



SECCIÓN ARTÍCULOS DE REVISIÓN DE TEMA  
Año 11 Vol. 1 N° 13 – 2011 (Págs. 98 -107)

## INFLUENZA AH1N1/09 EN MUJERES EMBARAZADAS: REVISIÓN DE LA LITERATURA

Juan Sebastián Cabrera Fierro<sup>1</sup>, Diana Vanessa Suárez Ayala<sup>2</sup>, Fleider Leovani Gómez Cabrera<sup>3</sup>,  
Ángela Patricia Tejada Córdoba<sup>4</sup>, Gerardo Rafael Chávez Dulce<sup>5</sup>, Claudia Figueroa<sup>6</sup>

Fecha de recepción: Junio 21-2010

Fecha de aceptación: Junio 13-2011

### RESUMEN

La mayor parte de los estudios señalan que las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo para la influenza. Este riesgo es mayor si se tiene una condición médica subyacente, son de edad avanzada, o tienen una exposición en el tercer trimestre. Sobre las pruebas diagnósticas, la RT-PCR ha demostrado ser la más sensible y específica para la detección del virus del AH1N1/09. El embarazo no debe considerarse como una contraindicación para el uso de medicamentos como el Oseltamivir o Zanamivir puesto que los beneficios del tratamiento son mayores que los riesgos teóricos del uso de antivirales. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el uso de Oseltamivir frente a Zanamivir. El objetivo de este artículo es hacer una revisión de la literatura sobre el estado del arte del virus AH1N1/09 en el embarazo, su diagnóstico y tratamiento. Se realizó una búsqueda en las bases de datos de MEDLINE y COCHRANE de estudios sobre Influenza AH1N1/09 en embarazo.

**Palabras clave:** Influenza AH1N1/09, embarazo, vacuna, antivirales

### ABSTRACT

Most studies show that pregnant women are at increased risk for influenza. This risk is higher if you have an underlying medical condition, are elderly or have exposure in the third trimester. About the diagnostic tests, the RT-PCR has demonstrated be the most sensitive and specific for the detection of AH1N1/09 virus. Pregnancy should not be regarded as a contraindication for the use of drugs such as oseltamivir or zanamivir since the benefits of treatment outweigh the theoretical risks of the use of antivirals. No statistically significant differences in the use of oseltamivir against zanamivir. The aim of this article is to review the literature on the state of the art virus AH1N1/09 in pregnancy, diagnosis, treatment and prevention. A search in the databases MEDLINE and COCHRANE studies on Influenza AH1N1/09 in pregnancy.

**Key words:** Influenza AH1N1/09, pregnancy, vaccines, antiviral

1. Estudiante de último año de Medicina. Universidad de Nariño. e-mail: juansebastian07@gmail.com
2. Estudiante de último año de Medicina. Universidad de Nariño. e-mail: divane30@hotmail.com
3. Estudiante de último año de Medicina. Universidad de Nariño. e-mail: fleilegoc@hotmail.com
4. Estudiante de último año de Medicina. Universidad de Nariño. e-mail: anpateco@hotmail.com
5. Estudiante de último año de Medicina. Universidad de Nariño. e-mail: rachamed076@hotmail.com
6. Médica Epidemióloga. Secretaría Municipal de Salud de Pasto. e-mail: claudialilifg@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El virus de la Influenza AH1N1/09 ha sido el responsable de la primera pandemia del siglo XXI. Muchas de las complicaciones que conducen a la hospitalización y la mortalidad se producen en aquellas personas con condiciones de enfermedad de base o en mujeres en embarazo. Los estudios en modelos animales sugieren que el nuevo virus AH1N1/09 causa una enfermedad más grave y parece haber una mayor predilección por el epitelio alveolar que los virus de la gripe estacional. Durante el embarazo, y especialmente en el segundo y tercer trimestre, existe un mayor riesgo de presentar complicaciones asociadas a la infección. Esto no es exclusivo de este virus sino que ya se ha observado en anteriores pandemias de gripe por Influenza. Entre las complicaciones destaca la neumonía, que puede favorecer el aborto espontáneo o partos prematuros. También se ha observado una progresión más rápida a complicaciones respiratorias. Afortunadamente, el virus AH1N1/09 no es altamente patógeno, por lo tanto, el número de muertes y enfermedades graves ha sido de baja magnitud. Además, el AH1N1/09 es lento en la adquisición de resistencia al Oseltamivir y hasta la fecha, sólo aproximadamente 30 cepas fueron reportadas como Oseltamivir resistente, permitiendo un tratamiento eficaz si el tratamiento se inicia precozmente en el curso de la enfermedad.<sup>1</sup> El objetivo de este artículo es hacer una revisión de la literatura sobre el estado del arte del virus AH1N1/09 en el embarazo, su diagnóstico y tratamiento.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las bases de datos de MEDLINE y COCHRANE utilizando los siguientes términos MeSH: Influenza A Virus, AH1N1/09 Subtype; pregnancy, vaccine, neuraminidase inhibitors, antiviral. Los tipos de estudios evaluados eran revisiones sistemáticas, meta análisis, ensayos clínicos, guías de manejo

y estudios observacionales. Se tuvieron en cuenta todos los trabajos que contenían temas relacionados con el virus de la Influenza AH1N1/09 y embarazo.

## RESULTADOS

### Virología

El virus de la Influenza pertenece a la familia Orthomyxoviridae y se clasifica en tres tipos diferentes (influenza A, influenza B, y C), basados en las principales diferencias antigénicas.<sup>2</sup> La influenza A consta de 8 segmentos de genoma cubiertos por la nucleocápside, juntos constituyen la ribonucleoproteína (RNP) y cada segmento codifica para una proteína funcionalmente importante: La hemaglutinina (HA) es una glicoproteína que contiene 2 a 3 sitios de glicosilación. La hemaglutinina sirve de receptor al ácido siálico (ácido N-acetilneuramínico) e induce la penetración de las partículas virales por fusión de membranas a la célula huésped. HA es el sitio antigénico de mayor importancia del virus de la influenza; la neuraminidasa (NA) cataliza las uniones glicosídicas con el ácido siálico, acción que interviene en la liberación de viriones fuera de las células infectadas.<sup>3</sup>

### Influenza y embarazo

El virus de la pandemia de la gripe AH1N1/09 tiene una predilección por el tracto respiratorio inferior. En algunos casos, la infección resulta en una neumonitis y síndrome de distrés respiratorio agudo, que puede ser difícil de manejar a pesar de avanzadas técnicas de ventilación. Los efectos de la infección por AH1N1/09 en mujeres embarazadas se convirtieron en motivo de preocupación a principios del curso de la pandemia soportándose por datos de epidemias anteriores. Durante el embarazo ocurren cambios en el sistema inmunológico de la mujer para facilitar la tolerancia de los

antígenos fetales de origen paterno. Mientras que el embarazo es reconocido por el sistema inmune materno, la respuesta inmune se caracteriza por una alteración en el equilibrio TH1-TH2 (células T cooperadoras tipo 1- tipo 2). La respuesta inmune materna favorece la inmunidad humoral (respuesta TH2), y suprime la inmunidad mediada por células (respuesta TH1), lo que podría ser perjudicial para el feto.<sup>4</sup> Esta alteración de la respuesta inmune puede predisponer a las mujeres embarazadas a mayor severidad de ciertas infecciones, incluyendo la neumonía viral. Las mujeres embarazadas tienen un riesgo mayor de ser hospitalizadas por complicaciones pulmonares de la influenza, y el riesgo aumenta durante las etapas posteriores de la gestación y con comorbilidades.

En anteriores pandemias de gripe, la mortalidad materna ha sido superior a la observada en la población general que no está embarazada.<sup>5</sup> Zarychanski y colaboradores,<sup>6</sup> en un estudio de casos y controles encuentran que el 3% de las mujeres consideradas como casos confirmados estaban en embarazo, sin embargo, 13% ingresaron a la UCI y el 20% fueron hospitalizadas en otros servicios. Los investigadores del estudio de Influenza en las Unidades de Cuidado Intensivo de Australia y Nueva Zelanda (ANZIC) estudiaron una cohorte de todos los pacientes en estado crítico por infección de AH1N1/09 evaluando en uno de sus subgrupos al de las embarazadas y postparto. Sesenta y cuatro mujeres embarazadas fueron ingresadas en cuidados intensivos entre el 1 de junio y el 31 de agosto de 2009, representando un riesgo de ingreso a estas unidades trece veces mayor en comparación con las mujeres no embarazadas en edad fértil. El 69% de las gestantes ingresadas necesitaron soporte ventilatorio mecánico, y el 14% recibieron oxigenación por membrana extracorpórea.<sup>7</sup>

En el estudio de Campbell y colaboradores,<sup>8</sup> se hace una revisión sobre las características

y factores de riesgo para ingreso a UCI de los pacientes en los hospitales de Canadá durante los cinco primeros meses de la pandemia, de las 170 mujeres en edad reproductiva estudiadas, el 45.9% estaban embarazadas, sin embargo, no presentaban criterios de ingreso a la UCI ni factores de riesgo que aumentara la mortalidad en comparación con las mujeres no embarazadas, pero tenían una mayor incidencia de ingreso a los institutos de salud (12.6 Vs 0.94 por 100.000 habitantes), el ingreso en la UCI fue de 2,59 Vs 0,33 por 100.000 y muerte de 0,80 Vs 0,05 por 100.000 en comparación con las mujeres no embarazadas en edad fértil. Hanslik y colaboradores encontraron que en Francia, el embarazo, la obesidad, insuficiencia cardíaca y la diabetes son factores de riesgo para la admisión en una unidad de cuidados intensivos (OR = 5,2 (IC 95% 4,0-6,9), 3,8 (3,0-4,9), 3,3 (2,6-4,1) y 2,8 (2,3-3,4), respectivamente).<sup>9</sup> La mayor parte de los estudios apuntan a que las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo para la influenza. Este riesgo es mayor si se tiene una condición médica subyacente, son de edad avanzada, o tienen una exposición en el tercer trimestre. En un estudio en Estados Unidos con 272 pacientes se obtuvo un total de 18 pacientes (7%) en embarazo, de las cuales 6 (33%) tenía otra condición médica subyacente (asma en 4 pacientes y diabetes en 2 pacientes).

De las 18 pacientes embarazadas, 2 (11%) estaban en el primer trimestre, 3 (17%) estaban en el segundo trimestre, y 12 (67%) estaban en el tercer trimestre.<sup>10</sup> Jamieson y colaboradores,<sup>11</sup> en un estudio donde se registran las características de 34 mujeres embarazadas con diagnóstico de caso confirmado de AH1N1/09 en Estados Unidos durante el primer mes de la pandemia, encontraron que 22 mujeres (65%) estaban en el primer o segundo trimestre del embarazo y nueve (26%) estaban en el tercer trimestre, 11 mujeres (32%) iniciaron atención prenatal en el primer trimestre, 11 (32%) de las mujeres informaron contacto con un miembro

de la familia u otra persona cercana con neumonía en los 7 días anteriores de inicio de la enfermedad. Tres mujeres fueron trabajadoras de la salud, ninguna de las cuales había tenido contacto cercano con un paciente con Influenza en los últimos 7 días. Siete de las mujeres (21%) reportaron antecedentes de asma, y dos señalaron que toman medicamentos para trastornos crónicos: una estaba usando insulina para diabetes gestacional, la otra paciente estaba tomando labetalol para la hipertensión y el metimazol para el hipertiroidismo.

### **Efectos del virus AH1N1/09 sobre el feto**

Los efectos de la gripe materna sobre el feto no se conocen bien. La viremia se cree que ocurre infrecuentemente<sup>12</sup> y parece ser que se transmite verticalmente. Durante las pandemias anteriores, las mujeres embarazadas, particularmente aquellas con neumonía, tenían un alto índice de aborto espontáneo y parto prematuro. Según un estudio, más del 50% de las mujeres embarazadas tenían niños prematuros, cuando su enfermedad se complicó por neumonía.<sup>13</sup> Los síntomas asociados con el virus también pueden tener efectos perjudiciales sobre el feto en crecimiento. La hipertermia materna durante el primer trimestre duplica el riesgo de defectos de cierre del tubo neural y puede estar asociada con otras anomalías de nacimiento como el labio leporino y paladar hendido y anomalías congénitas del corazón. La fiebre materna durante el parto también puede dar lugar a resultados adversos neonatales o de desarrollo, incluidas las convulsiones neonatales, encefalopatía, parálisis cerebral, e incluso muerte neonatal.<sup>14</sup>

### **Diagnóstico**

Es de esperar que las mujeres embarazadas con Influenza AH1N1/09 presenten enfermedades respiratorias agudas típicas, a veces también náuseas, vómitos y diarrea. Más concretamente,

las mujeres embarazadas tienden a presentarse con síntomas similares compatibles con enfermedades similares a la influenza (94%), a saber, la fiebre (97%), además de tos y/o dolor de garganta.<sup>15</sup> Sin embargo, estas mujeres embarazadas declararon disnea con mayor frecuencia que las mujeres no embarazadas en edad reproductiva (RR 1,7) y la población en general no embarazada (RR 2,3).<sup>16</sup>

Muchas mujeres embarazadas tendrán un caso típico de influenza sin complicaciones, sin embargo, en algunas mujeres embarazadas, la enfermedad avanzará rápidamente y puede complicarse por infecciones bacterianas secundarias como neumonía. Puede presentarse sufrimiento fetal asociado a enfermedad grave en la madre. Deben realizarse pruebas en las mujeres embarazadas que se presume tienen una infección por el virus de la influenza tipo AH1N1/09 y las muestras tomadas de mujeres con infecciones por virus de la influenza tipo A que no se puedan subtipificar deben ser enviadas al laboratorio estatal de salud pública para diagnósticos adicionales con el fin de identificar el virus de la influenza AH1N1/09.<sup>17</sup>

Para evitar discrepancias entre los laboratorios y centros de salud se define:

- Caso confirmado de infección por Influenza de origen porcino (VI-OP) como una persona con enfermedad febril respiratoria aguda con una infección por VI-OP confirmada en el laboratorio por una o más de las siguientes pruebas:
  - a. RT-PCR en tiempo real (Diagnóstico Molecular)
  - b. Cultivo Viral
- Caso probable de infección por VI-OP se define como una persona con enfermedad febril respiratoria aguda, que es positiva para influenza A, pero negativa para H1

y H3 mediante un RT-PCR para influenza estacional.

- Caso sospechoso de infección por VI-OP es definido como una persona con enfermedad febril respiratoria aguda, cuyo inicio se dio:
  - Dentro de los siete días posteriores a un contacto cercano con una persona que es un caso confirmado de infección por VI-OP.
  - Dentro de los siete días posteriores a haber viajado a una comunidad donde se ha reportado uno más casos confirmados de infección por VI-OP.
  - O si reside en una comunidad donde hay uno o más casos confirmados de infección por VI-OP.

La vigilancia y diagnóstico de personas de alto riesgo, como las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, puede merecer la confirmación por laboratorio de infección por el virus AH1N1/09 en lugar de basar el tratamiento en la sospecha clínica. Distintas pruebas de diagnóstico se han creado para identificar con mayor especificidad y sensibilidad el virus de la Influenza AH1N1/09. Cuatro bases principales son las pruebas que se han venido realizando para la detección de la gripe en el laboratorio: pruebas de antígeno rápido (RIDT), pruebas directas de antígeno fluorescente (DFA), cultivo viral y pruebas moleculares tales como RT-PCR. Cada método tiene limitaciones y ventajas inherentes. RIDT proporcionan un tiempo de respuesta rápida y requieren poco conocimiento técnico, pero carecen de sensibilidad frente al cultivo viral y los métodos moleculares<sup>18</sup> y no hacen distinción entre los diversos tipos de influenza A.<sup>19</sup> El rendimiento de RIDT demostrado en metanálisis, demostró sensibilidades para la detección de AH1N1/09 de 2009 que van del 17,8% al 53,4%. Mientras RIDT mostró que importantes valores predictivos positivos, sus pobres valores de predictivo negativo hizo que los Centros para el Control de Enfermedades y la

Prevención recomendaran no tomar decisiones clínicas sobre la base de ensayos negativos RIDT.<sup>20</sup> El cultivo del virus y DFA es más sensible, pero requiere conocimientos técnicos especializados para realizarlo y tener un laboratorio con mayor infraestructura.

Ambos, DFA y el cultivo viral tienen la ventaja de identificar otros virus respiratorios que comúnmente circulan durante la temporada de gripe, como para influenza, adenovirus, virus respiratorio sincitial, aunque ninguno de estos 2 puede distinguir subtipos de influenza A. Por otra parte, tanto la DFA y los cultivos virales requieren tener expertos en microscopía, y el cultivo viral tiene un largo tiempo de cambio. En cuanto al valor de los cultivos virales, el largo tiempo de obtención de resultado (2-7 días) y la imposibilidad de subclasificar el virus hace que sea mucho menos atractivo y eficiente que las pruebas moleculares, las cuales pueden ser multiplicadas y se obtiene un resultado específico en un solo paso.

La RT-PCR es ampliamente considerada el estándar de oro para la detección molecular del virus de la influenza debido a su alta especificidad, la sensibilidad. La prueba más sensible es la RT-PCR. La única que específicamente puede distinguir AH1N1/09 de otros virus de influenza A es la prueba molecular, por lo general utilizando un ensayo de RT-PCR. Se han hecho ensayos dentro del marco de la RT-PCR para detectar la hemaglutinina, y neuraminidasa. El desarrollo de RT-PCRs tiene la ventaja de la mayor rapidez sobre la PCR convencional. El tiempo de realización es de aproximadamente 3 horas contando con la extracción, y los resultados negativos permiten descartar la presencia de virus A, con un alto grado de fiabilidad (hasta en más del 98% de los casos).

Además de los análisis cualitativos que se hacen con RT-PCR, los métodos cuantitativos están siendo adaptados, aunque más para la vigilancia e investigación y no para propósitos clínicos

iniciales de diagnóstico. Tanto las pruebas cualitativas y cuantitativas de RT-PCR según se informa son hasta 500 veces más sensibles que el cultivo viral, Se ha informado, y ha sido nuestra, que la RT-PCR cualitativa ha tenido mayor sensibilidad que los ensayos cuantitativos.<sup>21,22</sup>

### Vacuna

El 15 de septiembre de 2009, cuatro fabricantes de vacunas de la gripe recibieron la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para su nueva vacuna monovalente de la Influenza AH1N1/09. Los grupos de edad recomendada para la vacunación, las precauciones, contraindicaciones aprobadas para esta nueva vacuna contra la influenza AH1N1/09 son idénticos a los aprobados para vacunas contra la gripe estacional. Existen dos tipos diferentes de vacuna contra la Influenza AH1N1/09. La vacuna inactivada (MIV) y la vacuna de virus vivo atenuado (LAIV). La diferencia entre estos dos tipos de vacuna es que durante la preparación de la vacuna inactivada (IV) el virus se inactiva, perdiendo la capacidad de causar infección y por lo tanto no puede causar la enfermedad de Influenza. Por otro lado, la preparación de virus vivo atenuado (LAIV) contiene virus vivo atenuado al que se ha limitado su capacidad de infectar pero manteniendo su capacidad de replicarse solo a la temperatura de la mucosa nasal. Esta vacuna de virus vivo atenuado (LAIV) no debe producir síntomas sistémicos pero tiene el potencial de causar síntomas leves (congestión nasal, dolor de garganta etc.). La vacuna de virus vivo atenuado (LAIV) se administra intranasal mediante atomizador ("spray"), mientras que la vacuna inactivada (IV) se administra mediante inyección intramuscular.

Los datos preliminares indicaron que la inmunogenicidad y seguridad de estas vacunas son similares a los de las vacunas contra la gripe estacional. Los efectos secundarios comunes

reportados incluyen malestar local (por ejemplo, dolor o sensibilidad en el lugar de inyección) en casi 46% de los sujetos, y uno o más síntomas sistémicos (por ejemplo, malestar general, dolor de cabeza o mialgia) en un 45% de sujetos. El desmayo se puede presentar inmediatamente después de recibir cualquier inyección y se informó extraordinariamente después de la vacuna contra la gripe. Al igual que cualquier otro medicamento, las vacunas pueden originar problemas graves, como severas reacciones alérgicas. Sin embargo, las reacciones alérgicas que ponen en peligro la vida ocasionadas por las vacunas son muy raras. Todas las personas que sufren una alergia grave (riesgo para la vida) a los huevos o cualquier otra sustancia incluida en la vacuna no se deben vacunar, sin tener en cuenta si están o no embarazadas. Los proveedores deben preguntar a los pacientes si tienen alguna alergia grave o si alguna vez tuvieron una reacción alérgica grave después de recibir una vacuna contra la gripe.<sup>23</sup>

Aunque es muy poco probable que haya una escasez de la vacuna AH1N1/09, su disponibilidad y la demanda pueden ser impredecibles. En este contexto, la Comisión de Prácticas de Inmunización de la CDC (ACIP) recomienda que ciertos grupos de la población reciban la vacuna AH1N1/09 con carácter prioritario. Las mujeres embarazadas son uno de estos grupos prioritarios. Ellas están en un riesgo mayor de complicaciones y también puede potencialmente ofrecer protección a los niños que no pueden ser vacunados, a través de transferencia de anticuerpos maternos para el feto. La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA) aprobó el uso de una dosis de la vacuna para la protección completa de las personas de 10 años de edad en adelante. Por consiguiente, se recomienda que una mujer embarazada reciba una dosis de la vacuna monovalente contra la gripe AH1N1/09.

Las madres en período de lactancia deben colocarse tanto la vacuna contra la gripe de temporada como la vacuna monovalente contra la influenza AH1N1/09. La lactancia es perfectamente compatible con la vacunación contra la gripe, y la prevención de la infección maternal brinda protección secundaria al bebé. La vacunación maternal es especialmente importante para los bebés menores de 6 meses que no son elegibles para la vacunación. Además, la transmisión de los anticuerpos relacionados con la vacunación mediante la lactancia reduce aún más las posibilidades de que el bebé contraiga la gripe. Las mujeres embarazadas deben recibir la vacuna contra la influenza en forma inactiva inyectable, ya que la vacuna viva atenuada contra AH1N1/09 nasal está contraindicada durante el embarazo y las madres lactantes deben recibir la vacuna ya sea en forma inyectable o en spray nasal. Los viales de dosis múltiples de la vacuna contienen el conservante timerosal para evitar el desarrollo de bacterias. No existe evidencia de que el timerosal sea perjudicial para una mujer embarazada o un feto. Sin embargo, debido a que algunas mujeres están preocupadas por la exposición a los conservantes durante el embarazo, los fabricantes están preparando vacunas contra la gripe de temporada y vacunas monovalentes contra la gripe AH1N1/09 libres de conservantes, en jeringuillas de dosis única. Los CDC recomiendan que las mujeres embarazadas reciban la vacuna contra la influenza con o sin timerosal.

Se recomienda la vacuna contra la gripe de temporada a todas las mujeres embarazadas en cualquier momento del embarazo, y no existen pruebas de que afecte a las mujeres embarazadas o a sus bebés. El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP, por sus siglas en inglés) también recomienda que se administre la vacuna monovalente contra la gripe AH1N1/092009 a todas las mujeres embarazadas en cualquier momento del embarazo.

## Antivirales

Según la CDC el virus de la Influenza AH1N1/09 es susceptible a los medicamentos oseltamivir y zanamivir, cuyo mecanismo de acción es inhibir la neuraminidasa, sin embargo, son resistentes al amantadine y rimantidine.<sup>24</sup> El oeltamivir y zanamivir son categoría C en el embarazo, lo que indica que no hay estudios clínicos que se hayan realizado para evaluar la seguridad de estos medicamentos para mujeres embarazadas. Sin embargo, el embarazo no debe considerarse como una contraindicación para el uso de estos medicamentos. Las mujeres embarazadas pueden estar en alto riesgo de complicaciones graves por la influenza AH1N1/09, y los beneficios del tratamiento o quimioprofilaxis con zanamivir u oseltamivir son mayores que los riesgos teóricos de uso de antivirales.

El oseltamivir se administra por vía oral, en contraste el zanamivir, se administra vía inhalación por lo que la absorción sistémica es menor. El oseltamivir es preferido para el tratamiento de las mujeres embarazadas debido a su actividad sistémica.<sup>25</sup> El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible, los beneficios que se espera son mayores si el tratamiento comienza dentro de las 48 horas del inicio de los síntomas (sobre la base de datos de estudios de gripe estacional).<sup>26</sup> En un estudio se realizó una revisión sistemática y un análisis cuantitativo de todos los ensayos clínicos aleatorizados publicados sobre el uso de los inhibidores de la neuraminidasa como quimioprofilaxis. Encontraron que hubo una disminución de la frecuencia de los síntomas de la gripe [RR], 0,26 [95% CI, 0,18 a 0,37] pero no tuvieron efecto sobre la gripe asintomática (RR: 1,03 [IC, 0,81 a 1,30]. Encontraron que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el zanamivir y oseltamivir en prevenir la gripe.<sup>27</sup>

**Oseltamivir (Tamiflu<sup>®</sup>)**

Es un profármaco que se hidroliza en el hígado a su metabolito activo, oseltamivir carboxilado, con una vida media de aproximadamente 6-10 horas. La dosis oral en adultos es de 75 mg dos veces al día durante 5 días. Para la quimioprofilaxis, la dosis recomendada es de 75 mg una vez al día durante 10 días después de la exposición.

Según un estudio el fosfato de oseltamivir es ampliamente metabolizado en un modelo ex vivo de placenta humana. El oseltamivir carboxilado activo fue identificado en las circulaciones materna y fetal cuando se administraron dosis muy altas del profármaco pero se encontró que la transferencia transplacentaria del metabolito fue incompleta.<sup>28</sup> En estudios de vigilancia poscomercialización, 61 mujeres embarazadas que estuvieron expuestas al oseltamivir fueron reportados por el fabricante. Entre estos embarazos, hubo 10 abortos, 1 caso de trisomía 21 y anencefalia.<sup>29</sup> Estos hallazgos son consistentes con datos de 2 servicios de información japoneses que siguieron de forma prospectiva a 90 mujeres embarazadas quienes tomaron dosis terapéuticas de oseltamivir durante el primer trimestre. En estos 90 casos, hubo una malformación (1,1%), que está dentro de la incidencia de malformaciones mayores en la población general (1% -3%).<sup>30</sup>

**Zanamivir (Relenza<sup>®</sup>)**

El zanamivir se administra por inhalación de un polvo seco. La biodisponibilidad del fármaco es de 10%-20% por cada inhalación, en comparación con el 2% por vía oral. La vida media está entre 2,5 y 5,1 horas. Las dosis estándar son de 10 mg dos veces al día (dos inhalaciones de 5 mg cada una) por 5 días para el tratamiento y 10 mg una vez al día por 10 días como profilaxis. Este medicamento no se metaboliza, por lo que a la dosis no es necesario realizar ajustes en individuos con deterioro de la función hepática. El aclaramiento es principalmente por filtración

glomerular. En un ensayo clínico fase I se está estudiando la viabilidad de la vía intravenosa de este antiviral.<sup>31</sup> Zanamivir promete ser un medicamento seguro, sin embargo no hay ensayos que demuestren su seguridad, solo hay algunos reportes como el de tres mujeres embarazadas que fueron expuestas a zanamivir. Entre estas mujeres, hubo un aborto espontáneo, un embarazo fue interrumpido y la otra mujer tuvo un embarazo normal. El Instituto de Información de Medicamentos del Japón reportó a una mujer que tomó zanamivir a las 4 semanas de gestación que al final tuvo un niño sano a término.<sup>32</sup>

**Antivirales y lactancia**

El uso de medicamentos antivirales para el tratamiento o quimioprofilaxis no debe ser una contraindicación para la lactancia materna. Un informe reciente describe a una madre lactante que se le dio tratamiento con oseltamivir 75 mg por vía oral dos veces al día por cinco días. Los autores calcularon que el bebé recibía oseltamivir 0,012 mg / kg al día, que es mucho menos que las dosis pediátricas (2-4 mg / kg al día). Esta dosis es poco probable que cause efectos adversos en los lactantes amamantados. Zanamivir tiene una absorción sistémica pobre, y no es probable que pueda llegar al torrente sanguíneo del bebé. Se ha estimado que en la lactancia materna, los lactantes reciben alrededor de 0,075 mg de zanamivir diarios en la leche materna después de una dosis inhalada 10 mg, que es menos del 1% de la profilaxis recomendada para los niños.<sup>33</sup>

**CONCLUSIONES**

Gran parte de los estudios publicados hasta ahora reportan que las embarazadas tienen un mayor riesgo de tener complicaciones y admisión a UCI que las mujeres en edad fértil pero que no están embarazadas, al parecer por alteraciones inmunológicas que se llevan a cabo durante el embarazo.

El grado de severidad de la infección depende del periodo gestacional en que se encuentren y las comorbilidades subyacentes que padecen (asma, diabetes, etc). Aunque los efectos de la infección por este virus en el feto no han sido estudiados, parece que afortunadamente las posibilidades de infección fetal son bajas y se orienta más a que los probables trastornos se deben a los síntomas manifiestos durante la infección como por ejemplo la fiebre. La forma en diagnosticar la infección para definir como caso confirmado es a través de la RT-PCR en tiempo real y el cultivo viral, los cuales han mostrado mayor sensibilidad y especificidad. Se recomienda la vacuna contra la gripe de temporada a todas las mujeres embarazadas en cualquier momento del embarazo, y no existen pruebas de que afecte a las mujeres embarazadas o a sus bebés. El tratamiento antiviral debe considerarse como parte del manejo de la gripe en pacientes en embarazo, el oseltamivir y el zanamivir no tienen diferencias estadísticamente significativas que demuestren la superioridad de uno con respecto al otro, sin embargo hay que destacar que es indispensable tener en cuenta que por los efectos sistémicos el Oseltamivir ofrece mejor control de la infección, el zanamivir es mejor para la quimioprofilaxis.

### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al doctor Mario Caicedo por incentivar el espíritu investigativo y motivarnos a escribir esta revisión.

### REFERENCIAS

- Philippe R. S. Lagace, Ethan Rubinstein et al: Influenza epidemiology—past, present, and future. *Crit Care Med* 2010; 38[Suppl.]:e1– e9
- Hayden F, Treanor J, Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine—4th ed. [edited by] Robert J. Mason, V. Courtney Broadus, John F. Murray, Jay A. Nadel. Philadelphia, PA. Elsevier, 2005.
- Vega S, Reyes G. El virus de la Influenza. *Neumología y cirugía de tórax*, vol. 66, s1, 2007
- Lapinsky S.L. Critical illness as a result of influenza A/AH1N1/09 infection in pregnancy. *BMJ* 2010;340:c1235
- Lapinsky S.L. Critical illness as a result of influenza A/AH1N1/09 infection in pregnancy. *BMJ* 2010;340:c1235
- Zarychanski R, Tammy S, Anand K, Steve D, Lawrence E, Kettner J, Plummer F. Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza AH1N1/09 virus infection. *CMAJ* - February 23, 2010; 182(3); 257
- Steven A.R, Ville P, Ian S, Rinaldo B, Bailey M, Cooper D.J, Cretikos M, et al. Critical Care Services and 2009 AH1N1/09 Influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009; 361:1925-34.
- Campbell A, Rodin R, Kropp R, Mao Y, Hong Z, Vachon Y, Spika J, Pelletier L. Risk of severe outcomes among patients admitted to hospital with pandemic AH1N1/09 influenza. *CMAJ* - March 09, 2010; 182(4); 349-355
- Hanslik T, Boelle P, Flahault A. Preliminary estimation of risk factors for admission to intensive care units and for death in patients infected with AH1N1/09 2009 influenza virus, France, 2009-2010. *PLoS Curr Influenza*. 2010 Mar 9:RRN1150.
- Jain S, Kamimoto L, Bramley A.M, Schmitz A.M, Benoit S.R, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 AH1N1/09 Influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361: 1935-44.
- Jamieson D.J, Honein M.A, Rasmussen S.A, Williams J.L, Swerdlow D.L, Biggerstaff M.S, et al. AH1N1/09 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009. 374: 451-458.
- Lapinsky S.L. AH1N1/09 novel influenza A in pregnant and immunocompromised patients. *Crit Care Med* 2010;38[Suppl.]:e52– e57
- Satpathy H.K., Lindsay M, Kawwass J.F. Novel AH1N1/09 Virus infection and pregnancy. *Postgraduate Medicine: Volume 121: No.6*
- Wilson MG, Stein AM. Teratogenic effects of Asian influenza. An extended study. *JAMA*. 1969; 210(2):336–337.
- Hurt AC et al. Performance of influenza rapid point-of-care tests in the detection of swine lineage AH1N1/09 influenza viruses. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 2009;3(4):171-76
- Satpathy H.K., Lindsay M, Kawwass J.F. Novel

- AH1N1/09 Virus infection and pregnancy. *Postgraduate Medicine: Volume 121: No.6*
17. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades. Atlanta: CDC's; 29 de Septiembre de 2009 [24 de diciembre de 2009, 2:00 p.m., hora del este/23 de abril de 2010]. Gripe AH1N1/09: Diagnóstico y prueba de laboratorio. Descargado de: <http://espanol.cdc.gov/enes/AH1N1/09 flu/diagnosis/>
  18. Ginocchio CC, Zhang F, Manji R, et al: Evaluation of multiple test methods for the detection of the novel 2009 influenza AH1N1/09 during the New York City outbreak. *J Clin Virol* 2009; 45:191-195
  19. Balish A, Warnes CM, Wu K, et al: Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza AH1N1/09 virus— United States, 2009. *MMWR Morbid mortal wkly Rep* 2009; 58:826-829
  20. Balish A, Warnes CM, Wu K, et al: Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza AH1N1/09 virus— United States, 2009. *MMWR Morbid mortal wkly Rep* 2009; 58:826-829
  21. Poon LLM, Chan KH, Smith GJ, et al: Molecular detection of a novel human influenza AH1N1/09 of pandemic potential by conventional and real-time quantitative RT-PCR assays. *Clin Chem* 2009.
  22. Boggild A, McGeer A. Laboratory diagnosis of 2009 H1N1 influenza A virus. *Crit Care Med* 2010; 38 (suppl). Disponible en: <http://www.zshare.net/download/7428454707c1522f/>
  23. Satpathy H.K., Lindsay M, Kawwass J.F. Novel AH1N1/09 Virus infection and pregnancy. *Postgraduate Medicine: Volume 121: No.6*
  24. Lapinsky S.L. AH1N1/09 novel influenza A in pregnant and immunocompromised patients. *Crit Care Med* 2010;38[Suppl.]:e52- e57
  25. Bozzo P, Djokanovic, Koren G. Influenza in pregnancy: Risks, vaccines, and antivirals. *J Obstet gynaecol Can* 2009;31(12):1172-1175
  26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory committee on immunization practices (ACIP). Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR Recomm Rep* 2008 Aug 8; 57(RR-7):1-60.
  27. Worley KC, Roberts SW, Bawdon RE. The metabolism and transplacental transfer of oseltamivir in the ex vivo human model. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2008; 2008:927574.
  28. Bozzo P, Djokanovic, Koren G. Influenza in pregnancy: Risks, vaccines, and antivirals. *J Obstet gynaecol Can* 2009;31(12):1172-1175
  29. Khazeni N, Bravata D.M, Holty J.C, Uyeki T.M, Stave C.D, Gould M.K. Systematic review: Safety and efficacy of extended-duration antiviral chemoprophylaxis against pandemic and seasonal influenza. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 464-473.
  30. Bozzo P, Djokanovic, Koren G. Influenza in pregnancy: Risks, vaccines, and antivirals. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31(12):1172-1175
  31. Ward P, Small I, Smith J, et al. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55(Suppl 1):i5-21.
  32. Smith J.R, Ariano R.E, Toovey S. The use of antiviral agents for the management of severe influenza. *Crit Care Med* 2010; 38[Suppl.]:e43- e51
  33. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, et al. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza AH1N1/09 in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ* 2009; 181:55-58