

## COMENTARIO EDITORIAL

### GRUPE A (H1N1) EN MUJERES EMBARAZADAS: HECHOS CONOCIDOS, DESCONOCIDOS, Y EVALUACIÓN BENEFICIO-RIESGO

En marzo de este año 2009, se produjo en México un brote de una infección respiratoria grave que con gran rapidez se transformó en epidemia. Pronto se identificó como debida a un nuevo tipo de virus que parecía el de la gripe porcina, o virus S-OIV [del inglés, *swine-origin influenza A (H1N1) virus*]<sup>1-4</sup>. Esta gripe mostró tan alto grado de contagio y rápida expansión, que en los primeros días de julio ya se habían confirmado más de 94.000 casos en más de 100 países; aunque pronto se apreció que no era tan grave como se temió en un principio. En abril, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró como una emergencia de Salud Pública Internacional y, en junio, comunicó que ya se estaba produciendo una pandemia junto con la preocupación de que el virus mutara. Una comunicación que, lógicamente, aumentó la preocupación en las autoridades sanitarias, pero también en la población general; posiblemente debido a la amplia, constante y, no siempre clara, información ofrecida por los medios de comunicación, junto a la diaria enumeración de las personas fallecidas por esta infección.

Los síntomas de esta nueva gripe A (H1N1), son muy similares a los de la gripe común, siendo una diferencia que cursa con fiebre más alta que la gripe estacional; aunque esta diferencia no es suficiente para establecer el diagnóstico clínico. Por tanto, es necesario realizar el análisis específico para establecer el diagnóstico. De lo que sí parece haber cada vez más evidencia, es que las mujeres embarazadas, sin patologías crónicas de base, se han visto gravemente afectadas por el virus de la gripe A(H1N1) 2009. Datos publicados recientemente por los *Centers for Disease Control* (CDC) de Atlanta muestran que un 6% de los fallecimientos por Gripe A(H1N1) confirmada han sido mujeres embarazadas, cuando se estima que solo un 1% de la población son mujeres gestantes.

**Hechos aceptados en el momento actual:** a) La infección afecta más frecuentemente a la población más joven, como se ha constatado en varios trabajos. En la Tabla 1 se muestran los datos de uno de los trabajos más recientes que incluye una de las muestras más amplia<sup>3</sup>. De esta tabla se desprende que alrededor del 60% de los casos corresponde a edades de 18 años o menores, el 35,15% a las comprendidas entre 19 y 50 años, y sólo un 5,08% a mayores de 50 años. Por consiguiente, estos datos apoyan las observaciones previas de que los jóvenes (hasta 18 años) son los más susceptibles a la infección, siendo mucho menos frecuente en las personas de más de 50 años.

TABLA 1  
DISTRIBUCIÓN POR EDADES DE LOS PACIENTES  
CON GRIPE A(H1N1) CONFIRMADA (TOMADA DE LA REFERENCIA N°3)

EDADES DE LOS PACIENTES	N° DE CASOS (MUESTRA TOTAL 532)	% DE AFECTADOS
0-23 meses	14	2,63
2-4 años	27	5,08
5-9 años	65	12,22
10-18 años	212	39,85
19-50 años	187	35,15
≥51 años	27	5,08
<b>TOTAL</b>	<b>532</b>	<b>100.-</b>

b) La afectación suele ser leve, siendo los síntomas más frecuentes fiebre (94%), tos (92%), dolor de garganta (66%), diarrea (25%) y vómitos (25%)<sup>3</sup>. Entre 399 pacientes con gripe A (H1N1) con diagnóstico confirmado, un 9% tuvo que ser hospitalizado, y entre los hospitalizados, el 41% padecía alguna enfermedad crónica de base<sup>3</sup>.

c) En relación con el tratamiento, el virus de la gripe A (H1N1)-2009 es susceptible al *oseltamivir* y al *zanamivir*, ambos inhibidores de la neuraminidasa<sup>5</sup>.

d) Tipos de vacunas. Unas son no-infecciosas, y se producen con virus inactivados y con antígenos de superficie, por lo que no producen signos de gripe. Otras se realizan con virus vivos atenuados, y pueden causar síntomas leves de gripe. Mientras que las primeras son administradas mediante inyección intramuscular, las segundas lo son mediante sprays intranasales y se comercializan para su uso en mujeres no embarazadas, niños a partir de los 6 meses y adultos hasta los 49 años. Para ciertas infecciones también se dispone de vacunas hechas mediante ingeniería genética. Los estudios serológicos han mostrado que las vacunas de la gripe estacional no son eficientes para la nueva gripe A (H1N1), por lo que son necesarias vacunas específicas. Se ha sugerido que la inclusión, como adyuvante, de una emulsión de aceite en agua aumenta la inmunogenicidad, e induce anticuerpos de reacción cruzada contra otras variantes antigénicas<sup>4-7</sup>. Por ello, la OMS ha sugerido que se añadan adyuvantes a la vacuna.

e) Análisis de dosis y eficacia de las vacunas. Dos recientes trabajos han mostrado datos preliminares de la vacuna monovalente de la gripe A (H1N1). En uno<sup>8</sup> se analiza la vacuna H1N1 con antígeno de superficie y el adyuvante MF59 (del laboratorio Novartis). En ese artículo se muestran los resultados de la utilización de una o dos dosis de 7,5 µg, observando que, aunque dos dosis (un total de 15µg de H1N1) da lugar a un nivel mayor de anticuerpos, se obtiene seroconversión en el 80% de los individuos, tanto con una como con dos dosis, en los primeros 14 días. En el otro trabajo<sup>9</sup> se analiza una dosis única de 15µg de la vacuna H1N1 sin adyuvantes y con virus inactivados (CSL Biotherapies, Australia), y se observa que es inmunogénica en un 96,7% de individuos sanos, tanto jóvenes como adultos de edades medias. Los dos tipos de vacunas han

mostrado algunos efectos adversos tanto a nivel local en la zona de inyección (dolor, sensibilidad, enrojecimiento, endurecimiento, equimosis), como a nivel sistémico (fiebre alta, dolor de cabeza, mialgia, malestar, enfriamiento, náuseas, vómitos), si bien en alrededor del 97-98% de los casos estos efectos fueron leves o moderados.

El día 15 de septiembre de 2009, la FDA (*Food and Drugs Administration*), ha aprobado la vacuna monovalente contra la gripe A (H1N1)-2009, hecha con un virus de la variedad *A/California/7/09-like virus*. Para las vacunas inyectables se utilizan virus inactivados, pero para las vacunas de administración por vía nasal, virus vivos atenuados.

g) En relación con la mujer embarazada. Por la experiencia obtenida tanto de la gripe estacional como de otras epidemias<sup>10,11</sup>, se sabe que si las mujeres embarazadas adquieren la infección, tienen más riesgo de complicaciones y una mortalidad más alta que las que no están embarazadas. Este mayor riesgo se ha atribuido a los cambios inmunológicos, cardiovasculares y respiratorios entre otros, que tienen lugar en las mujeres gestantes<sup>12</sup>; además, si la mujer embarazada tiene una enfermedad crónica, el riesgo es aún mayor. Por ello, se viene recomendando que las mujeres embarazadas se vacunen tanto de la gripe estacional como de la gripe A(H1N1).

**Aspectos desconocidos de la gripe A (H1N1) en el momento actual:** La mayoría de los aspectos que se desconocen se derivan de la dificultad para tener suficientes datos sobre efectos adversos en general y por grupos de población (eficacia, dosis únicas o dobles,...), debido al poco tiempo transcurrido desde que la gripe A(H1N1) se consideró un problema de Salud Pública transformado en pandemia. De hecho, algunos de los datos referidos en el apartado anterior son todavía provisionales; pero un aspecto que se viene observando, (sobre todo, con los datos provenientes de la infección durante el invierno en el hemisferio sur), es que la gripe A (H1N1), no está siendo tan grave como se temió en un principio. Por otra parte, estos datos son difíciles de extrapolar a los distintos grupos de población (como niños, mujeres embarazadas o adultos) y a aquellas personas que padecen enfermedades de base y enfermedades crónicas. Sin embargo, basándose en la experiencia que se tiene con las vacunas tradicionales de la gripe común, se asume que la respuesta de estos grupos de población será prácticamente igual a los grupos similares de población sana.

Aunque los efectos adversos identificados tras la vacunación no parecen ser graves, se ha observado que los producidos por las vacunas con adyuvantes son moderadamente mayores que los producidos por las que no tienen adyuvantes<sup>9</sup>. También se viene insistiendo en que los procesos de fabricación son iguales que los de las vacunas estacionales, y que éstos han mostrado su seguridad. No obstante, con los tamaños de muestras de personas vacunadas contra la gripe A (H1N1) actualmente estudiados, no se puede descartar aún que existan efectos adversos graves pero menos frecuentes. Por ello, se siguen llevando a

cabo estudios utilizando otras vacunas con virus vivos atenuados y virus inactivados, y con/sin adyuvantes, así como estudios epidemiológicos a posteriori.

**Evaluación del beneficio-riesgo en mujeres embarazadas.** Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, en el caso de la población de mujeres embarazadas o que pudieran estarlo, se deben tener en cuenta los siguientes aspectos y pautas.

- A. Aunque hay muy poca información sobre el potencial riesgo que puede tener la gripe A (H1N1) en la mujer embarazada, y ninguna en el producto de la gestación, no se debe olvidar que la mujer gestante tiene un riesgo elevado para presentar las complicaciones relacionadas con ella, incluso en su forma más grave. Por esto, todos los organismos internacionales (CDC, OMS, EMEA...) consideran que **las mujeres embarazadas (o que pudieran estarlo) deben vacunarse contra la gripe A (H1N1), independientemente del trimestre del embarazo en el que se encuentren.**
- B. Si la mujer embarazada tiene fiebre alta (con otros síntomas de gripe o sin ellos), lo primero que se debe hacer es bajar la fiebre. Una fiebre de  $\geq 38,5^{\circ}$  mantenida, es un factor de riesgo para el embrión o feto. En principio, el paracetamol es el antitérmico de elección. Los AINE's (como la Aspirina®, Ibuprofeno u otros) nunca se utilizarán (ni con gripe ni sin gripe H1N1) a partir de las semanas 28-30 de gestación. Tras la toma del antitérmico la embarazada **siempre** debe acudir a su médico para estudiar el origen de la hipertermia.
- C. Todos los organismos internacionales **aconsejan el tratamiento con antivirales** (oseltamivir o zanamivir) en las **mujeres embarazadas con gripe A (H1N1) confirmada, o con sospecha de padecerla**, aunque no hay un claro consenso en qué antiviral utilizar. Se está usando más (en pacientes en general) el oseltamivir por vía oral<sup>13</sup>. Sin embargo, la Organización de Especialistas en Teratología de EE.UU. (OTIS)<sup>14</sup>, considera que en el caso de la mujer embarazada, se podría valorar el uso de zanamivir. Este se administra por vía inhalatoria, y sólo alrededor del 20% del medicamento pasa a la circulación sistémica, lo que implica una exposición fetal menor. Además, se sabe que el mayor reservorio del virus está en pulmón y orofaringe, por lo que la vía inhalatoria podría ser muy útil. Sin embargo, los CDC consideran<sup>15</sup> que el oseltamivir es preferible por su mayor absorción sistémica, ya que esa mayor absorción suprimirá más eficazmente la carga viral en otros sitios diferentes al sistema respiratorio, incluyendo la placenta, y protegiendo la transmisión madre hijo.
- D. En cuanto al tipo de vacuna, no hay unanimidad al no existir estudios previos relativos a su seguridad sobre el embrión y feto. No obstante, por la experiencia con las vacunas para la gripe estacional y con los datos disponibles en los estudios más recientes<sup>8-9</sup>, las vacunas sin adyuvantes y sin el conservante tiomersal parecen ser más tranquilizadoras para su uso durante la

gestación. Así mismo, no hay que olvidar que las vacunas en mujeres embarazadas siempre que sea posible deben ser con virus inactivados, o con ingeniería genética.

Madrid, 17 de Septiembre de 2009

**María Luisa Martínez-Frías**

Directora del ECEMC, y SITTE/SITE  
Centro de Investigación sobre Anomalías  
Congénitas (CIAC), Madrid  
IP, Grupo ECEMC en el CIBER  
de Enfermedades Raras, ISCIII, Madrid.

**Elvira Rodríguez-Pinilla**

Responsable de la Sección de Teratología  
Clínica del CIAC, y del SITTE/SITE.  
CIBER de Enfermedades Raras, ISCIII, Madrid.

**Referencias**

1. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, Sessions WM, Xu X, Skepner E, Deyde V, Okomo-Adhiambo M, Gubareva L, Barnes J, Smith CB, Emery SL, Hillman MJ, Rivailler P, Smagala J, de Graaf M, Burke DF, Fouchier RA, Pappas C, Alpuche-Aranda CM, López-Gatell H, Olivera H, López I, Myers CA, Faix D, Blair PJ, Yu C, Keene KM, Dotson PD Jr, Boxrud D, Sambol AR, Abid SH, St George K, Bannerman T, Moore AL, Stringer DJ, Blevins P, Demmler-Harrison GJ, Ginsberg M, Kriner P, Waterman S, Smole S, Guevara HF, Be-longia EA, Clark PA, Beatrice ST, Donis R, Katz J, Finelli L, Bridges CB, Shaw M, Jernigan DB, Uyeki TM, Smith DJ, Klimov AI, Cox NJ. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science*. 2009. Jul 10;325(5937):197-201.
2. Smith GJ, Vijaykrishna D, Bahl J, Lycett SJ, Worobey M, Pybus OG, Ma SK, Cheung CL, Raghwani J, Bhatt S, Peiris JS, Guan Y, Rambaut A. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature*. 2009 Jun 25;459(7250):1122-125.
3. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, Gubareva LV, Xu X, Bridges CB, Uyeki TM. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009 Jun 18;360(25):2605-2615. [Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Jul 2;361(1):102]
4. Health Protection Agency; Health Protection Scotland; National Public Health Service for Wales. Epidemiology of new influenza A (H1N1) virus infection, United Kingdom, April-June 2009. HPA Northern Ireland Swine influenza investigation teams. *Euro Surveill*. 2009 Jun 4;14(22). pii: 19232
5. Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:433-435.
6. Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanwolleghe T, Dramé M, Clement F, Hons E, Devaster JM, Leroux-Roels G. Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Aug 18;370(9587):580-589.
7. Galli G, Hancock K, Hoschler K, DeVos J, Praus M, Bardelli M, Malzone C, Castellino F, Gentile C, McNally T, Del Giudice G, Banzhoff A, Brauer V, Montomoli E, Zamboni M, Katz J, Nicholson K, Stephenson I. Fast rise of broadly cross-reactive antibodies after boosting long-lived human memory B cells primed by an MF59 adjuvanted prepandemic vaccine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 May 12;106(19):7962-7967.
8. Clark TW, Pareek M, Hoschler K, Dillon H, Nicholson KG, Groth N, Stephenson I. Trial of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent MF59-Adjuvanted Vaccine -- Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10. [Epub ahead of print]
9. Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, Wichems CH, Gittleson C, Bennet J, Dawson G, Hu W, Leggio C, Washington D, Basser RL. Response after One Dose of a Monovalent Influenza A (H1N1) 2009 Vaccine -- Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10. [Epub ahead of print]
10. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol*. 1998 Dec 1;148(11):1094-1102.
11. Dodds L, McNeil SA, Fell DB, Allen VM, Coombs A, Scott J, MacDonald N. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ*. 2007 Feb 13;176(4):463-468.

12. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis.* 2006 Nov;12(11):1638-1643.
13. Ward P, Small I, Smith J, Suter P, Dutkowski R. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Feb;55 Suppl 1:i5-i21. Review
14. Organization of Teratology Information Specialists (OTIS). [www.OTISpregnancy.org](http://www.OTISpregnancy.org)
15. Surveillance for pediatrics deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection –United States, April-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:941-947.