

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos Valorados Críticamente

### La vacuna H1N1 es segura y efectiva durante el embarazo y puede disminuir el riesgo de mortalidad fetal

Llerena Santa Cruz E<sup>1</sup>, Guarch Ibáñez B<sup>2</sup>, Murga Cabero S<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Girona Josep Trueta. Girona. (España).

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Girona Josep Trueta. Girona. (España).

<sup>3</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Girona Josep Trueta. Girona. (España).

Correspondencia: Enrique Llerena Santa Cruz, [santum7@yahoo.com](mailto:santum7@yahoo.com)

---

**Palabras clave en inglés:** : influenza vaccines; treatment; fetal death; pregnancy

**Palabras clave en español:** vacunas contra la gripe; tratamiento; muerte fetal; embarazo

**Fecha de recepción:** 7 de julio de 2013 • **Fecha de aceptación:** 22 de julio de 2013

**Fecha de publicación del artículo:** 31 de julio de 2013

---

Evid Pediatr.2013;9:49.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Llerena Santa Cruz E, Guarch Ibáñez B, Murga Cabero S. La vacuna H1N1 es segura y efectiva durante el embarazo y puede disminuir el riesgo de mortalidad fetal. *EvidPediatr.2013;9:49.*

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

---

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2013;9:49>

©2005-13 • ISSN: 1885-7388

# La vacuna H1N1 es segura y efectiva durante el embarazo y puede disminuir el riesgo de mortalidad fetal

Llerena Santa Cruz E<sup>1</sup>, Guarch Ibáñez B<sup>2</sup>, Murga Cabero S<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Girona Josep Trueta. Girona. (España).

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Girona Josep Trueta. Girona. (España).

<sup>3</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Girona Josep Trueta. Girona. (España).

Correspondencia: Enrique Llerena Santa Cruz, santum7@yahoo.com

Referencia bibliográfica: Håberg SE, Trogstad L, Gunnes N, Wilcox AJ, Gjessing HK, Samuelsen SO, et al. Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination. *N Engl J Med.* 2013;368(4):333-40.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** la infección por virus de la gripe pandémica durante el embarazo se asoció con un mayor riesgo de muerte fetal. La vacunación durante el embarazo reduce el riesgo de diagnóstico de gripe. La vacunación no se asoció con un aumento de la mortalidad fetal y puede haber reducido el riesgo de muerte fetal relacionada con la gripe durante la pandemia.

**Comentarios de los revisores:** la administración de la vacuna contra el virus de la gripe H1N1 es segura durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Este estudio cuenta con la mayor muestra hasta el momento para evaluar esta vacuna. La reducción de muerte fetal no fue estadísticamente significativa.

**Palabras clave:** vacunas contra la gripe; tratamiento; muerte fetal; embarazo

**The H1N1 vaccine is safe and effective during pregnancy and may decrease the risk of fetal mortality.**

## Abstract

**Authors' conclusion:** pandemic influenza virus infection in pregnancy was associated to an increased risk of fetal death. Vaccination during pregnancy reduced the risk of an influenza diagnosis. Vaccination itself was not associated to increased fetal mortality and may have reduced the risk of influenza-related fetal death during the pandemic.

**Reviewers' commentary:** the vaccine against H1N1 influenza virus is safe during the second and third trimester of pregnancy. This study has the largest sample to date to evaluate this vaccine. The risk of fetal death during pregnancy was not statistically significant.

**Keywords:** influenza vaccines; treatment; fetal death; pregnancy

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** determinar cómo influyó la infección o vacunación frente a la pandemia de gripe H1N1 sobre la supervivencia fetal y su efectividad o seguridad sobre las mujeres embarazadas en Noruega.

**Diseño:** ensayo comunitario de intervención (estudio de cohortes basado en fusión de registros estadísticos).

**Emplazamiento:** población de mujeres embarazadas de Noruega, obtenida a partir del Registro Nacional Poblacional. Su grado de inmunización se obtuvo del Registro Nacional de

Vacunación. Los resultados del estudio se obtuvieron del Registro de vigilancia de Enfermedades Declarables, del Registro Médico de Nacimientos de Noruega y del Directorio de Salud.

**Intervención y medición del resultado:** la población de estudio fueron las mujeres embarazadas entre el 1 enero de 2009 y al menos 43 semanas antes del 31 de diciembre de 2010 (el periodo pandémico principal fue entre el 1 de octubre y el 31 de diciembre de 2009). Se clasificaron como expuestas a la pandemia H1N1 aquellas mujeres cuya gestación transcurrió en este período. Se definió embarazo de riesgo al de más de 12 semanas, a partir de enero de 2009.

Se realizó seguimiento de los embarazos hasta el nacimiento o la muerte fetal y se realizó un estudio estadístico mediante modelo de riesgos proporcionales para determinar el riesgo de muerte fetal después de la infección por H1N1 y el riesgo de muerte fetal después de la vacunación.

Se excluyeron embarazos múltiples, vacunación de embarazadas en fechas no válidas y las gestantes que recibieron vacunación sin adyuvante vacunal (Celvapan Baxter).

**Resultados principales:** se obtuvieron 117 347 gestantes entre 2009 y 2010, de las cuales se incluyeron 113 331 (muertes fetales 492). Durante la pandemia de gripe H1N1, el 54% de las embarazadas en el segundo y tercer trimestre fueron vacunadas. El riesgo de infección por H1N1 después de la vacunación fue HRa (hazard ratio ajustada): 0,3 (intervalo de confianza [IC] 95% 0,25 a 0,34). El riesgo de muerte fetal en madres con el diagnóstico clínico de gripe fue HRa: 1,91 (IC 95% 1,07 a 3,41); el riesgo de muerte fetal en madres vacunadas fue HRa: 0,88 (IC 95% 0,66 a 1,17) y el riesgo de muerte fetal en madres no vacunadas fue HRa: 1,25 (IC 95% 1,02 a 1,55).

**Conclusión de los autores:** la infección por gripe H1N1 durante la gestación se asocia con mayor riesgo de muerte fetal. La vacunación durante la gestación no se asocia con un incremento de las muertes fetales y podría asociarse con una disminución de las mismas. La vacunación durante la gestación reduce el riesgo de infección por H1N1.

**Conflicto de intereses de los autores:** no existe.

**Fuente de financiación:** Instituto Noruego de Salud Pública y Intramural Research Program of the National Institute of Environmental Health Sciences

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** las mujeres embarazadas y lactantes son poblaciones de riesgo durante las pandemias de gripe. La vacunación frente a la gripe se lleva a cabo en diversos países desde hace más de 60 años como en EE.UU., donde se administra esta vacuna en forma rutinaria<sup>1</sup>. A pesar de esta larga experiencia con esta vacuna, existen escasos estudios aleatorizados, prospectivos y con muestra suficiente para demostrar su seguridad. La pandemia del virus A (H1N1) en el 2009 representó una oportunidad para evaluar prospectivamente la vacuna frente a la gripe. El presente estudio evalúa la efectividad de esta vacuna en el embarazo y su efecto sobre la supervivencia del feto.

**Validez o rigor científico:** el estudio tiene las limitaciones propias de un estudio retrospectivo y no experimental. La población de estudio fueron mujeres entre 13 y 49 años, que dieron a luz en 2009 o 2010, cuyos datos se obtuvieron a través de diversos registros nacionales. Se obtuvo la muestra más amplia hasta el momento para evaluar la seguridad

de esta vacuna en embarazadas, excluyendo a los embarazos múltiples, y madres que recibieron la vacuna sin coadyuvante. Utilizaron un sistema de análisis adecuado, manejando variables de tiempo dependientes de exposición y datos de censo. Los factores de confusión fueron también controlados excepto, el índice de masa corporal, que solo estuvo disponible en el 39% de la población estudio. Se realizó análisis de sensibilidad. Se estudiaron tres puntos específicos: el riesgo de muerte fetal después de la exposición a la pandemia, después de un diagnóstico de gripe y después de la vacunación.

**Importancia clínica:** este estudio no demuestra que la vacuna Pandemrix®, administrada durante el segundo y tercer trimestre, aumente el riesgo de muerte fetal e incluso parece que podría proveer de alguna protección contra el exceso de mortalidad fetal durante la pandemia. La seguridad de esta vacuna también ha sido comunicada en otros países, pero con un tamaño de muestra inferior. En Dinamarca, donde sí se administró durante el primer trimestre, no encontró aumento de la prematuridad, defectos congénitos o retardo del crecimiento intrauterino<sup>2</sup>. En Francia<sup>3</sup> también se comunicaron resultados similares incluyendo exposición durante el primer trimestre. Cabe destacar que su seguridad está demostrada, pero su utilidad aún queda pendiente, porque, aunque el riesgo de ser diagnosticada de gripe fue menor en las vacunadas (HRa 0.30; IC 95% 0.25 a 0.34), la diferencia de muerte fetal entre mujeres vacunadas o no, resultó no ser significativa. Sin embargo la vacunación de la madre durante el embarazo representa una oportunidad para inmunizar a los lactantes menores de 6 meses y así disminuir su morbilidad en esta población; varios estudios al respecto están en curso<sup>4</sup>.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** los datos de este estudio apoyan la seguridad de esta vacuna administrada en el segundo y tercer trimestre del embarazo. A pesar de que esta población no es comparable con mujeres embarazadas de países en desarrollo, la amplia experiencia con esta vacuna en varios países reafirma su seguridad. Se precisan más estudios para determinar su seguridad durante el primer trimestre.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** no existe.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Munoz FM. Safety of influenza vaccines in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(3 Suppl):S33-7.
2. Pasternak B, Svanström H, Mølgaard-Nielsen D, Krause TG, Emborg HD, Melbye M, et al. Risk of adverse fetal outcomes following administration of a pandemic influenza A(H1N1) vaccine during pregnancy. *JAMA.* 2012;308:165-74.
3. Chavant F, Ingrand I, Jonville-Bera AP, Plazanet C, Gras-Champel V, Lagarce L, et al. The PREGVAXGRIP Study: a

Cohort Study to Assess Foetal and Neonatal Consequences of In Utero Exposure to Vaccination Against A(H1N1)v2009 Influenza. *Drug Saf.* 2013;36: 455-65.

4. Adegbola R, Nesin M, Wairagkar N. Immunogenicity and efficacy of influenza immunization during pregnancy: recent and ongoing studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(3 Suppl):S28-32.