

Estrategias para la reducción de la brecha del conocimiento a la acción en Argentina: la prevención y tratamiento de la Influenza A (H1N1) en embarazadas como caso de análisis

Esandi, María Eugenia (Mg) ⁽¹⁾; De Luca, Mario
(Médico Especialista en Calidad de Servicios de Salud –ITBA-⁽¹⁾);
Chapman, Evelina (Mg)⁽¹⁾; García Dieguez, Marcelo (Mg)⁽¹⁾;
Carbonelli, Natacha (Diseñadora multimedial)⁽¹⁾; Ortiz, Zulma (Mg)⁽²⁾.

Resumen

Los reportes rápidos basados en la evidencia constituyen una de las estrategias para la reducción de la brecha del conocimiento a la acción. **Objetivo:** comunicar los resultados y lecciones aprendidas a partir de la elaboración de un reporte rápido sobre la efectividad y seguridad del uso de vacunas y antivirales para influenza pandémica en embarazadas. **Métodos:** revisión sistemática sobre efectividad y seguridad del uso de antivirales y vacunas para influenza tipo A (H1N1) en embarazadas. **Resultados:** Se recuperaron 166 citas; aunque sólo 88 cumplieron los criterios de inclusión. Los reportes epidemiológicos de la afectación de la pandemia señalan un riesgo de hospitalización tres a cinco veces más alto en embarazadas en comparación con la población general. Dos revisiones recientes indican que el oseltamivir no estaría asociado con un mayor riesgo teratogénico. La evidencia sobre el zanamivir es escasa, pero se considera que este riesgo es bajo debido a su reducida absorción sistémica. A noviembre del 2009, la evidencia sobre la efectividad y seguridad de la vacuna para Influenza A (H1N1) en embarazadas era escasa (dos ensayos en curso). **Conclusión:** Los reportes rápidos constituyen una estrategia eficiente para el intercambio de conocimiento entre investigadores y decisores, aún en el contexto de una pandemia; sin embargo, es necesario encontrar métodos que permitan optimizar su implementación de manera sistemática y transparente.

Palabras claves: reporte rápido; Subtipo H1N1 del Virus de la Influenza A; embarazo,

Sesión Pública realizada el día 3 de Mayo, Aula Cantón, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires.

(1) Concurrerentes del Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires.

(2) Jefa de Investigación y Docencia. Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires

Correspondencia: Esandi, María Eugenia (eesandi@gmail.com), Pacheco de Melo 3081, 1425 ASU, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Esta publicación se ha realizado con fondos pertenecientes a la Comisión Nacional salud Investiga del PROYECTO FESP, Ministerio de Salud de la Nación.

Los autores declaramos que la información expuesta es correcta y que no existe situación de conflicto de interés real, potencial o aparente.

Abstract

Evidence-based rapid reviews constitute one of the Knowledge to action GAP reduction strategies. **Objectives:** To communicate the results and learned lessons during the elaboration of an evidence-based rapid review about the effectiveness and safety of vaccines and antivirals for influenza pandemic in pregnant women. **Methods:** all document containing evidence on adverse events and/or recommendations of the use of oseltamivir, zanamivir and/or vaccines for influenza type A (H1N1) in pregnant women or that describe the evolution of the pandemic in this population was considered for analysis. **Results:** 166 articles were retrieved, although only 88 accomplished the inclusion criteria. Epidemiological reports of the pandemic situation indicate three to five times higher risk of hospitalization in pregnant women compared with the general population. Two recent reviews indicate that oseltamivir would not be associated with increased teratogenic risk. The evidence on the zanamivir is scarce, but the risk associated with its use is considered low because of its reduced systemic absorption. Through November 2009, evidence on effectiveness and safety of the H1N1 vaccine in pregnant women was scarce (two ongoing clinical trials). **Conclusion:** Evidence-based rapid reviews constitute an efficient strategy for researchers and decision-makers knowledge exchange, even in the context of a pandemic. However, methods that optimize its implementation through a systematic and transparent way are needed.

Key words: rapid review; (H1N1) Influenza A; pregnancy.

Introducción

A pesar del crecimiento exponencial de la producción de evidencia científica en todo el mundo, su uso y aplicación en la toma de decisiones en salud son limitadas.^{i,ii} Esta brecha entre el conocimiento y la acción posee profundas implicancias en la población y el sistema de salud.^{iii,iv} En una situación de pandemia, como la observada por la Influenza A (H1N1) en el 2009, esta situación se agrava aún más. En efecto, la

enorme incertidumbre en la toma de decisiones para el manejo de la pandemia fue un común denominador a todos los niveles del sistema de salud. Esta incertidumbre, en parte obedeció al desconocimiento del comportamiento del nuevo virus, pero también, a la inmediatez que exigían las respuestas para una situación cambiante segundo a segundo, a la falta de integración de acciones de un sistema de salud que exhibe en

su fragmentación una de sus mayores debilidades, y a una “explosión” de información y evidencia científica, en numerosas ocasiones, contradictoria, confusa e inmanejable. Una de las estrategias que se han promovido desde diversos ámbitos con el propósito de facilitar la toma de decisiones informadas y reducir la brecha entre la teoría y la práctica, se sustenta en la elaboración de reportes rápidos.^v Este tipo de reportes sintetizan la evidencia disponible y contienen un número reducido de mensajes clave que pretenden dar respuesta a las preguntas de los decisores, acercándoles la “mejor información disponible”, “en el momento en que estos la necesitan”. Lograr este equilibrio en una situación de pandemia es una tarea sumamente exigente. Esta publicación tiene como propósito comunicar los resultados y lecciones aprendidas a partir de la elaboración de un reporte rápido cuyo propósito fue reducir la incertidumbre en el contexto pandémico. El objetivo del reporte fue sintetizar la evidencia científica disponible sobre la efectividad y seguridad del uso de antivirales y las vacunas para la profilaxis y tratamiento de la influenza Tipo A (H1N1) en embarazadas.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura que siguió la metodología propuesta por la Colaboración Cochrane. La revisión original se realizó en julio del año 2009 y se actualizó en noviembre 2009. La búsqueda de la evidencia incluyó dos estrategias: electrónica y manual. *Búsqueda electrónica:* empleó las siguientes fuentes de información: a) Bases de datos genéricas: MEDLINE; Base de Datos de la Biblioteca Virtual de Salud (Pesquisa Influenza) y del Centre for Review and Dissemination; b) Metabuscadores: Excelencia Clínica; Tripdatabase; Pubgle. Para la búsqueda en Medline se aplicaron tres estrategias diferentes que combinaron los términos MESH de Influenza A Virus H1N1 y los nombres de los antivirales (oseltamivir y zanamivir) con el

término *pregnan**. En el caso de la actualización, se agregó un nuevo término Mesh (influenza vaccines) y se establecieron límites temporales (2009/07/10 - fecha de finalización de la búsqueda original- al 2009/03/11 para antivirales y año 2009, para la búsqueda sobre vacunas). *Búsqueda manual:* se realizó en organismos internacionales, sitios oficiales de los Ministerios de Salud de países de Europa y América, así como los centros de información de distintas revistas biomédicas. En el país, se incluyeron el sitio Web del Ministerio de Salud de la Nación, todos los Ministerios de Salud provinciales, así como el de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y sociedades científicas como la Sociedad Argentina de Infectología, la Sociedad Argentina de Pediatría y la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires.

Criterios de elegibilidad: Se consideraron elegibles a los documentos que cumplieron con al menos uno de los siguientes criterios: a. describieran la evolución de la influenza en población de embarazadas; b. se refirieran al uso y/o seguridad de uso de antivirales (inhibidores de la neuroaminidasa) y/o vacunas en embarazadas para prevención o tratamiento de Influenza. Criterios de inclusión: documentos que cumplieron con al menos uno de los siguientes criterios: a. describieran la evolución del virus de la influenza Tipo A (H1N1) en embarazadas; b. contuvieran evidencia sobre la farmacocinética y potenciales eventos adversos asociados al uso de oseltamivir o zanamivir en embarazadas; c. incluyeran una o más recomendaciones sobre uso de vacunas y/o antivirales para prevención o tratamiento de embarazadas por Influenza H1N1 pandémica. La selección de los documentos elegibles fue

realizada por un revisor; la inclusión fue definida por dos revisores de manera independiente; las situaciones de disenso fueron resueltas por un tercer revisor. Dos revisores extrajeron los datos sobre: a. evolución de la influenza Tipo A (H1N1) en la enfermedad y el feto; b. seguridad de uso de antivirales; c. recomendaciones de uso

de antivirales para tratamiento y prevención de la enfermedad en embarazadas y sobre el uso de vacunas.

Resultados

La búsqueda manual y en bases de datos electrónicas al 11 de noviembre del 2009 permitió recuperar 166 citas, de las cuales 109 cumplieron con los criterios de elegibilidad. De estos, 91 cumplieron los criterios de inclusión, aunque 3 debieron ser eliminados por no poder recuperarse el texto completo. Se incluyeron 88 artículos para la síntesis de la evidencia (Figura 1).

Riesgos para la madre y el feto: morbilidad y mortalidad asociada al virus de la influenza A (H1N1). Tanto durante las pandemias de 1918-1919 y de 1957-1958^{vi} como en los períodos inter-pandémicos^{vii,viii,ix,x} se reportó una elevada mortalidad y por neumonía en la población de mujeres embarazadas, en particular durante el segundo y tercer trimestre. En la pandemia actual, los reportes de distintos países, como Estados Unidos, Canadá y Australia, muestran que las embarazadas presentaron un riesgo tres a cinco veces mayor de hospitalización por Influenza Tipo A (H1N1) en comparación con las mujeres en edad fértil no embarazadas y la población general.^{xi,xii,xiii} En Argentina, el Ministerio de Salud de la Nación reportó, al 11 de noviembre del 2009, la internación de 316 embarazadas con sospecha de influenza H1N1. De estos casos, en 54% (170) se confirmó la enfermedad, 2% (6) fueron por influenza estacional, 3% (9) Influenza A sin sub-tipificación; en 22% (70) se descartó la enfermedad y en 20% (61) aún no se tenía el diagnóstico. De los casos confirmados, en 81 se conocía el dato del tiempo de gestación: 44 casos se encontraban en el tercer trimestre; 27 en el segundo; 7 en el primero y 3 en el período de puerperio temprano.

Algunos estudios encontraron una asociación de la infección de influenza durante el embarazo con la aparición de anomalías congénitas aunque en general se considera

que esta relación podría estar más vinculada a la hipertermia que al virus per se. Por esta razón, existe acuerdo generalizado en tratar la fiebre en toda mujer embarazada teniendo en cuenta el riesgo que la hipertermia pareciera tener sobre el feto.

Riesgos para el feto asociados al uso de antivirales: seguridad de uso en embarazadas

Existe muy escasa evidencia sobre la seguridad del uso de oseltamivir y zanamivir en embarazadas. Según la Food and Drugs Administration (FDA) de Estados Unidos, se trata de medicamentos categoría C, lo que significa que no se han realizado estudios clínicos para evaluar su inocuidad en esta población.

Al momento de la revisión, la evidencia sobre la seguridad de estas drogas en embarazadas provenía de estudios de laboratorio y/o en animales y de resultados de la vigilancia post-comercialización, los que, en el caso del oseltamivir, indicarían que el riesgo de anomalías congénitas asociados a su uso *no sería mayor al observado en la población general*.^{15,xiv} Dos revisiones recientes avalan estos resultados.^{xv,xvi} La evidencia sobre la seguridad de uso del zanamivir era menor: escasos estudios en animales y algunos reportes de caso indicarían que la droga no tendría efectos teratogénicos.^{xvii} A pesar de esta escasa evidencia, un número importante de expertos e investigadores señalaba que su potencial riesgo teratogénico sería bajo dada su reducida biodisponibilidad y pasaje a sangre.

Efectividad de los vacunas y antivirales para prevención y tratamiento de la Influenza A (H1N1). Los beneficios del uso de antivirales y los riesgos de no tratar serían mayores

que su potencial riesgo teratogénico, razón por la cual, a noviembre del 2009, existía un consenso generalizado en la comunidad científica internacional sobre la conveniencia de indicar profilaxis en las embarazadas que han tenido un contacto

estrecho con un caso confirmado o probable de influenza A (H1N1) e indicar tratamiento en caso de sospecha o confirmación de la enfermedad.
xviii, xix, xx, xxi, xxii, xxiii, xxiv, xxv, xxvi, xxvii,

Con relación a las vacunas, a noviembre del 2009, la evidencia sobre su efectividad y seguridad en embarazadas era escasa (se identificaron dos ensayos en curso).^{xxviii} Sin embargo, sobre la base del comportamiento pandémico y la evidencia extrapolada de ensayos clínicos en influenza estacional, existía consenso internacional en considerar a este grupo dentro de los grupos prioritarios para recibir la vacuna.^{xxix, xxx, xxxi}

Discusión

La búsqueda, evaluación y síntesis de la evidencia sobre prevención y tratamiento de la influenza tipo A (H1N1) en embarazadas permitió describir, a través de un método sistemático, el estado de conocimiento para el manejo de la enfermedad en uno de los grupos que presentó una mayor morbi-mortalidad por la enfermedad en el país y a nivel internacional.

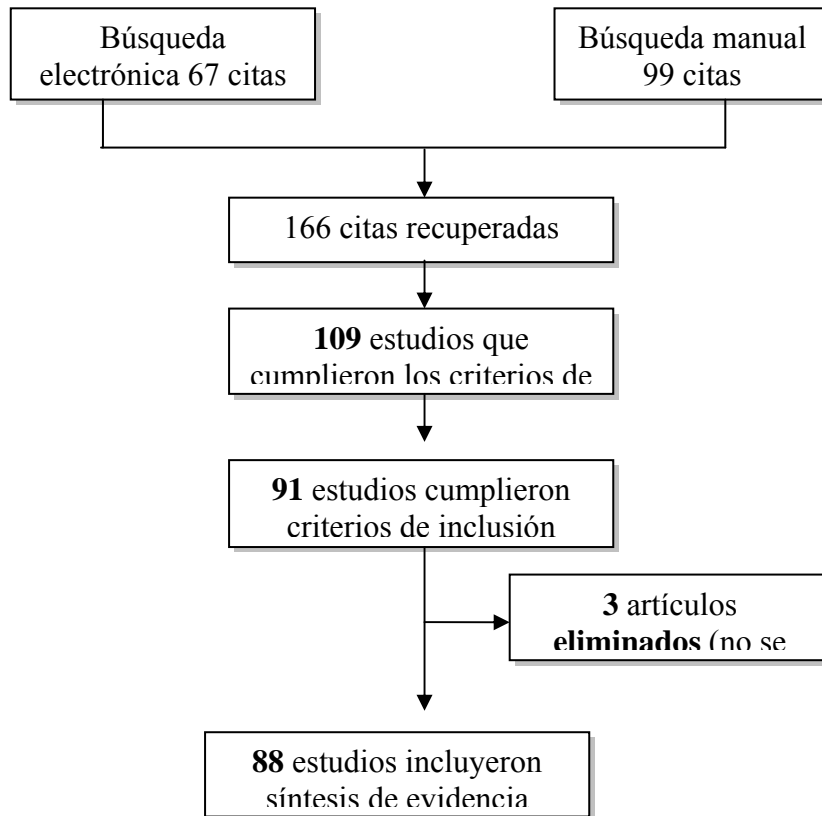
La elaboración de este reporte exigió una exhaustiva búsqueda y revisión de la evidencia disponible al momento la pandemia así como la coordinación de las tareas de un grupo de profesionales de distintas disciplinas cuyo aporte fue clave para implementar una metodología de abordaje del problema que permitiera equilibrar el rigor metodológico y la oportunidad de la información. Sin duda, la participación de los documentalistas, epidemiólogos clínicos, comunicadores sociales y diseñadores fue clave para que la realización del reporte rápido se implementara de manera efectiva.

En una situación de pandemia, esta exigencia es aún mayor: si se considera la definición de reporte rápido como aquel que se elabora en un período no mayor los 6 meses, claramente, puede apreciarse la relatividad de esta definición en este contexto en el que el tiempo de los decisores es fugaz.

Esta experiencia evidenció que la elaboración de reportes rápidos es una estrategia de transferencia e intercambio de conocimiento muy útil y factible de ser implementada en el contexto sanitario nacional. Aún frente a la situación de pandemia, es posible su uso como estrategia que facilite el contacto entre investigadores y decisores de manera de reducir la incertidumbre en la toma de decisiones. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la elaboración de reportes rápidos es una estrategia relativamente nueva, no sólo en nuestro país, sino a nivel internacional. Si bien existen algunos estudios que muestran la validez de los reportes rápidos, existe aún una gran variabilidad en lo que respecta a los métodos de búsqueda, síntesis y comunicación de la evidencia.^{xxxii} Por ello, los autores de este tipo de reportes deben detallar claramente las metodologías empleadas así como las fuentes de información consultadas, y comunicar sus limitaciones, sobre todo frente a la falta de evidencia.

Los reportes rápidos constituyen una estrategia eficiente para la producción e intercambio de conocimiento entre investigadores y decisores, aunque es necesario encontrar métodos que permitan optimizar su implementación: un desafío sobre el cual debemos aprender y estar mejor preparados en el futuro.

Figura 1. Descripción de los resultados de la búsqueda de evidencia para el reporte rápido



Bibliografía:

- i. Schuster M, McGlynn E, Brook RH. How good is the quality of health care in the United States? *Milbank Q* 1998; 76:517–563
- ii. McGlynn E, Asch SM, Adams J, Keesey J, Hicks J, DeCristofaro A, Kerr EA. The quality of health care delivered to adults in the United States. *N Engl J Med* 2003; 348:-2635-2645.
- iii. Black R, Morris S, Bryce J. where and why are 10 million children dying every year? *Lancet* 2003; 361:2226-34.;
- iv. Jones G, Steketee R, Black R, Bhutta Z, Morris S, Belaggio Child Survival Study Group. How many child deaths can we prevent this year? *Lancet* 2003; 362:65-71.
- v. Rosenbaum S, Glenton C, Oxman A. Developing summaries of evidence for health policy makers in low and middle-income countries. *Cochrane Colloquium*, Freiburg, Germany; October 2008.
- vi. Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, Bresee JS, Cox NS; 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.
- vii Rasmussen SA; Jamieson DJ; Bresee JB. Pandemic influenza and pregnant women. *Emerg Infect Dis*; 2008; 14(1):95-100.
- viii. Cox S, Posner SF, McPheeters M, et al. Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season. *Obstet Gynecol* 2006; 107(6):1315-22.
- ix. Clinical Guidance for Pregnant and Breastfeeding Women with Influenza-Like Illness in the context of the Pandemic H1N1 2009 Virus- Public Health Agency of Canadá. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/guidance-orientation-07-09-eng.php> (último acceso: 9 de noviembre 2009).
- x. Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1705-12.
- xi. Jamieson DJ y col. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009; (374): 451 – 458.
- xii. Public Health Agency, Canadá. Recommendations for pH1N1 Vaccine in Pregnancy. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/vacc/pregvacc-grossvacc-eng.php> (último acceso 6 noviembre 2009).
- xiii. Australian Government, Department of Health and Ageing. Australia Influenza Surveillance Summary Report No. 20 (reporting period 19 Sept–29 Sept 2009). Disponible en: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-surveil-ozflu-flucurr.htm> (último acceso 6 noviembre 2009).
- xiv. Wentges-van Holthe N, van Eijkeren M, van der Laan JW. Oseltamivir and breastfeeding. *Int J Infect Dis* 2008; 12:451.
- xv. Tanaka T et al. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ* 2009; 181:1-2.
- xvi. European Medicines Agency. Follow-up recommendations from CHMP on Novel Influenza (H1N1) outbreak Tamiflu (oseltamivir) - Relenza (zanamivir). Doc. Ref. EMEA/CHMP/326095/2009; London, 29 May 2009.
- xvii. Freund B, Gravenstein S, Elliott M, et al. Zanamivir: a review of clinical safety. *Drug Saf* 1999; 21: 267-81.
- xviii. Center for Disease Prevention and Control. Updated Interim Recommendations for Obstetric Health Care Providers Related to Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza for the 2009-2010 Season. Octubre, 2009. Disponible en: http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinician_pregnant.htm (último acceso 6 noviembre 2009).
- xix. British Columbia Perinatal Health Program, Canadá. Management guidelines for pregnant women and neonates born to women with suspected or confirmed swine-origin H1N1 influenza A (draft), Mayo 30 2009. Disponible en: http://www.bcphp.ca/sites/bcpcp/files/spotlight/guideline_h1n1.pdf (último acceso 6 noviembre 2009).

- xx. Canadá Public Health Agency. Clinical Guidance for Pregnant and Breastfeeding Women with Influenza-Like Illness in the context of the Pandemic H1N1 2009 Virus. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/guidance-orientation-07-09-eng.php> (último acceso 6 noviembre 2009).
- xxi. Sociedad Argentina de Pediatría. Sociedad Argentina de Infectología. Documento sobre infección por Virus de influenza a (H1N1), julio 2009. Disponible en: http://www.sap.org.ar/staticfiles/comunicaciones/Documento_GRIPEA_9_7_09.pdf (último acceso 6 noviembre 2009).
- xxii. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Argentina. Uso de oseltamivir y zanamivir en embarazadas y menores de un año. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/Publicaciones/medicamentos/Recomendaciones_Oseltamivir_Zanamivir.pdf
- xxiii. Consideraciones y recomendaciones provisionales para el manejo clínico de la gripe por A (H1N1). Consulta de expertos de OPS/OMS. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=805&Itemid=569&lang=es (último acceso 6 noviembre 2009).
- xxiv. Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Recomendaciones para la atención de embarazadas ante la actual pandemia por Influenza A (H1N1). Julio, 2009. Disponible en: <http://www.ms.gba.gov.ar/EducacionSalud/gripePorcina/IndicacionesEmbarazadas30-7-2009.pdf> (último acceso 6 noviembre 2009).
- xxv. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses.
- xxvi. Ministry of Health, New Zealand. Guidance for clinicians on the management of pregnant women with suspected Pandemic Influenza A (H1N1) 09 in the 'Manage it' phase/Guidance on the diagnosis and management of Pandemic (H1N1) 2009 in the Pandemic 'Management' phase, Version 3. Disponible en: <http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/indexmh/influenza-a-h1n1-healthsector#downloads> (último acceso 6 noviembre 2009).
- xxvii. Alberta Health Services, Canadá. Interim Prevention and Treatment Recommendations for Pandemic H1N1 in Pregnant & Breastfeeding Women and their Infants in the context of Pandemic (H1N1) 2009 Virus. Octubre, 2009. Disponible en: <http://www.albertahealthservices.ca/files/ns-eart-prevention-treatment-recommendations-pregnancy.pdf> (último acceso 6 noviembre 2009).
- xxviii. H1N1 Vaccine in Pregnant Women. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00963430?term=NCT00963430&rank=1> (último acceso 6 noviembre 2009).
- xxix. Public Health Agency, Canadá. Guidance Document on the Use of Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Inactivated Monovalent Vaccine. Octubre 2009. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/vacc/pdf/monovacc-guide-eng.pdf> (último acceso: 6 de noviembre de 2009)
- xxx. Public health Agency, Canadá. Recommendations for pH1N1 Vaccine in Pregnancy. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/vacc/pregvacc-grossvacc-eng.php> (último acceso 6 noviembre 2009).
- xxxi. World Health Organization. Safety of pandemic (H1N1) 2009 vaccines. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/vaccine_preparedness/safety_approval/en/index.html (último acceso 6 noviembre 2009).
- xxxii. Ganann R; Ciliska D; Thomas H. Expediting systematic reviews: methods and implications of rapid reviews. *Implementation Science* 2010, **5**:56. Disponible en: <http://www.implementationscience.com/content/5/1/56> (último acceso: 12 de agosto 2010)