSA (IDSA guidelines for seasonal influenza). IDSA: Infectious Diseases Society of America.		

Tabla 2 Antivirales para el tratamiento de la gripe A/H1N1

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	
Dosis recomendadas por el MSC. Nota informativa de AEMPS (08/05/2009). *Cantidades aproximadas. En menores de un año, se administrará según el peso del niño, tal y como se describe en la nota informativa de la AEMPS (08/05/2009).		

La quimioprofilaxis postexposición se administra en las primeras 48 h y durante 10 días, tras un contacto cercano con un caso confirmado o con sospecha clínica.

En la quimioprofilaxis previa a la exposición, se administran los antivirales durante el periodo previsto de exposición y se continúan hasta 10 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 (tabla 2)

Se recomienda en el caso de gripe confirmada o sospecha clínica, antes de 48 h 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 del O aparecen en 5–10% de 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)^{8–10}. Con Z son poco frecuentes y consisten en broncoespasmo y síntomas alérgicos.

La presentación y posología se describen en las tablas 1 y 2^{11,12}.

En cuanto a la utilización en el embarazo y lactancia, no parece asociarse con efectos secundarios en el feto¹³. La utilización en las embarazadas se debe individualizar ya que son un grupo de riesgo al igual que en la gripe estacional. En caso de utilizarlos, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) recomienda Z durante el embarazo, ya que al ser una medicación inhalada alcanza menores concentraciones en sangre. Para las madres lactantes se recomienda O, aunque si está tomando Z, no es preciso cambiarlo⁵.

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

En agosto de 2009¹⁴ se publicó una revisión sistemática (RS), que actualiza otra realizada por la Colaboración Cochrane en 2007¹⁵ con información de calidad sobre la profilaxis y el tratamiento de la gripe estacional en niños. En cuanto a la profilaxis, la RS incluye tres ensayos clínicos aleatorios (ECA) sobre profilaxis postexposición en niños convivientes con un caso índice. En un estudio 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 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 (no confirmado). Es decir, para prevenir un caso de gripe 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 mayor¹⁶.

En un informe de National Institute for Clinical Excellence (NICE)¹⁷ acerca de la prevención, la utilización de IN en ambas situaciones, pre y postexposición, tiene una evidencia limitada.

¿Acortan los antivirales la duración de la enfermedad?

La RS¹⁴ incluye 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*. 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. Edad de los pacientes: un estudio de O de 1 a 12 años. Un estudio de O y dos de Z de 5–12 años.

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: dos estudios valoraban la duración de la fiebre; un estudio de O mostró una reducción de un día y un estudio de Z mostró una reducción de medio día en la mediana de duración de la fiebre.

¿Disminuyen los antivirales las complicaciones?

- Sobre la gravedad del asma: un estudio de O se realizó con niños asmáticos. El tratamiento con O no redujo el número de crisis asmáticas en niños con gripe confirmada, aunque identificó una pequeña mejoría en el FEV1 entre el primero y sexto día, en comparación con el grupo control. Un estudio de Z en niños con patología pulmonar crónica no redujo el número de crisis 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 sobre

niños de 1 a 12 años no encontró diferencia en los niños de 6 o más años, pero sí una disminución del 31% al 15% en los niños <6 años.

- 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 OMS²³ cita varios estudios observacionales en relación a las complicaciones que quedan sin respuesta a partir de las RS. Debemos 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.

En una RS reciente la utilización de IN 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 en la incidencia de complicaciones¹⁸.

¿Disminuyen los antivirales la mortalidad?

Existe información insuficiente, tanto en niños como en adultos, a partir de ECA sobre pacientes sanos o de riesgo^{14,18}. El informe de la OMS²³ cita un estudio observacional en el que se estudió la evolución de 512 pacientes con gripe. De los 185 niños (<15 años) estudiados, ninguno recibió antivirales y ninguno falleció¹⁹.

¿Cuál es la incidencia de resistencias a estos fármacos?

Las primeras resistencias se han descrito en Dinamarca, Japón (en personas que estaban tomando el medicamento como profilaxis) y Hong Kong. Éste último caso en una mujer que no había tomado el medicamento²⁰.

El 6 de agosto los CDC han detectado dos cepas resistentes a O en dos pacientes inmunocomprometidos de Seattle (Washington) que estaban tomando la medicación²¹.

¿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 2009²², 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 niños¹⁴ como en adulto¹⁸, en los que concluyen que los IN acortan la duración de la enfermedad (algo más en los grupos de riesgo) sin que exista evidencia de que prevenga las complicaciones, ni disminuya la mortalidad.

El 20 de agosto, la OMS publica las nuevas directrices²³ para el tratamiento farmacológico de la gripe pandémica y por otros virus gripales. En cuanto a la utilización de antiviricos en los niños declara que la publicación de las RS descritas ha suscitado algunas dudas. 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 y como profilaxis postexposición.

b) Recomendaciones para la profilaxis y el tratamiento del Ministerio de Sanidad y Política Social

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)”, hace las siguientes recomendaciones respecto a la profilaxis y tratamiento con antivirales²:

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

En la Comisión de Salud Pública el 6 de agosto de 2009² se definieron los grupos de riesgo de complicaciones por gripe.

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 al respecto de la gravedad, pronóstico, factores de riesgo, y necesidad 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.
- Los IN en niños y adolescentes acortan la duración de la enfermedad entre 0,5 y 1,5 días. No hay evidencia en el momento actual de que prevenga las complicaciones, la hospitalización 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 de forma similar 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 realizados de aislamientos en niños con síntomas gripales, tan solo en el 30–39% se aisló el virus de la gripe²⁴. Recientemente en Argentina, el 80% de los virus aislados en menores de cinco años correspondían al VRS. En los mayores de esta edad esta situación cambiaba, detectando un mayor aislamiento de virus gripales²⁵.
- Un problema que se plantea especialmente en los niños pequeños con episodios febriles de repetición es que, al tratarse de un diagnóstico clínico (sobre todo a nivel ambulatorio) podría conllevar 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.
- 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 relevancia 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)

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, de forma individualizada, podrían

recomendarse los IN para la profilaxis postexposición comenzando en las primeras 48 h 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 h 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).

Bibliografía

1. 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/recommendations.htm#table1>
2. 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
3. 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>
4. 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>
5. 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/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/documents/digitalasset/dh_100360.pdf
6. 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.agedmed.es/actividad/documentos/notasPrensa/notaOseltamivir-Zanamivir_2.htm y en <http://www.pap.es/documentos/Articulos/PDF/1050.pdf>
7. Ministerio de Sanidad y Política Social. Zanamivir, ficha técnica para profesionales sanitarios [consultado 2 de sep 2009]. Disponible en <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62712&formato=pdf&formulario=FICHAS>
8. Yorifuji T, Suzuki E, and Tsudab T. Oseltamivir and Abnormal Behaviors. True or Not? *Epidemiology*. 2009; 20:619–21. [consultado 20 ago 2009]. Disponible en http://journals.lww.com/epidem/Abstract/2009/07000/Oseltamivir_and_Abnormal_Behaviors_True_or_Not_23.aspx
9. 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>
10. 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>
11. 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>
12. 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
13. 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;181:55–58.
14. 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.
15. Matheson N.J, Harnden A, Perera R, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):D002744.
16. 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
17. National 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>
18. Burch J, Corbett M, Stock C.H, 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.
19. 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.
20. World Health Organization. Drug Resistance Expected in H1N1 Pandemic [consultado 5 sep 2009]. Disponible en http://www.natap.org/2009/newsUpdates/070909_04.htm
21. 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;58:893–6.
22. 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.
23. 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.
 24. 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>.
 25. 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%20PANDÉMICA%20_H1N1_%2005-08-2009.pdf.
- doi: 10.1016/j.anpedi.2009.11.009