

Influenza tipo A (H1N1) en embarazadas

Síntesis de la evidencia y
recomendaciones sobre profilaxis
y tratamiento

AGOSTO 2009



Autoridades Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires

Presidente:

Acad. Roberto M. Arana

Vicepresidente:

Acad. Juan M. Ghirlanda

Secretario General:

Acad. Roberto Pradier

Secretario de Actas:

Acad. Manuel L. Martí

Tesorero:

Acad. Rómulo L. Cabrini

Director Científico

Instituto de Investigaciones Epidemiológicas:

Acad. Dr. Abraam Sonis

Autores

**Grupo Promotor de Políticas Informadas (GPPI)
Instituto de Investigaciones Epidemiológicas. ANM**

ISBN 978-950-629-019-1

MENSAJES Y RECOMENDACIONES CLAVE

Debe tenerse en cuenta que la síntesis de la evidencia y recomendaciones que se presentan en el reporte están sujetas a permanente actualización y revisión, dada la dinámica de la actual pandemia.

La evidencia sobre la efectividad y seguridad de uso del oseltamivir y zanamivir para tratamiento y profilaxis de la influenza tipo A (H1N1) pandémica en embarazadas no es consistente. Por tanto, la recomendación del uso de estas drogas en el embarazo depende del balance entre los riesgos para la madre y el feto asociados a la enfermedad, el riesgo de potenciales efectos teratogénicos y los beneficios asociados al uso de estas drogas. Esta valoración debe sustentarse en la mejor evidencia actualmente disponible y en las particularidades del contexto local que podrían facilitar u obstaculizar la adherencia a estas recomendaciones.

En el escenario actual de pandemia declarada, se ha arribado a un consenso para recomendar la indicación de tratamiento a las embarazadas dado que los beneficios y los riesgos de no tratar son mayores que el potencial riesgo teratogénico del antiviral.

SOBRE EL RIESGO DE INFLUENZA EN EMBARAZADAS

- De acuerdo a las observaciones realizadas en los períodos pandémicos como inter-pandémicos, las embarazadas constituyen un grupo de riesgo para presentar complicaciones graves e incluso muerte por influenza, en particular durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.
- En períodos interpandémicos, se observó que las embarazadas poseen un riesgo mayor de sufrir complicaciones por la influenza, en particular durante el segundo y tercer trimestre.
- En la epidemia actual, se reportó un número significativo de casos en mujeres embarazadas afectadas por el virus H1N1 en Estados Unidos, algunas de las cuales evolucionaron con complicaciones graves e incluso, la muerte.
- En Argentina, aún no se conoce el número de mujeres embarazadas afectadas por el nuevo virus H1N1, pero se estima que es elevado al igual que el número de muertes relacionadas con las complicaciones de esta enfermedad.

SOBRE EL RIESGO DE INFLUENZA PARA EL FETO

- La evidencia sobre los efectos del virus de la influenza en el feto es menos consistente. 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.
- Es difícil diferenciar los efectos teratogénicos de la causa de la fiebre y de la fiebre en sí misma; sin embargo, es conveniente tratar la fiebre en toda mujer embarazada teniendo en cuenta el riesgo que la hipertermia parece tener sobre el feto. El acetaminofeno es la droga de elección.

SOBRE LA SEGURIDAD DE ANTIVIRALES EN EMBARAZADAS

- Existe muy escasa evidencia sobre la seguridad del uso de oseltamivir y zanamivir en embarazadas. Según la FDA (Food and Drugs Administration - 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.
- A la fecha, la evidencia sobre la seguridad de estas drogas en embarazadas proviene de estudios de laboratorio y/o en animales así como de resultados de la vigilancia post-comercialización.

SOBRE LA SEGURIDAD DEL OSELTAMIVIR EN EMBARAZADAS

- Los estudios en animales, en placenta humana ex vivo así como la revisión de los casos de embarazadas expuestas al oseltamivir durante el embarazo (en particular, en el primer trimestre) realizada a partir de la vigilancia post-comercialización de la droga, indicarían que el riesgo de anomalías congénitas asociados al uso del oseltamivir no sería mayor al observado en la población general.

SOBRE LA SEGURIDAD DE USO DE ZANAMIVIR EN EMBARAZADAS

La evidencia sobre la seguridad del uso del zanamivir en embarazadas es aún más escasa que la que se posee del oseltamivir; sin embargo, un número importante de expertos e investigadores considera que su potencial riesgo teratogénico sería bajo dada su reducida biodisponibilidad y pasaje a sangre.

SOBRE RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO DE INFLUENZA A H1N1 EN EMBARAZADAS

- Existe consenso para la indicación de tratamiento a las embarazadas durante la pandemia en curso, dado que los beneficios y los riesgos de no tratar son mayores que el potencial riesgo teratogénico del antiviral. A favor de esta recomendación, se publicaron dos revisiones sobre la seguridad de uso de oseltamivir en embarazadas.
- Las recomendaciones acerca del tipo de droga a utilizar varían de acuerdo al organismo que efectúa la recomendación (tabla 2):
 - Algunos recomiendan zanamivir por su baja biodisponibilidad y por ende, su potencial menor riesgo teratogénico.
 - Otros recomiendan oseltamivir, ya que consideran que la influenza por el nuevo virus de influenza A H1N1 posee un riesgo muy elevado en población de embarazadas, por lo que se necesita una droga activa sistémicamente para controlar la infección.
 - Una posición intermedia a las descritas, recomienda zanamivir para tratamiento de formas leves y que ocurren en el primer trimestre (riesgo más alto de que ocurra efecto teratogénico y evidencia que muestra que el mayor riesgo de complicaciones de influenza se observa principalmente en el segundo y tercer trimestre) y oseltamivir para formas moderadas a graves y/o para tratamiento de la infección en el segundo y tercer trimestre.

SOBRE RECOMENDACIONES DE PROFILAXIS DE INFLUENZA A H1N1 EN EMBARAZADAS

- Se identificaron 10 documentos que contienen recomendaciones sobre profilaxis en embarazadas. Todos, a excepción del elaborado por el Instituto Mexicano de Seguridad Social, recomiendan el uso de profilaxis en las embarazadas que han tenido un contacto estrecho con un caso confirmado o probable de influenza A (H1N1) pandémica.
- La droga más recomendada es el zanamivir, por su menor biodisponibilidad en comparación con el oseltamivir.

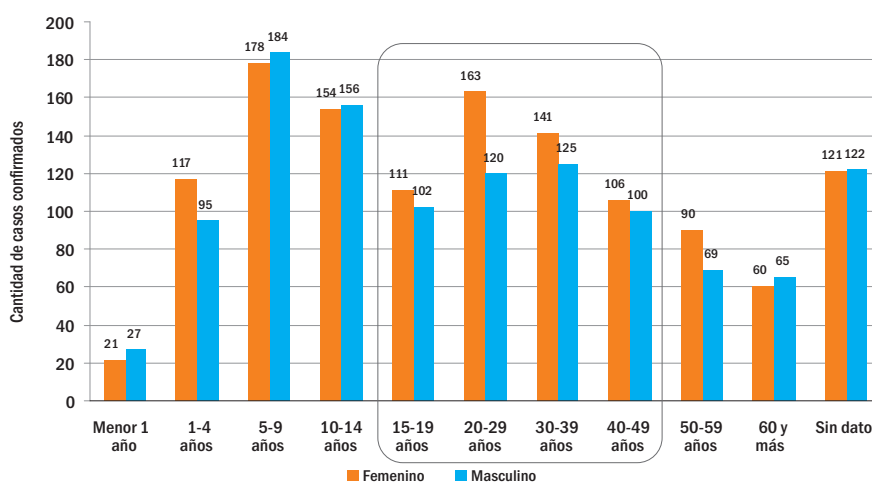
DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

En abril del 2009 se identificaron por primera vez infecciones en seres humanos por un virus de la influenza tipo A (H1N1) que se transmite con facilidad entre las personas. En la Argentina, la confirmación oficial del primer caso de Influenza Tipo A (H1N1) por parte del Ministerio de Salud de la Nación, se realizó el 8 de mayo del 2009. Al 14 de julio del 2009, se reportan 3056 casos confirmados y 137 fallecidos en todo el territorio nacional. La distribución de los casos confirmados evidencia una mayor cantidad de casos en niños, adolescentes y adultos jóvenes (figura 1).

En el caso de las mujeres, el 32% de los casos ocurren en etapa reproductiva: de los 1262 casos confirmados, 415 ocurrieron en mujeres entre 15 y 40 años de edad*. Este dato es particularmente importante, si se tiene en cuenta que las mujeres embarazadas tendrían un riesgo mayor de presentar complicaciones y morir por esta enfermedad tanto en época de influenza estacional como en los períodos pandémicos. Hasta Julio del 2009, se habría reportado un total de 23 muertes en embarazadas en todo el país, pero se estima un subregistro elevado.

Teniendo en cuenta el mayor riesgo de las embarazadas y la incertidumbre que genera la existencia de distintas recomendaciones de tratamiento y quimioprofilaxis, se decidió realizar una revisión exhaustiva de la evidencia internacional y nacional sobre las recomendaciones de uso de antivirales en esta población y elaborar un reporte rápido que permita informar a los decisores de salud sobre el estado de conocimiento actual acerca de esta problemática.

FIGURA 1. DISTRIBUCIÓN SEGÚN GÉNERO DE CASOS CONFIRMADOS EN ARGENTINA AL 14-07-09



* Este porcentaje puede ser aún más alto si se considera que hay 121 casos en los que la edad no fue reportada.

PREGUNTAS QUE MOTIVAN EL REPORTE

¿Debería indicarse tratamiento con antivirales a embarazadas que presentan los criterios de caso sospechoso de Influenza tipo A (H1N1) pandémica?

¿Cuál sería el tipo de droga, dosis y duración más apropiada?

¿Debería indicarse profilaxis con antivirales a embarazadas que tuvieron contacto estrecho con un caso sospechoso o confirmado de Influenza tipo A (H1N1) pandémica?

¿Cuál sería el tipo de droga, dosis y duración más apropiada?

¿QUÉ EVIDENCIA SE SELECCIONÓ PARA SUSTENTAR ESTA RESPUESTA?

Criterio de elegibilidad

Se consideraron elegibles a los documentos que cumplieron con al menos uno de los siguientes criterios:

- Describan la evolución de la influenza en población de embarazadas.
- Se refieran al uso y/o seguridad de uso de antivirales (inhibidores de la neuroaminidasa) en embarazadas para prevención o tratamiento de Influenza.

Criterios de inclusión

Se incluyeron todos aquellos documentos que cumplieron con al menos uno de los siguientes criterios:

- Incluyan una o más recomendaciones sobre uso de antivirales para prevención o tratamiento de embarazadas por Influenza H1N1 pandémica.
- Contenga evidencia sobre la farmacocinética y potenciales eventos adversos asociados al uso de oseltamivir o zanamivir en embarazadas.
- Describa la evolución del virus de la influenza en esta población.

Búsqueda y selección de la evidencia

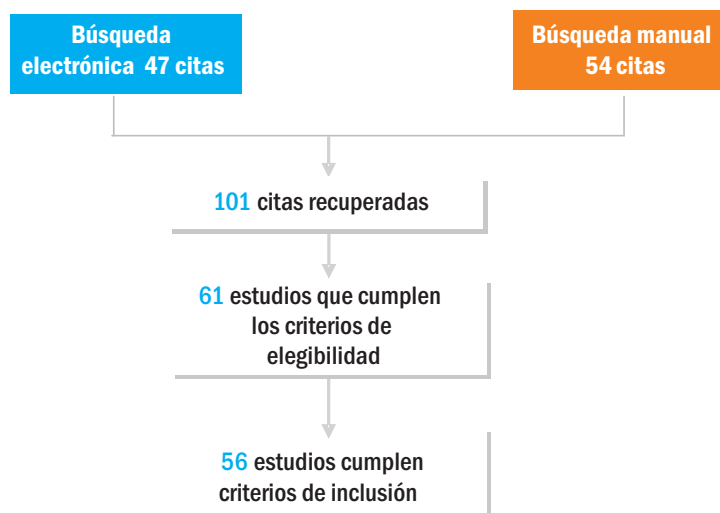
La búsqueda se realizó de acuerdo a las recomendaciones de la Colaboración Cochrane: electrónica y manual.

Búsqueda manual: Teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad de aparición muy reciente, esta estrategia fue clave para la identificación de documentos, guías y recomendaciones sobre el tema. La 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.

Búsqueda electrónica: Se emplearon 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 emplearon las siguientes estrategias de búsqueda: a. "Influenza A Virus, H1N1 Subtype"[Mesh]; b. #1 ("Zanamivir"[Mesh] OR "2,2'-(benzene-1,4-diylbis((oxomethanediyl)imino)-3,1-propanediylimino(oxomethanediyl)oxy)(2,3-dihydroxy-1,1-propanediyl))bis(3-(acetilamino)-4-((amino(imino)methyl)amino)-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylic acid "[Substance Name] OR "4,4'-bis(4'-((((1-(3-(acetilamino)-4-((amino(imino)methyl)amino)-6-carboxy-3,4-dihydro-2H-pyran-2-yl)-2,3-dihydroxypropyl)oxy)carbonyl)amino)methyl))biphenyl "[Substance Name]); #2 ("Oseltamivir"[Mesh] OR "oseltamivir carboxylate "[Substance Name]); #3 = #1 OR #2; #3 AND pregnan*; c. #2 ("Oseltamivir"[Mesh] OR "oseltamivir carboxylate "[Substance Name]) Limits: Publication Date from 2009/01/01 to 2009/07/10

A partir de la búsqueda en bases de datos electrónicas y la búsqueda manual, se recuperaron 101 citas, de las cuales 61 cumplieron con los criterios de elegibilidad. De estos, 56 artículos cumplieron los criterios de inclusión y fueron los utilizados para el análisis y síntesis de la evidencia.

FIGURA 2. DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA DE EVIDENCIA PARA EL REPORTE RÁPIDO**SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA**

La evidencia sobre la efectividad y seguridad de uso del oseltamivir y zanamivir para tratamiento y profilaxis de la influenza tipo A (H1N1) pandémica en embarazadas no es consistente. Por tanto, la recomendación del uso de estas drogas en el embarazo depende del balance entre los riesgos para la madre y el feto asociados a la enfermedad, el riesgo de potenciales efectos teratogénicos y los beneficios asociados al uso de estas drogas.

Esta valoración debe sustentarse en la mejor evidencia actualmente disponible y en las particularidades del contexto local que podrían facilitar u obstaculizar la adherencia a estas recomendaciones.

Evidencia sobre los riesgos de aparición de complicaciones por la Influenza tipo A (H1N1) pandémica en la madre y en el feto**¿Cuál es el efecto del virus de la influenza en la morbilidad y mortalidad de las embarazadas?**

De acuerdo a las observaciones realizadas en los períodos pandémicos como inter-pandémicos, las embarazadas constituyen un grupo de riesgo para presentar complicaciones graves e incluso muerte por influenza, en particular durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

¿Qué ocurrió con la población de embarazadas en las pandemias pasadas?

- Durante las pandemias de 1918-1919 y de 1957-1958 se observó una elevada mortalidad en la población de mujeres embarazadas.⁵⁻⁶⁻⁷⁻⁸

En la pandemia de 1918-1919, se reportó una mortalidad de 27% en 1350 casos de influenza en mujeres embarazadas.⁵ En una serie más pequeña de 80 casos identificados en la ciudad de Chicago, el porcentaje de muerte fue del 45%. Estudios sobre la evolución en la población de mujeres embarazadas de la pandemia de 1957, reportan una tasa de mortalidad cercana al 20% y señalan, además, que el 50% de las mujeres en edad reproductiva que murieron por influenza estaban embarazadas.⁷⁻¹⁰ Más aún, 10% de las muertes por influenza reportadas en la pandemia de 1957 ocurrieron en embarazadas, la mayoría en los estadios más tardíos del embarazo.

- La influenza en embarazadas en las pandemias de 1918 y 1957 se asoció con una elevada frecuencia de neumonía: en ambas pandemias, el 50% de los casos de mujeres embarazadas que contrajeron la enfermedad presentaron neumonía; la mortalidad en este último grupo fue del 50% y en la mitad de estos casos, el embarazo se interrumpió por un aborto espontáneo o por el parto.⁵⁻⁷⁻¹⁰

¿Qué ocurre con la población de embarazadas en los períodos inter-pandémicos?

- En períodos interpandémicos, se observó que las embarazadas poseen un riesgo mayor de sufrir complicaciones por la influenza, en particular durante el segundo y tercer trimestre.¹⁻⁸⁻¹¹⁻¹²⁻¹³⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸
- En época de influenza estacional, las embarazadas utilizan más frecuentemente los servicios de salud por causas relacionadas a la presencia de enfermedades respiratorias.
- El riesgo de hospitalización por enfermedades respiratorias durante el embarazo en época de influenza estacional sería mayor en el tercer trimestre y en presencia de comorbilidades.

En estudios observacionales de base poblacional, que compararon la tasa de hospitalización por enfermedad cardiopulmonar en mujeres embarazadas (vs. púerperas, o con la misma población en la misma época en el año previo), se observó un riesgo de hospitalización de 3.4 a 5.1 hospitalizaciones de causa cardiopulmonar por cada 1000 embarazadas.

Este riesgo se incrementa con la duración del embarazo y en presencia de comorbilidades; durante el embarazo en mujeres sin comorbilidades el riesgo fue de 1.7, 2.7 y 5.1 por cada 1000 en el primer, segundo y tercer trimestre, respectivamente mientras que en mujeres con comorbilidades, este riesgo fue 2.9, 3.4 y 7.9, por cada 1000 respectivamente.¹⁴⁻²⁰⁻²¹⁻²²

- Existe evidencia contradictoria con relación a los resultados perinatales y complicaciones asociadas al parto en mujeres que se internan por enfermedades respiratorias en época de influenza estacional.¹⁴⁻²³

¿Cómo ha afectado la actual pandemia por el virus de influenza A (H1N1) pandémica a la población de mujeres embarazadas?

- En Estados Unidos, se reportó un número significativo de casos en mujeres embarazadas afectadas por el nuevo virus H1N1, algunas de las cuales evolucionaron con complicaciones graves e incluso, la muerte.²⁴⁻²⁵

¿Qué se sabe de la manera en que la pandemia afectó a la población de mujeres embarazadas en la Argentina?

- En Argentina, aún no se conoce el número de mujeres embarazadas afectadas por el nuevo virus H1N1, pero se estima que es elevado al igual que el número de muertes relacionadas con las complicaciones de esta enfermedad.

¿Cuál es el efecto del virus de la influenza en fetos y recién nacidos de mujeres que presentan la enfermedad durante el embarazo?

La evidencia sobre los efectos del virus de la influenza en el feto es menos consistente. 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. Es difícil diferenciar los efectos teratogénicos de la causa de la fiebre y de la fiebre en sí misma; sin embargo, es conveniente tratar la fiebre en toda mujer embarazada teniendo en cuenta el riesgo que la hipertermia parece tener sobre el feto. El acetaminofeno constituye la droga de elección.

- La transmisión del virus de la influenza a través de la placenta es muy infrecuente; sin embargo, algunas cepas altamente patógenas, como la cepa de la influenza aviar A (H5N1) podrían ser transmitidas a través de la placenta.²⁶

No se encontró evidencia de transmisión transplacentaria del virus de la influenza o de producción de auto-anticuerpos en embarazadas que presentaban esta infección.²³ Se han reportado algunos casos aislados de transmisión transplacentaria de algunas cepas de influenza altamente patógenas.²⁷⁻²⁸

- La evidencia sobre el potencial efecto teratogénico del virus de la influenza es inconsistente.¹⁴⁻²⁻³⁷

Algunos autores señalan que, en comparación con los recién nacidos de madres no infectadas, aquellos nacidos de mujeres con influenza confirmada por laboratorio durante el embarazo, no presentan tasas más elevadas de bajo peso al nacer, anomalías congénitas o scores de Apgar bajos.³⁰⁻³¹⁻³²⁻³³⁻³⁴ Sin embargo, otros estudios sugieren que la influenza materna podría asociarse a algunas anomalías congénitas.³⁵⁻³⁶⁻³⁷⁻³⁸

- Un número importante de estudios demostró una asociación clínica y estadísticamente significativa entre hipertermia y aparición de anomalías congénitas.¹⁻¹¹⁻¹⁴⁻²⁷⁻³⁷⁻³⁹⁻⁴¹

Es posible que la asociación observada entre influenza y anomalías congénitas sea debida al efecto de la hipertermia, y no a la transmisión transplacentaria y acción directa del virus de la influenza sobre el feto.¹⁷⁻⁴¹ Un meta-análisis publicado en el año 2005 encontró que la hipertermia materna durante el primer trimestre duplicaría el riesgo de que el recién nacido sufra defectos del tubo neural.

La evidencia sobre la relación de hipertermia con otras anomalías congénitas es menos clara, pero algunos estudios han documentado esta relación.⁴²⁻⁴³⁻⁴⁴⁻⁴⁵

La presencia de fiebre materna durante el trabajo de parto mostró ser un factor de riesgo para la aparición de eventos adversos neonatales y problemas del desarrollo, incluyendo convulsiones en el recién nacido, encefalopatía, parálisis cerebral y muerte del neonato.⁴⁶⁻⁴⁷⁻⁴⁸

- Ciertos estudios también sugieren asociaciones entre infección materna por influenza y leucemias en la niñez, esquizofrenia y enfermedad de Parkinson; sin embargo, esta evidencia es inconsistente y contradictoria.¹⁴⁻⁴⁹

Algunos estudios observacionales, sustentan esta hipótesis⁵⁰⁻⁵¹ aunque otros no.⁵²⁻⁵³

Evidencia sobre la seguridad de uso de drogas antivirales en embarazadas

- Existe muy escasa evidencia sobre la seguridad del uso de oseltamivir y zanamivir en embarazadas. Según la FDA (Food and Drugs Administration - 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.
- A la fecha, la evidencia sobre la seguridad de estas drogas en embarazadas proviene de estudios de laboratorio y/o en animales y de resultados de la vigilancia post-comercialización.¹⁻²⁻¹¹⁻¹⁸⁻¹⁹⁻²⁶⁻²⁷⁻⁴⁸⁻⁵⁴⁻⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁵⁷⁻⁵⁸

Evidencia sobre la seguridad de uso del oseltamivir en el embarazo y lactancia

Los estudios en animales, en placenta humana ex vivo así como la revisión de los casos de embarazadas expuestas al oseltamivir durante el embarazo y en particular, en el primer trimestre de embarazo realizadas en la vigilancia post-comercialización de la droga, indicarían que el riesgo de anomalías congénitas asociados al uso del oseltamivir no sería mayor al observado en la población general.

- En los estudios en animales, el tratamiento con oseltamivir no parece incrementar el riesgo de anomalías congénitas.¹¹
- En un estudio de la concentración en leche de los metabolitos asociados al oseltamivir en una mujer amamantando⁶⁰ se observó una concentración mucho menor a la dosis pediátrica recomendada (2-4 mg/kg).
- En los estudios realizados a partir de la vigilancia post-comercialización,¹¹⁻⁶¹ las conclusiones más importantes de los mismos fueron:
 - las tasas globales de pérdidas fetales y abortos espontáneos no fueron mayores a las reportadas en la literatura.
 - no habría relación entre el uso de oseltamivir y la ocurrencia de aborto terapéutico.
 - las anomalías congénitas no impresionaban estar relacionadas con la exposición al oseltamivir.
 - se señalan las limitaciones de este tipo de comparaciones.

Evidencia sobre la seguridad de uso del zanamivir en el embarazo y lactancia

En base a los estudios en animales y reportes de casos, la evidencia sobre la seguridad del uso del zanamivir en embarazadas es aún más escasa que la que se posee del oseltamivir.⁶² Sin embargo, un número importante de expertos e investigadores considera que su potencial riesgo teratogénico sería bajo dada su reducida biodisponibilidad y pasaje a sangre.

Evidencia sobre tratamiento antiviral en embarazadas

Recomendaciones sobre tratamiento y profilaxis antiviral en embarazadas

- Se analizaron las recomendaciones para tratamiento y profilaxis de la Influenza Tipo A (H1N1) pandémica en embarazadas, elaboradas por distintos organismos internacionales, los Ministerios de Salud de países principalmente afectados por esta pandemia, incluido el Ministerio de Salud de la Nación, así como todos los Ministerios de Salud provinciales de la Argentina (Tabla 1).
- Se identifican 2 grupos de documentos: aquellos elaborados antes de la pandemia actual por Influenza Tipo A (H1N1) (7 documentos) y aquellos elaborados durante la actual pandemia (18 documentos).

Síntesis de documentos pre-pandemia

- Los documentos elaborados con anterioridad a la pandemia, coinciden en considerar a las embarazadas como grupo de riesgo; sin embargo, dado que en ese momento los antivirales eran considerados drogas categoría C y se desconocía la magnitud y gravedad con la que la pandemia afectaría a las embarazadas, sólo se recomendaba tratamiento antiviral en caso de que los beneficios superaran los riesgos asociados al uso de estas drogas.

El tipo de droga difiere según el organismo que realiza la recomendación: el IOM y el CDC de EEUU así como el Departamento de Salud de Inglaterra recomendaban el uso de zanamivir (antes del inicio de pandemia) por su menor pasaje a sangre y menor riesgo teratogénico mientras que un consenso de expertos y una revisión de investigadores de Roche recomendaban el oseltamivir, precisamente por su mayor biodisponibilidad y evidencia sobre seguridad de la droga proveniente de estudios en animales y de post-comercialización.

Síntesis de documentos elaborados durante la actual pandemia

- En el curso de la actual pandemia, existe consenso para indicar tratamiento a las embarazadas dado que los beneficios y los riesgos de no tratar son mayores que el potencial riesgo teratogénico del antiviral.
- A favor de esta recomendación, se publicaron dos revisiones sobre la seguridad de uso de oseltamivir en embarazadas.¹⁻²
- El tipo de droga a emplear varía de acuerdo con el organismo que realiza la recomendación (tabla 2), pero podrían sintetizarse las siguientes posturas:
 - Algunos organismos recomiendan el zanamivir, dado que por su baja biodisponibilidad tendría menor riesgo teratogénico.
 - Otros organismos recomiendan oseltamivir, ya que consideran que la Influenza Tipo A (H1N1) posee un riesgo muy elevado en población de embarazadas, por lo que se necesitaría una droga activa sistémicamente. Por otra parte, de acuerdo a la evidencia actual [revisión de European Medicines Agency (EMA) y de investigadores japoneses], el empleo en embarazadas sería seguro (el riesgo teratogénico es bajo) mientras que existe escasa evidencia sobre la seguridad de uso de zanamivir.
 - Finalmente, algunos organismos poseen una posición intermedia a las descritas. Recomiendan zanamivir en 1er trimestre (riesgo más alto de que ocurra efecto teratogénico y evidencia que muestra que el mayor riesgo de complicaciones de influenza es en el 2do y 3er trimestre) y oseltamivir para formas moderadas a graves y en el segundo y tercer trimestre.

TABLA 1. RECOMENDACIONES INTERNACIONALES Y NACIONALES PARA TRATAMIENTO DE INFLUENZA PANDÉMICA EN EMBARAZADAS

Documentos PRE-pandemia por Influenza Tipo A (H1N1)			
País/Organismo	Nombre del documento	¿Recomienda tratamiento de influenza pandémica en embarazadas?	Comentario
Investigadores de Roche – Año 2005	Ward P, Small I, Smith J, et al. Oseltamivir (Tamiflu®) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. <i>J Antimicrob Chemother</i> 2005; 55(Suppl 1):i5-21.	Recomienda siempre que los beneficios superen los riesgos Droga de elección: Oseltamivir (por 5 días)	Los autores de la revisión eran empleados a tiempo completo de F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Revisión narrativa que contiene recomendaciones elaboradas por expertos del CDC – EEUU - Enero - 2008	Pandemic influenza and pregnant women. <i>Emerg Infect Dis</i> ;14(1): 95-100, 2008 Jan.	Recomienda (mayores los beneficios y los riesgos de no tratar que el potencial riesgo teratogénico del antiviral). Droga de elección: Zanamivir u oseltamivir (el zanamivir posee una biodisponibilidad más baja (12%–17%) que el oseltamivir (?80%) por lo que los autores sugieren que serían preferibles en embarazadas (menor potencial teratogénico).	Revisión narrativa que contiene recomendaciones elaboradas por expertos del CDC – EEUU - Enero – 2008
Reunión de consenso de expertos organizada por CDC/EEUU con participación de secretarías de salud, instituciones académicas y de la sociedad civil de Estados Unidos y representantes de la OMS. Abril – 2008	Pandemic Influenza and Pregnant Women: Summary of a Meeting of Experts (2008) - <i>Am J Public Health</i> . 2009; 99:1-7.	Recomienda (mayores los beneficios y los riesgos de no tratar que el potencial riesgo teratogénico del antiviral). Droga de elección: Oseltamivir (por su mayor biodisponibilidad y concentración en sangre serían más efectivos para controlar la infección en este grupo que se considera de alto riesgo). Supedita la elección de la droga a la resistencia a los antivirales y disponibilidad al momento de la pandemia. No diferencia tratamiento según trimestre.	Destaca la importancia de tratar la hipertermia asociada a la influenza por su potencial efecto teratogénico con acetaminofeno por ser una droga más segura para feto (evitar ácido acetil salicílico e ibuprofeno por riesgos para feto). Se comentan otras medidas no farmacológicas (aislamiento social de la embarazada y preparación de servicios de salud). También destaca la importancia de la información que se brinda a la embarazada, sobre el balance de riesgos y beneficios, por la reticencia de la embarazada a ingerir drogas cuya teratogenicidad no está bien establecida.

País/Organismo	Nombre del documento	¿Recomienda tratamiento de influenza pandémica en embarazadas?	Comentario
Instituto de Medicina de EEUU 25 abril 2008	Antivirals for Pandemic Influenza: Guidance on Developing a Distribution and Dispensing Program – 2008	Recomienda - Droga de elección: Como el zanamivir no se absorbe sistémicamente podría ser considerado para su uso, pero no existen datos adecuados que sustenten esta recomendación	
Departamento de Salud – Inglaterra 2008	Pandemic Influenza: Guidance on preparing maternity services	Recomienda - Droga de elección: zanamivir (por su acción local) u oseltamivir.	Sin embargo, debe entrenarse a las pacientes y al personal de salud para un adecuado uso del sistema inhalador.
National Institute of Allergy and Infectious Disease) - No figura fecha	Flu (Influenza) - Treatment	No recomienda tratamiento - Ni oseltamivir ni zanamivir están recomendadas para uso rutinario durante el embarazo.	Aclaran que estas drogas no fueron evaluadas en mujeres embarazadas y los investigadores desconocen los efectos que pueden tener en el recién nacido.
Ministerio de Salud del Gobierno de Panamá -No figura fecha	Protocolo para la atención de embarazadas que presentan influenza porcina tipo A/ influenza estacional	Recomienda - Droga de elección: Oseltamivir (75mgrs, 2 veces por día por 5 días)	No explica razón que sustenta la recomendación ni la selección de tipo de droga.

Documentos elaborados DURANTE la pandemia por influenza A (H1N1)

País/Organismo	Nombre del documento	¿Recomienda tratamiento de influenza pandémica en embarazadas?	Comentario
Instituto Mexicano de Seguridad Social- 28 Abril 2009	Prevención Diagnóstico y Tratamiento del Virus de la Influenza A porcina H1N1 -	Recomienda siempre que los beneficios superen los riesgos - El uso de los antivirales durante el embarazo, durante la lactancia materna o en niños menores de 1 año se recomienda únicamente cuando el beneficio esperado supera el riesgo potencial que causa la infección - Droga de elección: Oseltamivir y zanamivir, sin embargo, una de las recomendaciones de la guía menciona que como zanamivir es inhalado, algunos expertos lo prefieren al oseltamivir para uso en embarazadas.	Las embarazadas no se incluyen en la descripción de los grupos de riesgo. Oseltamivir y Zanamivir son medicamentos categoría C. El embarazo no debe ser considerado una contraindicación para su prescripción. Nivel de evidencia III [basado en CDC Abril 28, 2009].

País/Organismo	Nombre del documento	¿Recomienda tratamiento de influenza pandémica en embarazadas?	Comentario
Organización Mundial de la Salud 26 mayo 2009	Consideraciones y recomendaciones provisionales para el manejo clínico de la gripe por Influenza Tipo A (H1N1). Consulta de expertos de OPS/OMS.	Recomienda (mayores los beneficios y los riesgos de no tratar que el potencial riesgo teratogénico del antiviral) – Se sustenta en informe de EMEA, recomendación de la OMS y de FDA. Droga de elección: oseltamivir o zanamivir	Si existe sospecha o se confirma Influenza Tipo A (H1N1) en una embarazada, es necesario proporcionar un seguimiento cercano, y de acuerdo con las políticas nacionales, tratamiento con antivirales.
CDC – EEUU – Mayo, Junio y Julio 2009	(1) Pregnant Women and Novel Influenza A (H1N1) -Virus: Considerations for Clinicians – Mayo; (2) Interim Guidance on Antiviral Recommendations for Patients with Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection and Their Close Contacts - CDC – Junio, (3) Considerations Regarding Novel H1N1 Flu Virus in Obstetric Settings - 6 Julio-	Recomienda (mayores los beneficios y los riesgos de no tratar que el potencial riesgo teratogénico del antiviral). Las mujeres embarazadas con enfermedades similares a la gripe (ETI) deben recibir tratamiento antiviral empírico. Los medicamentos antivirales se recomiendan para personas de alto riesgo, incluidas las mujeres embarazadas, aunque consulten después de las 48 hs de inicio de la enfermedad. Droga de elección: Oseltamivir (durante 5 días)	Se identificaron 3 documentos dirigidos a profesionales en los que se describe el tratamiento de la Influenza Tipo A (H1N1) en embarazadas. El tratamiento no debe demorarse esperando resultados de laboratorio virológico y debe iniciarse tan pronto como sea posible después de la aparición de síntomas, con mayores beneficios dentro de las 48 hs. En pacientes hospitalizados se ha visto beneficio incluso si el tratamiento se inicia después de las 48 horas.
Journal Watch – Centro de recursos H1N1 New England Journal of Medicine- Mayo 2009	H1N1 Notes: Some Cases Without Fever; Postexposure Prophylaxis in Pregnancy	Recomienda (sobre la base CDC) Droga de elección: Oseltamivir (por 5 días)	Sustenta la recomendación en las recomendaciones del CDC.
Revisión narrativa realizada por experto de Brasil Mayo 2009	How to prevent, recognize and diagnose infection with the swine-origin Influenza A (H1N1) virus in humans. Jornal Brasileiro de Pneumologia J. bras.	Recomienda (sobre la base CDC) Droga de elección: Oseltamivir (75mgrs, 2 veces por día por 5 días)	Sustenta la recomendación en las recomendaciones del CDC.

País/Organismo	Nombre del documento	¿Recomienda tratamiento de influenza pandémica en embarazadas?	Comentario
Secretaría de Salud México - Mayo 2009 -	Actualización recomendaciones México -	<p>Recomienda siempre que los beneficios superen los riesgos</p> <p>– Se indica siempre y cuando esté dentro de las 48 hrs. de inicio de los síntomas, y se tenga el diagnóstico de Influenza, evaluándose cada caso en particular.</p> <p>Droga de elección: Oseltamivir</p>	
CMA Infobase-Canadá 30 de Mayo 2009 -	Management guidelines for pregnant women and neonates born to women with suspected or confirmed swine-origin H1N1 influenza A (draft),	<p>Recomienda (mayores los beneficios y los riesgos de no tratar que el potencial riesgo teratogénico del antiviral – este último basado en revisión de Tanaka y col). Droga de elección: El antiviral de primera elección para embarazadas con enfermedad moderada/grave es el oseltamivir. Las mujeres con formas leves o con embarazo del primer trimestre podrían recibir zanamivir (siempre y cuando no tengan historia de asma bronquial). Oseltamivir 75mg, 2 veces por día por 5 días. Zanamivir (2 inhalaciones), 2 veces día por 5 días. El tratamiento antiviral con oseltamivir o zanamivir debe iniciarse lo más pronto posible a partir del inicio de los síntomas, ya que los beneficios esperados son mayores antes de las 48 horas. Debe darse tratamiento en formas moderadas o graves aún cuando la enfermedad lleve más de 48 horas. Existe evidencia de estudios realizados en pacientes hospitalizados con influenza estacional, de que el tratamiento sería beneficioso aún cuando fuera comenzado luego de 48 horas.</p>	<p>Es de destacar que el tratamiento de la embarazada en el 2do y 3er trimestre es particularmente importante ya que las complicaciones debidas a influenza parecen ser más graves en el embarazo más avanzado. Las embarazadas con influenza severa o moderada que presenta una ETI con síntomas que incluyen tos, fiebre, mialgias, distress respiratorio (con o sin nauseas y vómitos) deben ser testeadas para Influenza Tipo A (H1N1). Debe ofrecerse tratamiento antiviral empírico. Incluye recomendaciones sobre amamantamiento: Debe recomendarse a las mujeres que continúe la lactancia y con el tratamiento con antivirales. Deben usar protección con barbijo y lavarse las manos frecuentemente para minimizar el riesgo de contagio al neonato.</p> <p>Recomienda el uso de acetominofeno para la fiebre. Hay evidencia de que existe riesgo mayor de defectos al nacimiento u otros resultados adversos cuando hay fiebre en el embarazo.</p>

País/Organismo	Nombre del documento	¿Recomienda tratamiento de influenza pandémica en embarazadas?	Comentario
Departamento de Salud – Australia -18 Junio 2009	Pregnant Women and Antiviral drug use	<p>Recomienda siempre que los beneficios superen a los riesgos.</p> <p>Droga de elección: zanamivir u oseltamivir. Son drogas categoría B1, por lo que no están contraindicadas para tratamiento de enfermedad.</p>	
European Medicine Agency (EMA) Junio, 2009	Follow-up recommendations from CHMP on Novel Influenza (H1N1) outbreak- Tamiflu (oseltamivir)- Relenza (zanamivir)	<p>Recomienda (mayores los beneficios y los riesgos de no tratar que el potencial riesgo teratogénico del antiviral – basa su recomendación en el informe de EMA).</p> <p>Droga de elección: oseltamivir</p>	No hace referencia al zanamivir. Aclara que sólo se justifica indicar oseltamivir en embarazadas en situación de pandemia.
European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) Junio, 2009	Guidance on Public health use of antiviral agents during pandemic flu -	<p>Recomienda (mayores los beneficios y los riesgos de no tratar que el potencial riesgo teratogénico del antiviral – basa su recomendación en el informe de EMA).</p> <p>Droga de elección: zanamivir u oseltamivir</p>	Destaca la importancia de proveer el circuito operativo para la entrega y manejo de antivirales y su stock, los cuales requieren de una cuidadosa evaluación en el marco de la pandemia. Se deben considerar enfoques apropiados para grupos especiales como las embarazadas
ANMAT, Argentina Junio 2009	Oseltamivir y Zanamivir en menores y embarazadas	<p>Recomienda (mayores los beneficios y los riesgos de no tratar que el potencial riesgo teratogénico del antiviral) – Se sustenta en informe de EMA, recomendación de la OMS y de FDA. Droga de elección: oseltamivir o zanamivir</p>	

País/Organismo	Nombre del documento	¿Recomienda tratamiento de influenza pandémica en embarazadas?	Comentario
Ministerio Salud Chile-1 julio 2009	Guía Clínica para manejo de caso Gripe A -	Recomienda (mayores los beneficios y los riesgos de no tratar que el potencial riesgo teratogénico del antiviral). Droga de elección: Oseltamivir: 75 mg cada 12 hs durante 5 días; Requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Zanamivir: 2 inhalaciones de 5 mg. cada 12 hrs. Por 5 días	El oseltamivir hasta la fecha ha mostrado ser útil en el tratamiento de la Influenza A H1N1, por lo tanto constituye el tratamiento de elección. El zanamivir es una alternativa para el tratamiento y profilaxis para embarazadas de cualquier edad gestacional, por su acción local, pacientes que presenten intolerancia a Oseltamivir y en pacientes en quienes se diagnostique Influenza estacional.
Investigadores japoneses- Tanaka y col. Julio 2009	Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. CMAJ 2009; 181 (1-2)	Recomienda Droga de elección: Oseltamivir (por 5 días) - (sobre la base de mayor cantidad de evidencia sobre oseltamivir en comparación con zanamivir)	Este documento, junto al de EMEA constituye la evidencia más sólida respecto a la seguridad de uso de antivirales en embarazadas.
Public Health Agency of Canadá 10 de Julio 2009	Interim Clinical Guidance for Pregnant and Breastfeeding Women with Influenza-Like Illness in the context of the Pandemic H1N1 2009 Virus-	Recomienda (mayores los beneficios y los riesgos de no tratar que el potencial riesgo teratogénico del antiviral – este último basado en revisión de Tanaka y col). Los médicos deben considerar fuertemente el uso de oseltamivir o zanamivir en toda embarazada que presente síntomas tipo influenza en su segundo o tercer trimestre de embarazo o dentro de las 4 semanas de post-parto. Para pacientes que se asisten en ambulatorio, el tratamiento más efectivo es aquel que comienza ANTES de las 48 horas. Droga de elección: Oseltamivir (75mgrs, 2 veces por día por 5 días)- Zanamivir (2 inhalaciones de 5 mg 2 veces por día – 10 mg por 5 días. La droga de elección es oseltamivir por disponibilidad de más datos acerca de su seguridad de uso en embarazo (basada en la revisión de Tanaka y col.)	Debe considerarse el tratamiento en embarazadas hospitalizadas con caso sospechoso, probable o confirmado de Influenza Tipo A (H1N1) aún cuando lleva más de 48 horas de síntomas. Se destaca la importancia de informar adecuadamente a las embarazadas sobre el riesgo de la influenza y la importancia que consulte rápidamente al médico en caso de presentar síntomas. Incluye recomendaciones sobre amamantamiento: Las embarazadas que presentan la enfermedad y reciben antivirales deben continuar amamantando. Lo recomiendan por el efecto protector conferido por la leche materna. Tanto el oseltamivir como zanamivir serían compatibles con el amamantamiento

País/Organismo	Nombre del documento	¿Recomienda tratamiento de influenza pandémica en embarazadas?	Comentario
The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists – Australia y Nueva Zelanda -19 julio 2009	H1N1 Influenza and Pregnancy	<p>Recomienda (mayores los beneficios y los riesgos de no tratar que el potencial riesgo teratogénico del antiviral).</p> <p>Droga de elección: zanamivir u oseltamivir; sin embargo frente a la sospecha de enfermedad sistémica, debe preferirse esta última.</p>	
Departamento de Salud – Inglaterra 23 Julio 2009	Prescribing guidance for antiviral drugs	<p>Recomienda (mayores los beneficios y los riesgos de no tratar que el potencial riesgo teratogénico del antiviral).</p> <p>Droga de elección: Zanamivir (acción local). Sin embargo, si la mujer posee contraindicaciones para zanamivir o requiere que la droga sea activa sistémicamente, debe darse oseltamivir.</p>	La droga de elección para las que amamantan es oseltamivir (si ya recibe zanamivir, puede completar el tratamiento con esta droga). Recomienda suplementación con ácido fólico y antipiréticos para bajar fiebre.
Sociedad Argentina de Pediatría – Sociedad Argentina de Infectología Julio, 2009	Documento sobre infección por virus de influenza A (H1N1)	<p>Recomienda (mayores los beneficios y los riesgos de no tratar que el potencial riesgo teratogénico del antiviral).</p> <p>Droga de elección: Oseltamivir o zanamivir- Se basa en su mayor seguridad (informe ANMAT) - Es de elección el oseltamivir por su acción sistémica Según nota del ANMAT (0624) ya se ha aprobado este uso para este grupo de riesgo sin uso de consentimiento tal como se había difundido previamente.</p>	Las embarazadas incluidas como caso de infección por Influenza Tipo A (H1N1) sospechoso o confirmado, deberían recibir tratamiento empírico antiviral. - oseltamivir o zanamivir lo antes posible después del comienzo de los síntomas: para tratamiento 5 días.
Ministerio de Salud Provincia de Buenos Aires- Programa de Salud materno infantil). Argentina. Julio, 2009	Recomendaciones para la atención de las embarazadas ante la actual pandemia	<p>Recomienda (mayores los beneficios y los riesgos de no tratar que el potencial riesgo teratogénico del antiviral).</p> <p>Droga de elección: Oseltamivir o zanamivir</p>	
Ministerio de Salud de Mendoza- Julio, 2009 Ministerio de Salud de Chubut – Julio	Influenza H1N1 - Guía de Procedimientos - Gobierno de Mendoza – Normas de Tratamiento – Chubut	<p>Recomienda (mayores los beneficios y los riesgos de no tratar que el potencial riesgo teratogénico del antiviral).</p> <p>Droga de elección: Oseltamivir</p>	Se basa en la reunión del Consejo federal de Salud (COFESA), Argentina.

TABLA 2. TABLA DE SÍNTESIS DE RECOMENDACIONES SOBRE TRATAMIENTO

Fecha	Organismo/País	Opción de tratamiento			Droga		
		Recomienda	Recomienda B > R	No recomienda	Oseltamivir (de preferencia)	Zanamivir (de preferencia)	Zanamivir u oseltamivir
28-abr-09	IMSS - México						
26-may-09	PAHO- OMS						
30-may-09	CDC - EEUU						
may-09	Artículo Journal Watch - EEUU						
may-09	Revisión experto Brasil						
may-09	Secretaría Salud México						
30-may-09	CMA Infobase - Canadá						
18-jun-09	Departamento Salud- Australia						
jun-09	European Medicine Agency						
jun-09	European Centre for Disease Prevention and Control						
jun-09	ANMAT, Argentina						
jul-09	MSN - Chile						
jul-09	Revisión Tanaka y col						
10-jul-09	Public Health Agency- Canadá						
19-jul-09	Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists						*
23-jul-09	Departamento de Salud – Inglaterra						*
jul-09	SAP-SADI, Argentina						
jul-09	MS Pcia Buenos Aires, Argentina						
jul-09	MS Pcia Mendoza						
jul-09	MS Pcia Chubut						

Evidencia sobre profilaxis antiviral en embarazadas

Se identificaron 10 documentos internacionales y nacionales que contienen recomendaciones específicas sobre la quimioprofilaxis post-exposición en embarazadas.

Todos, a excepción del elaborado por el Instituto Mexicano de Seguridad Social, recomiendan el uso de profilaxis en las embarazadas que han tenido un contacto estrecho con un caso confirmado o probable de influenza A (H1N1). En la tabla 3 se detallan estas recomendaciones.

TABLA 3. RECOMENDACIONES SOBRE PROFILAXIS EN EMBARAZADAS

Documentos PRE-pandemia por Influenza Tipo A (H1N1)			
País/institución	Nombre del documento	¿Recomienda profilaxis en embarazadas en contacto con casos de influenza pandémica en embarazadas?	Comentario
Revisión narrativa que contiene recomendaciones elaboradas por expertos del CDC – EEUU - Enero - 2008	Pandemic influenza and pregnant women. <i>Emerg Infect Dis</i> ;14(1): 95-100, 2008 Jan.	Recomienda (mayores los beneficios y los riesgos de no tratar que el potencial riesgo teratogénico del antiviral). Droga de elección: Zanamivir u oseltamivir (el zanamivir posee una biodisponibilidad más baja (12%–17%) que el oseltamivir (?80%) por lo que los autores sugieren que serían preferibles en embarazadas (menor potencial teratogénico).	
Documentos elaborados durante la pandemia por /Influenza Tipo A (H1N1)			
País/institución	Nombre del documento	¿Recomienda profilaxis en embarazadas en contacto con casos de influenza pandémica en embarazadas?	Comentario
Instituto Mexicano de Seguridad Social- 28 Abril 2009	Prevención Diagnóstico y Tratamiento del Virus de la Influenza A porcina H1N1 -	NO Recomend a - La quimioprofilaxis antiviral no ha sido aprobada en mujeres embarazadas, durante la lactancia materna y en niños menores de 1 año de edad, debido a que no existen estudios clínicos que evalúen la seguridad y eficacia en estos grupos poblacionales. D - [E: Shekelle] WHO, 2007	

País/institución	Nombre del documento	¿Recomienda profilaxis en embarazadas en contacto con casos de influenza pandémica en embarazadas?	Comentario
<p>CDC – EEUU – Mayo, Junio y Julio 2009</p>	<p>(1) Pregnant Women and Novel Influenza A (H1N1) -Virus: Considerations for Clinicians – Mayo; (2) Interim Guidance on Antiviral Recommendations for Patients with Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection and Their Close Contacts - CDC – Junio, (3) Considerations Regarding Novel H1N1 Flu Virus in Obstetric Settings - 6 Julio</p>	<p>Recomienda (mayores los beneficios y los riesgos de no tratar que el potencial riesgo teratogénico del antiviral).</p> <p>Droga de elección: Oseltamivir (75 mgrs 1 vez por día por 10 días) o zanamivir (5 mg 1 vez por día por 10 días). La droga de elección para la profilaxis zanamivir es probablemente debido a su limitada absorción sistémica. Para el caso que la mujer tenga problemas respiratorios como asma de base, se recomienda oseltamivir. Duración recomendada de la quimioprofilaxis es de 10 días después de la exposición. En situaciones en las que las exposiciones son múltiples (como dentro de la familia) el tiempo total de la quimioprofilaxis para una mujer embarazada deberá hacerse bajo consideraciones clínicas.</p>	<p>Las mujeres embarazadas que son contactos cercanos de personas con casos presuntos, probables o confirmados de infección por el virus de la influenza porcina tipo A (H1N1) deben recibir quimioprofilaxis.</p>
<p>Departamento de Salud – Australia -18 Junio 2009</p>	<p>Pregnant Women and Antiviral drug use</p>	<p>Recomienda siempre que los beneficios superen a los riesgos.</p> <p>Droga de elección: Un curso de 10 días de zanamivir o oseltamivir</p>	<p>Se debe realizar en mujeres embarazadas que hayan estado en "contacto estrecho" de aquellos con infección sospechada, probable o confirmada por Influenza A H1N1.</p>
<p>ANMAT, Argentina Junio 2009</p>	<p>Oseltamivir y Zanamivir en menores y embarazadas</p>	<p>Recomienda (mayores los beneficios y los riesgos de no tratar que el potencial riesgo teratogénico del antiviral) – Se sustenta en informe de EMEA, recomendación de la OMS y de FDA.</p> <p>Droga de elección: Oseltamivir 75 mg una vez al día o Zanamivir 5 mg una vez al día. La duración recomendada de la quimioprofilaxis 10 días.</p>	<p>La biodisponibilidad de Zanamivir es muy baja, de ahí que se recurra a la vía inhalatoria para su administración. Este hecho indica que la exposición sistémica a Zanamivir es considerablemente más baja que Oseltamivir y, por tanto, también la exposición fetal. Esto lo haría aparentemente preferible en mujeres gestantes.</p>

País/institución	Nombre del documento	¿Recomienda profilaxis en embarazadas en contacto con casos de influenza pandémica en embarazadas?	Comentario
Ministerio Salud Chile- 1 julio 2009	Guía Clínica para manejo de caso Gripe A -	<p>Recomienda (mayores los beneficios y los riesgos de no tratar que el potencial riesgo teratogénico del antiviral).</p> <p>Droga de elección: Oseltamivir o Zanamivir - Preferir zanamivir en embarazadas y en personas con contraindicación de uso de oseltamivir.</p>	Una de las indicaciones de quimioprofilaxis es la embarazada que habita bajo el mismo techo de un paciente que cumple con la definición de caso. Está disponible para profilaxis tanto oseltamivir como zanamivir. Ambos pueden ser utilizados en embarazadas de cualquier edad gestacional evaluando beneficio versus riesgo.
Departamento de Salud – Inglaterra 7 de Julio 2009	Guidance on use of prophylaxis in the treatment phase of the H1N1 pandemic	<p>Recomienda (mayores los beneficios y los riesgos de no tratar que el potencial riesgo teratogénico del antiviral). Droga de elección: Zanamivir – Indicar zanamivir en embarazadas que hayan presentado contacto estrecho con caso probable o confirmado.</p>	<i>Define contacto estrecho:</i> por ejemplo, personas que viven y/o duermen en la misma casa, alumnos, parejas.
Public Health Agency of Canadá 10 de Julio 2009	Interim Clinical Guidance for Pregnant and Breastfeeding Women with Influenza-Like Illness in the context of the Pandemic H1N1 2009 Virus-	<p>Recomienda (mayores los beneficios y los riesgos de no tratar que el potencial riesgo teratogénico del antiviral – este último basado en revisión de Tanaka y col).</p> <p>Droga de elección: Zanamivir u oseltamivir</p>	Es menos claro qué medicamento es mejor para la quimioprofilaxis. Se puede preferir el uso de zanamivir por su limitada absorción general; sin embargo, se debe considerar la posibilidad de que ocurran complicaciones respiratorias asociadas al uso de zanamivir debido a que la ruta de administración es inhalada, especialmente en mujeres que tienen riesgo de sufrir problemas respiratorios.
Departamento de Salud – Inglaterra - 23 Julio 2009	Prescribing guidance for antiviral drugs	<p>Recomienda (mayores los beneficios y los riesgos de no tratar que el potencial riesgo teratogénico del antiviral). Droga de elección: Zanamivir</p>	Para embarazadas la droga de elección es zanamivir. Para las que amamantan, oseltamivir
Sociedad Argentina de Pediatría – Sociedad Argentina de Infectología Julio, 2009	Documento sobre infección por virus de influenza A (H1N1)	<p>Recomienda (mayores los beneficios y los riesgos de no tratar que el potencial riesgo teratogénico del antiviral).</p> <p>Droga de elección: Oseltamivir: cápsula de 75 mg una vez al día por 10 días -Zanamivir: una inhalación de 5 mg una vez al día por 10 días</p>	La quimioprofilaxis antiviral post-exposición con oseltamivir o zanamivir se recomienda para Mujeres embarazadas en el 2º o 3er trimestre. En el primer trimestre evaluar costo-beneficio y mujeres que están cursando el puerperio inmediato. Para profilaxis sería preferible zanamivir por su escasa absorción, aunque por ser inhalado pueden ocurrir complicaciones respiratorias en mujeres con problemas

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Toshihiro Tanaka et al. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ* 2009; 181:1-2.
2. 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
3. Ministerio de Salud de la Nación. Situación de la Influenza (H1N1) - Parte diario N° 5 - 8 de mayo 2009. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/archivos/Parte%20nueva%20influenza%2008-05.pdf>
4. Ministerio de Salud de la Nación. Situación de la Influenza (H1N1) - Parte diario N° 64- 14 de julio 2009. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/archivos/Parte%20nueva%20influenza%2014%20deJulio.pdf>
5. Harris JW. Influenza occurring in pregnant women: a statistical study of thirteen hundred and fifty cases. *JAMA* 1919; 72: 978-80.
6. Widelock D, Csizmas L, Klein S. Influenza, pregnancy, and fetal outcome. *Public Health Rep* 1963; 78:1-11.
7. Freeman DW, Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959; 78:1172-5.
8. 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.
9. Nuzum JW, Pilot I, Stangl FH, Bonar BE. Pandemic influenza and pneumonia in a large civilian hospital. *JAMA* 1918;71:1562-5.
10. Greenberg, M., Jacobziner, H., Pakter, J. et al. (1958). Maternal mortality in the epidemic of Asian influenza. New York City, 1957. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 76, 897-902.
11. 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.
12. Rasmussen SA; Jamieson DJ; Bresee JB. Pandemic influenza and pregnant women. *Emerg Infect Dis*; 2008; 14(1): 95-100.
13. Información para los médicos sobre las mujeres embarazadas y la influenza porcina. Mayo 2009. Disponible en: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/espanol/medicos-sobre-mujeres-embarzadas.htm>
14. Cox S, Posner SF, McPheeters M, et al. Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season. *Obstet Gynecol*; 107(6): 1315-22, 2006 Jun.
15. Interim Clinical Guidance for Pregnant and Breastfeeding Women with Influenza-Like Illness in the context of the Pandemic H1N1 2009 Virus- Public Health Agency of Canada- 10-07-2009.
16. IOM (Institute of Medicine). 2008. Antivirals for pandemic influenza: Guidance on developing a distribution and dispensing program. Washington, DC: The National Academies Press.
17. Pandemic Influenza: Guidance on preparing maternity services. Department of Health, England. Dec 2008.
18. Tippi K Mak, Punam Mangtani, Jane Leese, John M Watson, Dina Pfeifer. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 44-52
19. Mullooly JP, Barker WH, Nolan TF Jr. Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics. *Pub Health Rep* 1986; 101:205-11.
20. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF Jr, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998; 148:1094-102.
21. Dodds L, McNeil SA, Fell DB, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ* 2007; 176:463-8. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1800555&blobtype=pdf>
22. 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.
23. Irving WL, James DK, Stephenson T, et al. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. *BJOG* 2000;107:1282-9.
24. Hospitalized Patients with Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection --- California, April--May, 2009. *MMWR* 2009; 58(19): 536-541.
25. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from Mexico and other affected countries. *WHO Weekly epidemiological record*, No. 21, 2009, 84, 185-196 May 2009.
26. Pandemic Influenza and Pregnant Women: Summary of a Meeting of Experts. Rasmussen et al. *American Journal of Public Health* 2009; (99) Supplement 2: 1-7.
27. Shu Y, Yu H, Li D. Lethal avian influenza A(H5N1) infection in a pregnant woman in Anhui Province, China. *N Engl J Med*. 2006;354:1421-1422.
28. Gu J, Xie Z, Gao Z, et al. H5N1 infection of the respiratory tract and beyond: a molecular pathology study. *Lancet*. 2007;370:1137-1145.
29. Use of antiviral drugs in an influenza pandemic - scientific evidence base Department of Health, England. July, 2009
30. Griffiths PD, Ronalds CJ, Heath RB. A prospective study of influenza infections during pregnancy. *J Epidemiol Community Health* 1980;34:124-8
31. Doll R., Hill A. B., Sakula J. Asian influenza in pregnancy and congenital defects. *Br J Prev Soc Med* 1960, 14:167-172.
32. Wilson MG, . Teratogenic effects of asian influenza. An extended study. *Jama* 1969, 210(2):336-337.
33. Walker W. M., Mc Kee Ap. Asian influenza in pregnancy; relationship to fetal anomalies. *Obstet Gynecol* 1959, 13(4):394-398.
34. Korones S. B., Todaro J., Roane J. A., Sever J. L. Maternal virus infection after the first trimester of pregnancy and status of offspring to 4 years of age in a predominantly Negro population. *J Pediatr* 1970, 77(2):245-251.

35. Busby A., Dolk H., Armstrong B. G., Doll R., Hill A. B., Sakula J. Asian influenza in pregnancy and congenital defects. *Br J Prev Soc Med* 1960, 14:167-172.
36. Coffey V. P., Jessop W. J. Maternal influenza and congenital deformities: a prospective study. *Lancet* 1959, 2(7109):935-938.
37. Hakosalo J., Saxen L. Influenza epidemic and congenital defects. *Lancet* 1971, 2(7738):1346-1347.
38. Armstrong B; Busby A. Dolk H. Eye anomalies: seasonal variation and maternal viral infections. *Epidemiology* 2005, 16(3):317-322.
39. Pregnant Women and Novel Influenza A (H1N1) Virus: Considerations for Clinicians. Disponible en:
40. Prescribing guidance for antiviral drugs. Department of Health, England. Disponible en: http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1243581475043
41. Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S, et al. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2005; 16:216-9.
42. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Maternal fever and birth outcome: a prospective study. *Teratology*. 1998;58:251-257.
43. Czeizel AE, Puhó EH, Acs N, Bánhidy F. High fever-related maternal diseases as possible causes of multiple congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007;79: 544-551.
44. Acs N; Bánhidy F; Puhó E; Czeizel A. Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. *Birth Defects Research (Part A)*, 2005; 73 (12): 989-996.
45. Li Z., Ren A., Liu J., Pei L., Zhang L., Guo Z., Li Z. Maternal flu or fever, medication use, and neural tube defects: a population-based case-control study in Northern China. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007, 79(4):295-300.
46. Glass HC, Pham TN, Danielsen B, Towner D, Glidden D, Wu YW. Antenatal and intrapartum risk factors for seizures in term newborns: a population-based study, California 1998-2002. *J Pediatr*. 2009;154: 24-28.
47. Grether JK, Nelson KB. Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight. *JAMA*. 1997;278:207-211.
48. Petrova A, Demissie K, Rhoads GG, Smulian JC, Marcella S, Ananth CV. Association of maternal fever during labor with neonatal and infant morbidity and mortality. *Obstet Gynecol*. 2001; 98:20-27.
49. Ebert T; Kotler M. Prenatal Exposure to Influenza and Risk of Subsequent Development of Schizophrenia. *MAJ* 2005; 7: January: 35-38
50. Venables PH, Liu J, Raine A, Mednick SA. Prenatal influenza exposure and delivery complications: implications for the development of schizophrenia. *Fam Community Health*;30(2): 151-9, 2007 Apr-Jun
51. Venables P. Maternal exposure to influenza in pregnancy and electrodermal activity in offspring: a further study from Mauritius. *Psychophysiology*; 35(4): 438-42, 1998 Jul.
52. Mino Y.; Oshima I.; Tsuda T.; Okagami K. No relationship between schizophrenic birth and influenza epidemics in Japan. *J Psychiatr Res*;34(2): 133-8, 2000 Mar-Apr.
53. Seltén JP, Brown AS, Moons KG, Slaets JP, Susser ES, Kahn R.S. Prenatal exposure to the 1957 influenza pandemic and non-affective psychosis in The Netherlands. *Schizophr Res*;38(2-3): 85-91, 1999 Aug 17.
54. Artioli Machado A. How to prevent, recognize and diagnose infection with the swine-origin Influenza A (H1N1) virus in humans. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. Print version ISSN 1806-3713. J. bras. pneumol. vol.35 no.5 São Paulo May 2009
55. H1N1 Notes: Some Cases Without Fever; Postexposure Prophylaxis in Pregnancy. Disponible en: <http://firstwatch.jwatch.org/cgi/content/short/2009/513/1>
56. British Columbia Perinatal Health Program. Management guidelines for pregnant women and neonates born to women with suspected or confirmed swine-origin H1N1 influenza A (draft), May 30 2009.
57. Interim Guidance on Antiviral Recommendations for Patients with Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection and Their Close Contacts. Centre for Disease Prevention – USA. Disponible en: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/espanol/directrices-antivirales.htm>
58. Documento sobre infección por virus de influenza A (H1N1). Sociedad Argentina de Pediatría – Sociedad Argentina de infectología – Argentina. 9 de Julio de 2009. http://www.sap.org.ar/staticfiles/comunicaciones/Documento_GRIPEA_9_7_09.pdf
59. Oseltamivir y Zanamivir en menores y embarazadas. ANMAT. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/Publicaciones/medicamentos/Recomendaciones_Oseltamivir_Zanamivir.pdf
60. Wentges-van Holthe N, van Eijkeren M, van der Laan JW. Oseltamivir and breastfeeding. *Int J Infect Dis* 2008;12:451.
61. Hayashi M, Yamane R, Tanaka M, et al. Pregnancy outcome after maternal exposure to oseltamivir phosphate during the first trimester: a case series survey [Japanese]. *Nihon Byoin Yakuzaishi Gakkai Zasshi* 2009; 45:547-50.
62. Freund B, Gravenstein S, Elliott M, et al. Zanamivir: a review of clinical safety. *Drug Saf* 1999; 21:267-81.