

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Complicaciones embrionarias y fetales producidas por el virus de la gripe

Embryonic and fetal complications caused by the flu virus

Dra. M^a del Mar Sánchez Gila
Dra. Francisca Hurtado Sánchez
Dra. Mercedes Valverde Pareja
Dr. Alberto Puertas Prieto

Cómo citar este artículo:

Sánchez M. del M., Hurtado F., Valverde M., Puertas A.: Complicaciones embrionarias y fetales producidas por el virus de la gripe. Rev. Latin. Perinat. (2020) 23:421.

Fecha de recepción: 15 de julio 2020

Fecha de aceptación: 10 de septiembre 2020

RESUMEN

En las pacientes de bajo riesgo el control debe ser ambulatorio, recomendando aislamiento domiciliario y seguimiento en los días siguientes para la valoración de la evolución del cuadro y vigilar la posible aparición de complicaciones. En caso de precisar tratamiento médico, se basa en antipiréticos y tratamiento antiviral en los casos necesarios. En las pacientes de bajo riesgo el control debe ser ambulatorio, recomendando aislamiento domiciliario y seguimiento en los días siguientes para la valoración de la evolución del cuadro y vigilar la posible aparición de complicaciones. En caso de precisar tratamiento médico, se basa en antipiréticos y tratamiento antiviral en los casos necesarios. El Oseltamivir es el tratamiento elección durante el embarazo, se ha demostrado su seguridad a pesar del riesgo del paso transplacentario que tiene el fármaco. PALABRAS CLAVES: Infección viral. Virus de la gripe. Defectos congénitos.

ABSTRACT

Flu viral infection should be followed during prenatal period, suggesting home isolation and follow-up of fetal complications. If medical treatment is required, it is based on antipyretics and antiviral treatment in these cases. Prenatal control should be followed as outpatient, recommending home isolation in low-risk cases. Follow-up surveillance is suggested for the assessment of viral evolution. If medical treatment is required, it is based on antipyretics and antiviral treatment. Oseltamivir is the treatment of choice during pregnancy, its safety has been demonstrated despite the risk of transplacental drug passage is evident.

KEY WORDS: Viral infection. Flu virus. Birth defects.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la gripe durante la gestación puede desarrollar complicaciones maternas, tales como aumento en la tasa de aborto, parto pretérmino, restricción del crecimiento y muerte fetal. Su cuadro clínico provocado por el virus Influenza A o Influenza B, El virus H1N1 es un subtipo especial con capacidad de mutación continua, por lo que la cepa de virus se modifica de una epidemia a otra y obliga a cambiar cada año los antígenos de la vacuna, para intentar aumentar la eficacia de protección. Su frecuencia es del 20%, aunque en algunos grupos poblacionales de riesgo puede llegar al 50%. La infección clínica tiene características estacionales concentrándose principalmente en otoño y en invierno, con morbilidad y mortalidad variable según la cepa viral de cada año.

CLÍNICA Y COMPLICACIONES MATERNAS

La gripe engloba un amplio y variado cuadro clínico que incluye síntomas similares a un resfriado común, como fiebre, tos, congestión nasal, odinofagia, mialgias, cefalea. Otros síntomas con los que puede manifestarse son náuseas, vómitos, otitis, rinoconjuntivitis, fiebre, taquicardia, adenopatía cervical, enrojecimiento facial. Las embarazadas son consideradas grupo de riesgo durante las epidemias de gripe, ya que esta enfermedad presenta especial virulencia durante la gestación, implicando diversas complicaciones fetales. (1)

Durante las pandemias de 1918 y 1957, hubo un alta

tasa de mortalidad de mujeres en edad reproductiva, ya que la mitad de esta mortalidad fue a expensas de gestantes. Pero no solo las embarazadas tienen peligro en estas grandes pandemias, también en las epidemias estacionales se ha mostrado aumento de las complicaciones, como mayor tasa de ingresos hospitalarios y de complicaciones pulmonares graves.

COMPLICACIONES GESTACIONALES

La infección por el virus de la gripe durante la gestación puede no solo empeorar el cuadro clínico de la gestante, con mayor riesgo de desarrollo de complicaciones maternas, tales como aumento en la tasa de aborto, parto pretermino, restricción del crecimiento y muerte fetal.

Tras el análisis de la última pandemia de 2009, comparando a 490 gestantes con gripe frente a 1500 que no la padecieron durante el embarazo en las mismas fechas y otras 1500 gestantes sin gripe en años anteriores, se vio que las mayores complicaciones fueron para las gestantes con ingreso hospitalario y sospecha de complicación de la infección, registrándose mayor riesgo de parto pretermino con RR 3.9 (IC 95% 2.7-5.6), bajo peso al nacimiento con RR 4.6 (IC al 95% 2.9-7.5) y baja puntuación Apgar con RR 8.7 (IC al 95% 2.6-21.2). Sin embargo, estos cambios no se pudieron demostrar en gestantes con gripe que no tuvieron ingreso hospitalario ni ingreso en UCI (1). Parece que lo que realmente empeora los resultados perinatales, son los cuadros de gravedad o complicaciones que necesitan vigilancia y tratamiento intensivo, ya que la que cursa con control ambulatorio no parece tener más complicaciones, aunque es importante conocer la fisiopatología del embarazo y de la infección, ya que la probabilidad de complicaciones es mayor en las gestantes que en la población de no embarazadas, por los cambios fisiológicos que ocurren en este período.

COMPLICACIONES EMBRIONARIAS Y FETALES

Independientemente de las complicaciones que la gripe puede tener en el feto, el mecanismo de acción no es muy bien conocido. (1). Estos efectos pueden estar derivados de la respuesta inflamatoria materna y de los síntomas que acompañan al cuadro clínico, como la fiebre, más que por la viremia fetal.

La demostración de la causalidad de una malformación asociada a una infección no es fácil, muchos de

los estudios son retrospectivos y los prospectivos, tienen tamaño muestral insuficiente; por ello, la evidencia de la que se dispone a este respecto es escasa y con limitaciones, por lo que en ocasiones los datos son contradictorios. Parece que desde las primeras publicaciones que analizaban los datos de las pandemias de Dublín, Finlandia, Baltimore aun con datos contradictorios, había aumento de malformaciones en los fetos de madres con gripe. (1)

La infección por el virus de la gripe durante el primer trimestre de la gestación ha sido asociada a un incremento del riesgo de anomalías congénitas, además de las complicaciones maternas y gestacionales. En un metaanálisis (1) que incluye 33 artículos y 22 bases de datos publicado en 2013 en el que se revisaban las anomalías detectadas se demostró una OR de 2.0 (IC al 95% 1.62-2.48) para cualquier anomalía.

Dentro de las anomalías que se asocian con mayor riesgo están los defectos del tubo neural con OR de 3.33 (IC al 95% de 2.05 – 5.40), la hidrocefalia con OR de 5.74 (IC al 95% de 1.10 – 30.00), los defectos cardíacos principalmente la atresia o estenosis aórtica con OR de 5.74 (IC al 95% de 1.10 – 30.00), defectos orofaciales destacando los defectos labiales acompañados o no de defectos del paladar con OR 3.12 (IC al 95% de 2.20 – 4.42) o defectos en los miembros con OR 2.03 (IC al 95% de 1.27 – 3.27), estos son solo algunas de las malformaciones con mayor riesgo pero se han documentado otras muchas como anomalías digestivas, urinarias, sindactilia, anomalías muscular esqueléticas, hipospadias. El riesgo de padecer malformaciones no cromosómicas se multiplica por dos en pacientes con gripe durante el primer trimestre. El mecanismo por el cual se produce esta teratogenicidad no es bien conocido y es múltiple. La fiebre, la hipertermia y los tratamientos empleados pueden ser factores de confusión en estos casos como en los defectos del tubo neural, incluso el virus puede tener paso transplacentario y causar malformaciones de forma directa.

La fiebre es una de las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad, en modelos animales ha podido ser demostrado que la fiebre o temperatura elevada puede provocar malformaciones, principalmente del tubo neural. En el humano esta asociación no está tan clara. Moretti (2) basándose en los 15 estudios revisados que incluía 8 estudios caso-control y 6 de cohortes,

se evidencio aumento de riesgo de malformaciones del tubo neural. Al agrupar por tipo de estudio, la OR fue 1.92 con IC al 95% 1.61-2.29 con valores muy similares. Tras esta revisión se registra que la hipertermia durante el primer trimestre esta asociada a un incremento del riesgo de defectos congénitos del tubo neural y otros efectos teratógenos. (2). Además, en algunos estudios (2,4) se ha visto que el uso de antipiréticos como tratamiento sintomático en la gripe durante el embarazo, disminuía el riesgo de malformaciones congénitas, lo que afirma que la fiebre puede ser uno de los factores que contribuyen al efecto fetal de la infección de virus de la gripe durante el embarazo.

Las publicaciones que abordan dicha temática reportan datos controvertidos, en lo relativo a que la exposición fetal al virus Influenza puede predisponer a la esquizofrenia a largo plazo. Existen autores (2,6) que afirman que el riesgo para desarrollar esquizofrenia aumenta en los descendientes de madres infectadas durante el segundo trimestre del embarazo. Estos resultados a largo plazo, estudiados en muchos casos por la pandemia de 1918 como la de Suiza, tiene muchas limitaciones metodológicas. Según su análisis los niños que padecieron la gripe tienen peores resultados en escolarización, mas problemas en edad adulta, menos matrimonios, asumiendo que puede verse sesgado por la edad gestacional al nacimiento ya que la prematuridad puede asociarse a esos problemas y el nivel socioeconómico de esos niños, que podrían falsear los datos. (2)

PREVENCIÓN PRIMARIA

Desde el 2004 se recomienda la vacuna contra la influenza para todas las embarazadas en cualquier trimestre durante la temporada de gripe y cuando se registran síntomas de influenza deben ser examinadas y tratadas de inmediato. A raíz de la pandemia de 2009 la cobertura aumento significativamente dependiendo de la política sanitaria adoptada en cada país para vacunación en el embarazo, pero manteniendo todavía tasas de cobertura algo bajas. (2)

A pesar de recomendar la vacunación en gestante en cualquier trimestre de la gestación, el análisis de si la vacunación ha logrado mejorar los resultados neonatales, no hay evidencia suficiente para demostrar que se han mejorado los resultados neonatales en términos de mortalidad materna, mortalidad neonatal, enfermedad respiratoria materna o fetal, parto

pretérmino, aborto.

Una de las cuestiones mas importantes en relación a la vacunación y mas aun a la vacunación de las embarazadas, durante cualquier trimestre incluido el primero es el análisis de la seguridad. Hay resultados buenos para la vacunación contra influenza durante el embarazo y en cualquier trimestre de la gestación. El grupo de Finlandia (2) publica su cohorte de gestantes vacunadas durante el 2009 con 44000 pacientes incluidas con 7839 vacunadas durante el primer trimestre, tras su análisis y de acuerdo a la literatura publicada se puede concluir que la vacunación contra Influenza durante la gestación es totalmente segura con similares tasas de aborto, muerte neonatal, parto pretermino, o bajo peso al nacer.

PREVENCIÓN SECUNDARIA Y TERCIARIA

La prevención secundaria y terciaria en las infecciones viral trata de mejorar el diagnostico precoz y tratamiento, para disminuir las complicaciones que pueden derivarse de un diagnostico tardío. La evaluación de la gripe es básicamente clínica y debe hacerse lo mas precoz posible para poder iniciar las medidas terapéuticas necesarias. El diagnostico de laboratorio para su confirmación no se debe realizar de rutina y debe de reservarse para aquellos casos en los que este indicado por aumento de riesgo, tal como se haría en el resto de pacientes, aunque estas estrategias pueden variar dependiendo del país, los medios y guías que se sigan. Las embarazadas con síntomas de gripe deben ser examinadas de forma precoz y en caso de sospecha, se debe iniciar tratamiento inmediato, principalmente cuando existe patología medica concomitante.

El Colegio de Obstetricia y Ginecología de los Estados Unidos (ACOG) recomienda estar alerta a los signos de alarma, como síntomas de deshidratación, dificultad respiratoria, dolor o sensación de presión torácica, presión, obnubilación u otra comorbilidad que deba ser considerada de riesgo para desarrollar complicaciones. Estas pacientes deben ser evaluadas en centros sanitarios, vigilando si existe compromiso respiratorio midiendo la saturación de oxígeno, analítica para iniciar tratamiento y soporte de forma precoz.

En las pacientes de bajo riesgo el control debe ser ambulatorio, recomendando aislamiento domiciliario y seguimiento en los días siguientes para la valoración de la evolución del cuadro y vigilar la

posible aparición de complicaciones. En caso de precisar tratamiento médico, se basa en antipiréticos y tratamiento antiviral en los casos necesarios. El Oseltamivir es el tratamiento elección durante el embarazo, se ha demostrado su seguridad a pesar del riesgo del paso transplacentario que tiene el fármaco. (5)

BIBLIOGRAFÍA

1. Luteijn J.M, Brown M.J, Dolk H. Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2014; 4: 809 – 823.
2. Silasi M, Cardenas I, Racicot K, Kwon J, Aldo P, Mor G. Viral Infections during Pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2015; 73(3): 199-213.
3. Leck I, Hay S, Witte J, Greene J. Malformation recorded on birth certificates following a influenza epidemics. *Public health reports*. 1969; 84(11): 971-979.
4. Newsome K, Alverson CJ, Williams J, McIntyre A, Fine A, Wasserman K, et all. Outcomes of infants born to women with influenza A (H1N1) pdm09. *Birth Defects Research*. 2019; 111(2): 88-95.
5. Irving W, James K, Stephenson T, Laing P, Jameson C, Oxford JS et all. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. *BJOG*. 200; 107(10): 1282-9.
6. Mackenzie JS, Houghton M. Influenza Infections During Pregnancy: Association with Congenital Malformations and with Subsequent Neoplasms in Children, and Potential Hazards of Live Virus Vaccine. *Bacteriological reviews*. 1974; 356-370
7. Luteijn J.M, Brown M.J, Dolk H. Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2014; 4: 809 – 823.
8. Moretti M, Bar-Oz B, Fried S, Koren G. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: Systematics review and Meta-analysis. *Epidemiology*. 2005; 16(2): 216-19.
9. Mednick SS, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Archives of General Psychiatry*. 1988; 45: 189-192.
10. Neelsen S, Stratmann T. Long-run effects of fetal influenza exposure: Evidence from Switzerland. *Social Science & Medicine*. 2012; 74: 58-66
11. Uyeki T, Bernstein H, Bradley J, Englund J, File Tjr, Fry A, et all. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clinical Infectious Diseases®* 2019;68(6):e1–47
12. Salam RA, Das JK, Dojo Soeandy C, Lassi ZS, Bhutta ZA. Impact of Haemophilus influenzae type B (Hib) and viral influenza vaccinations in pregnancy for improving maternal, neonatal and infant health outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 6. Art. No.: CD009982. DOI: 10.1002/14651858.CD009982.pub2.
13. Baum U, Leino T, Gissler M, Kilpi T, Jokinen J. Perinatal survival and health after maternal influenza A(H1N1) pdm09 vaccination: a cohort study of pregnancies stratified by trimester of vaccination. *Vaccine*. 2015; 33: 4850-57.

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

Dra. María de Mar Sánchez
marsanchezgila@gmail.com
Granada. España