



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Propuesta de consenso para el manejo de recién nacidos de madres infectadas por el virus nuevo de la influenza A H1N1

Consensus proposal for the management of newborns from mothers infected by the new influenza type A H1N1 virus

Luis Paulino Islas-Domínguez,¹ José Ramón Jiménez-Jiménez,² Karol Castellanos-Reyes,² Jannet Cruz-Díaz.³

Resumen

La nueva influenza A H1N1 es una enfermedad respiratoria viral aguda de distribución universal, que puede tener consecuencias severas y potencialmente mortales. El objetivo de esta revisión es difundir los conceptos actuales, la evidencia y recomendaciones sobre la profilaxis y el tratamiento en las embarazadas y sus repercusiones en el feto.

Palabras clave: Nueva influenza A H1N1, infección materna, feto, México.

Abstract

The new influenza type A H1N1 is an acute viral respiratory disease of universal distribution that can have severe and potentially fatal consequences. The objective of this review is to spread the present concepts, the evidence and recommendations for its prevention and the treatment in pregnant women and their repercussions in the fetus.

Keywords: New influenza type A H1N1, maternal infection, fetus, Mexico.

1 Neonatólogo. Hospital General de México, SSA. México, D. F.
 2 Neonatólogo. Centro Médico Nacional La Raza. IMSS. México, D. F.
 3 Lic. Enfermería. Hospital General de México, SSA. México, D. F.

Correspondencia: Dr. Luis Paulino Islas Domínguez. Dr. Balmis N° 148
 Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc. C. P. 06726. Teléfono: 2789
 2000, ext. 1489. Correo electrónico: lu-islas@hotmail.com.

» Introducción

En abril de 2009 se identificaron por primera vez infecciones en seres humanos causadas por un virus nuevo al cual se le dio el nombre de: influenza tipo A (H1N1).^{1,2} Se observó que los grupos etarios más afectados correspondían a adultos de entre los 20 y 49 años de edad, representando 32% del total de la población afectada por este nuevo virus, según datos de la Secretaría de Salud hasta el mes de septiembre. Esto representa que las mujeres en edad reproductiva son un grupo de alto riesgo tanto para ellas como para el feto.³ Existe incertidumbre mundial en cuanto al abordaje clínico y terapéutico de los recién nacidos cuyas madres tuvieron contacto con este virus.

» Antecedentes

En 1918 y hasta 1920, ocurrió una pandemia denominada como influenza española que causó entre 50 y 100 millones de muertes, enfermando a una tercera parte de la población mundial, hoy se sabe que en aquel entonces el virus causal fue un subtipo H1N1. En 1957 ocurrió otra epidemia menos catastrófica conocida como influenza asiática. Sin embargo, en las epidemias de 1918 y 1957 se estima que el porcentaje de mortalidad en mujeres embarazadas fue de 27% y 20% respectivamente. Otras epidemias ocurrieron en 1968 (Hong Kong) y en 1977 en Rusia.^{4,5}

Sin embargo, las últimas pandemias de que se tiene reporte han sido causadas por virus recombinantes y se ha demostrado que han evolucionado en hospederos como caballos, gaviotas, pájaros norteamericanos, aves euroasiáticas, en cerdos y en humanos.^{1,3,6,7}

Durante el mes de marzo y abril de 2009, se identificaron casos en nuestro país y en Estados Unidos de un virus nuevo tipo A, hasta entonces no tipificable, conocido más tarde a nivel mundial con el nombre científico de H1N1. Como resultado de la recombinación genética de los virus de la influenza humana, porcina y aviaria.^{5,8} Para junio de ese mismo año, se consideró una pandemia, demostrando así la rápida difusión de esta enfermedad.⁹

Agente etiológico: El virus de la influenza humana pertenece a la familia de los ortomixovirus; consta de los subtipos A, B, C y de los Thogavirus. En los seres humanos sólo los virus de la influenza A y B son de interés epidemiológico. Los principales factores determinantes antigenicos de los virus de la influenza A y B son la hemaglutinina (H o HA) y neuraminidasa

(N o NA) glucoproteínas transmembrana. Basado en la antigenicidad de las glucoproteínas el virus de la influenza A se subdividen en diecisésis subtipos de H (H1 a H16) y nueve para N (N1 a N9), todas antigenicamente distintas.^{2,8,10}

Tanto el virus A como el B consta de ocho diferentes segmentos genómicos cubiertos por una proteína de nucleocápside, juntos constituyen una ribonucleoproteína cada segmento codifica para una proteína funcionalmente importante, la estructura consta de tres polimerasas (PA, PB1 y PB2), una hemaglutinina (HA) una proteína de nucleocapside (NP), una neuraminidasa (NA o N), una proteína de matriz (M) a la cual se le atribuye el mantenimiento del pH ácido del endosoma y una última no estructural (NS) cuya función aún no es definida (**Figura 1**).

La hemaglutinina juega un papel primordial en la unión a los receptores celulares, en tanto que la neuraminidasa tiene un rol crucial en la liberación de las células infectadas así como en la replicación viral.^{2,8,10}

El virus de la influenza humana consta de una sola cadena de ARN con apariencia pleomorfa teniendo un diámetro promedio de 120 nm, y las proyecciones de la hemaglutinina y de la neuraminidasa cubren la partícula.

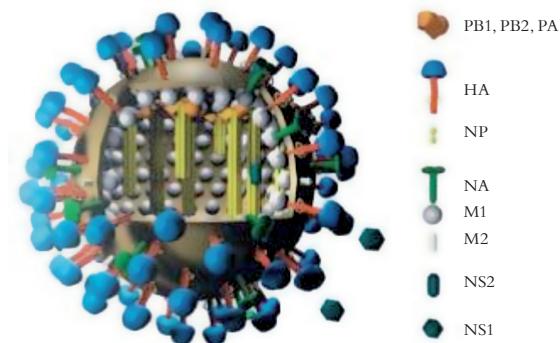
Por lo tanto, cuando un virus originado en una especie animal contamina a otra especie diferente, el hospedero sufre una rápida evolución y puede inducir alrededor de 256 diferentes combinaciones de ácidos nucleicos por el entrecruzamiento de los ocho diferentes segmentos genómicos del virus.^{2,7,8,10}

El virus nuevo de influenza tipo A H1N1 causal de la pandemia actual, es una recombinación de los virus de la influenza humana, porcina y aviaria.^{7,8}

Dos cualidades son importantes a considerar en el origen de la pandemia causada por el virus de la influenza humana; la primera es la capacidad de salir y circular en los reservorios como las aves y los cerdos, ya sea por contacto directo o por redistribución genética, para posteriormente diseminarse en los humanos en intervalos regulares de tiempo. El segundo; es la manera rápida y el cambio antigenico impredecible, lo cual le impide ser blanco inmunológico una vez que el virus se ha establecido en un ser humano.^{2,7,8,10,11}

Grupos vulnerables: Con la información disponible hasta el momento, es difícil establecer quienes están en riesgo alto de contraer la infección por el virus nuevo de la influenza Tipo A H1N1 o quienes podrían desarrollar complicaciones secundarias a esta viremia. Hasta el momento la evidencia muestra que

» **Figura 1.** Nótense los ocho diferentes segmentos genómicos.



el riesgo de infección por el virus nuevo de la influenza A H1N1 es el mismo en las personas susceptibles de infección por influenza o gripe estacional.¹⁰

A medida de que se disponga de más datos epidemiológicos y clínicos se podrá establecer grupos específicos de riesgo.

Este artículo se enfoca principalmente a dos poblaciones de riesgo, de interés para los médicos neonatólogos, la mujer embarazada y sus recién nacidos.

» Patogénesis en grupos vulnerables

En las pandemias de 1918 y 1957 se observó que la neumonía se presentó en 50% de las mujeres embarazadas, con 50% de mortalidad y en la mitad de los casos el embarazo se interrumpió por aborto espontáneo o por el parto.^{11,12}

Los mecanismos por los cuales ocurrió la pandemia de 1918 fueron la transmisión directa y la reagrupación de los virus aviar y humano, se cree que la epidemia actual incluso podría ser un remante genético de la ocurrida en 1918.^{3,4}

En los períodos interpandémicos se encontró que las embarazadas poseen un riesgo mayor de sufrir complicaciones durante el segundo y tercer trimestre.^{3,4}

El riesgo de complicaciones es alto en los niños menores de seis meses con cualquier tipo de influenza estacional, por lo cual se ha considerado a los recién nacidos como una población en riesgo ante este nuevo virus H1N1, y con los datos de las pandemias se ha especulado cual es el efecto en los fetos y recién nacidos de mujeres que presentan la enfermedad. La

evidencia hasta el momento es menos consistente, aun cuando ya se han descrito efectos teratogénos.¹²⁻¹⁶

Transmisión: Continúa siendo objeto de estudio la pandemia del pasado mes de abril. La evidencia hasta el momento marca que el principal mecanismo de transmisión del virus nuevo de influenza es a través de partículas grandes provenientes de las secreciones del tracto respiratorio, lo que requiere de un contacto cercano entre las personas, dado que las gotitas no permanecen suspendidas en el aire y sólo pueden viajar menos de 1.80 metros.^{1,2,6,10}

El contacto a través de superficies contaminadas también es posible, aunque aún es incierta la forma en cómo estos modos de transmisión influyen en las características epidemiológicas del brote. También se desconoce el riesgo de infección por secreciones provenientes del aparato ocular, conjuntival o gastrointestinal; por lo tanto, se recomienda que las secreciones y líquidos corporales de pacientes infectados con el virus nuevo de influenza se manejen con precaución ya que pueden ser potencialmente infectantes.

Transmisión trans-placentaria: Los últimos reportes han demostrado que las mujeres embarazadas e infectadas con el virus H1N1, al igual que las infectadas con influenza aviar H5N1, pueden tener transmisión trans-placentaria.^{4, 9,10,17,18}

No se ha podido demostrar hasta el momento que los recién nacidos cuyas madres se infectaron con el nuevo virus de la influenza hayan tenido mayor riesgo de; peso bajo al nacer, anomalías congénitas o calificaciones bajas de Apgar, comparados con madres no infectadas.^{6,16,19}

Hipertermia materna: La hipertermia materna ha sido ampliamente estudiada en el modelo animal, y se demostró sus efectos teratogénicos, que ocurren con cifras alrededor de los 38.9°C, ocasionando malformaciones del tubo neural, defectos oculares, paladar, hipoplasia maxilar, agenesia renal y en extremidades.^{9,12,13,14,20}

En humanos los estudios epidemiológicos sugieren la asociación con defectos en el tubo neural y aborto espontáneo, incluso algunos estudios retrospectivos realizados en 1991 encontraron malformaciones cardiovasculares asociadas a fiebre materna.^{9,12,20,21}

De acuerdo con esto, la fiebre es el síntoma más frecuente y orientador al diagnóstico de la nueva influenza H1N1. La fiebre materna parece ser el

principal riesgo de teratogenicidad en el feto asociada al virus, aún más que por algún mecanismo del propio virus.^{20,22-24}

La presencia de fiebre materna, ha mostrado ser un factor de riesgo para la aparición de convulsiones en el recién nacido, encefalopatía parálisis cerebral e incluso muerte en el neonato, por lo cual se recomienda el tratamiento eficaz y oportuno de la fiebre materna en la toda mujer embarazada. El acetaminofén es la primera elección.^{20,22-24}

Otros estudios han asociado la presencia de influenza estacional con leucemia en la infancia, esquizofrenia y Parkinson; sin embargo no hay evidencia suficiente para sustentar tales hallazgos.²⁵⁻²⁸

» Manifestaciones clínicas

El CDC de Atlanta de los Estados Unidos de Norteamérica, reporta que en la mujer embarazada los signos y síntomas más comúnmente encontrados son; fiebre (97%), tos (94%), rinorrea (54%), cefalea (47%), disnea (41%), mialgias (35%), vómitos (18%), diarrea (12%) y conjuntivitis (9%). En algunos países se han definido criterios de gravedad en base a alteraciones hemodinámicas y ventilatorias; hipotensión arterial, taquipnea, cianosis, e hipoxemia, y ante la presencia de estas manifestaciones recomiendan la hospitalización de los pacientes.

La mayoría de los estudios coinciden en el periodo de incubación del virus nuevo de la influenza H1N1; el cual es de uno a cuatro días,²⁹ y las manifestaciones clínicas son en general muy similares a las del virus de influenza estacional. Se ha encontrado de manera constante la presencia de fiebre y tos (**Tabla 1**).

» Diagnóstico

Se confirma el caso sospechoso ante la presencia del virus nuevo tipo A H1N1 mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR), prueba con especificidad de 99% y con resultado en 24 a 48 horas. Cultivo del virus nuevo es el estándar de oro, requiere de tres a 10 días para tener el resultado.

También se utilizan pruebas de inmunofluorescencia directa para determinación de antígenos, con resultados en seis a ocho horas y ofrecen una sensibilidad de 70% a 95% y una especificidad mayor de 90%, lo que las hace más recomendables que las pruebas rápidas o inmunoenzimáticas, en estas últimas el resultado se obtiene entre 15 a 30 minutos, con sensibilidad de 59% a 93% y especificidad de 76% a 100%.³⁰⁻³³

» **Tabla 1.** Caso sospechoso de H1N1.

A) Presencia de:
1. Fiebre mayor de 38.5 grados centígrados tomada en la axila
2. Tos
Más cualquiera los siguientes síntomas:
Mialgias
Odinofagia
Cefalea
B) Paciente hospitalizado por neumonía o infección respiratoria aguda sin etiología identificada

» Directrices para el tratamiento

Actualmente sólo se recomiendan dos antivirales para el tratamiento y prevención del virus nuevo de influenza A H1N1, los cuales son inhibidores de la neuramidasa (**Tabla 2**).³⁴

Oseltamivir se hidroliza en el hígado a su metabolito activo; oseltamivir carboxilato, con vida media de seis a 12 horas. Biodisponibilidad 2%.

Zanamivir inhalado, biodisponibilidad de 10% a 20%. Sin embargo, al no pasar por plasma su excreción es 90% sin cambios a través de la orina, con vida media de 2.5 a cinco horas, debido a su excreción sin cambios y su baja disponibilidad en sangre, se cree que puede ser la mejor opción y que los efectos teratogénicos serían bajos. Sin embargo, dada la escasa información hasta el momento no es posible sustentar la seguridad de ninguno de los dos antivirales e incluso hasta la fecha la FDA las cataloga como medicamentos clase C, lo cual significa que no se han realizado estudios clínicos para tal evaluación, por lo cual la única evidencia sobre seguridad proviene de estudios de laboratorio o modelo animal.

La OMS y la CDC recomiendan actualmente, que en el caso de la mujer embarazada y con infección por el virus nuevo de influenza H1N1, se utilice el oseltamivir o zanamivir.^{19,35-38}

En nuestro país se considera como droga de elección el oseltamivir con dosis de 75 mg cada 12 horas durante cinco días, pero siempre y cuando se confirme caso H1N1 y se esté dentro de las 48 horas del inicio de los síntomas.

Para la embarazada con infección por el virus nuevo de influenza A H1N1 existe poca información con el uso de antivirales, pero actualmente se recomienda el oseltamivir en casos confirmados, aun cuando hayan pasado más de 48 horas de haber

» **Tabla 2.** Esquema de tratamiento y profilaxis contra H1N1en los grupos de riesgo.

Droga Grupo de riesgo	Tratamiento	Profilaxis
Oseltamivir: Embarazada Recién nacido	75 mg cada 12 horas por cinco días 12 mg cada 12 horas por cinco días	75 mg/día por 10 días No se recomienda
Zanamivir: Embarazada Recién nacido	10 mg cada 12 horas por cinco días No se recomienda	5 mg cada 12 horas por cinco días No se recomienda

iniciado con sintomatología, independientemente de la etapa de gestación. Las complicaciones respiratorias durante el embarazo debido a influenza pueden ser más graves en el último trimestre. En el primer trimestre de la gestación se recomienda el uso de zanamivir a dosis de dos inhalaciones cada 12 horas durante cinco días, y está contraindicado en pacientes con historia de asma, y se debe disminuir la dosis a 5 mg en las mujeres con insuficiencia renal.

No debemos de perder de vista los efectos colaterales o indeseables de los antivirales, existe la información al respecto, se mencionan efectos de tipo neuropsiquiátrico.

Lactancia materna: Se recomienda continuar con la lactancia materna³⁹ por el efecto protector humorar y celular conferido por la leche humana. Debido a que los dos antivirales se excretan en cantidades mínimas de su metabolito activo de 38.2 ng/ml durante un tratamiento de 75 mg por cinco días. El oseltamivir se excreta en a razón de 0.012 mg/kg, la dosis pediátrica es de 2 mg a 4 mg/kg/día. El zanamivir se reporta en concentraciones de 0.075 mg/día, lo cual es también mucho menor que la dosis pediátrica recomendada de 10 mg/día.

Quimioprofilaxis: En el caso de pacientes embarazadas que tuvieron contacto con un caso confirmado está recomendada la profilaxis con oseltamivir a la dosis de 75 mg día por 10 días o con zanamivir 5 mg cada 12 horas durante cinco días.

El CDC considera al zanamivir como el antiviral de elección para quimioprofilaxis debido a la baja biodisponibilidad; sin embargo, es muy importante señalar que las recomendaciones aún pueden modificarse en tanto se disponga de mayor evidencia.

No se dispone de datos científicos hasta el momento de un potencial riesgo teratogénico por el uso de los antivirales durante la gestación.^{19,35-38}

» Manejo en el recién nacido

Con los estudios que existen hasta el momento, se recomienda el tratamiento con oseltamivir 12 mg cada 12 horas por cinco días. Aunque existen cuatro casos publicados de H1N1 en el recién nacido, y se ha demostrado su paso trans-placentario, no hay suficiente evidencia sobre la adquisición *in útero*, ya que no se ha comprobado como en el caso de influenza aviar H5N1 el hallazgo de la secuencia genómica en células citotrofoblásticas de la placenta, así como en el pulmón células mononucleares circulantes o macrófagos del feto. Sin embargo, hay que considerar esta etiología dentro de las neumonías congénitas en todo recién nacido cuya madre presente un cuadro clínico compatible con influenza para iniciar el tratamiento antiviral en forma precoz.^{10,19,35-37}

» Vacuna trivalente en la mujer embarazada

La aplicación de la vacuna trivalente durante el embarazo si ha demostrado disminuir las complicaciones a nivel respiratorio, ya que se ha encontrado reduce el número de ingresos a la unidad de cuidados intensivos de adultos, por lo cual su administración en centros de primer nivel de atención, es una medida útil y ampliamente recomendable como pilar en la prevención de esta enfermedad en la mujer embarazada, pues se han demostrado títulos protectores de anticuerpos IgG contra Influenza A (H1N1 y H3N2), en los recién nacidos desde el momento del parto hasta por lo menos las 20 semanas de edad posnatal.^{9,40,41}

Referencias

1. Heikkinen T. Influenza in children. *Acta Paediatr* 2006;95:778-84.
2. Update novel influenza AH1N1 virus infections. Worldwide. *MMVR*. 2009;58:453-58
3. Harris JW. Influenza occurring in pregnant women: a statistical study of thirteen hundred and fifty cases. *JAMA* 1919;72:978-80.
4. Greenberg M, Jacobziner H, Pakter J, et al. Maternal mortality in the epidemic of Asian influenza. New York City. *Am J Obstet Gynecol* 1957;76:897-902.
5. Belshé RB. The origins of pandemic influenza. Lessons from 1918 virus. *New Engl J Med* 2005;353:2009-2011.
6. Información para los médicos sobre las mujeres embarazadas y la influenza 2009. Disponible en: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/espanol/medicos-sobre-mujeres-embarazadas>. Consultado el 25 de junio de 2009.
7. Webster RG. Influenza virus: Transition between species and relevance to emergence on the next human pandemic. *Arch Virol* 1997;142:105-113.
8. Brownstein JS, Freifeld CS, Mdoff M. Influenza A (H1N1) virus, 2009-Online Monitoring 2009;10:1056.
9. Yates L, Pierce M, Stephens S, et al. Influenza A/H1N1v in pregnancy: an investigation of the characteristics and management of affected women and the relationship to pregnancy outcomes for mother and infant. *Health Technol Assess* 2010;14:109-182.
10. Kamps Hoffmann, Preiser I. Influenza report 2006. Disponible en: <http://www.influenzareport.com>.
11. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from Mexico and other affected countries. WHO Weekly epidemiological record N° 21; 2009;pp.84,185-196.
12. Griffiths PD, Ronalds CJ, Heath RB. A prospective study of influenza infections during pregnancy. *J Epidemiol Community Health* 1980;34:124-8.
13. Widelock D, Czimas L, Klein S. Influenza, pregnancy, and fetal outcome. *Public Health Rep* 1963;78:1-11.
14. Doll R, Hill AB, Sakula J. Asian influenza in pregnancy and congenital defects. *Br J Prev Soc Med* 1960;14:167-172.
15. Wilson MG. Teratogenic effects of Asian influenza. An extended study. *JAMA* 1969;210:336-337.
16. Walker WM, Mc Kee AP. Asian influenza in pregnancy; relationship to fetal anomalies. *Obstet Gynecol* 1959;13:394-398.
17. Freeman DW, Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959;78:1172-5.
18. Al-Lawama Manar, Badran E, Khuri-Bulos N. Intrauterine transmission of H1N1 disease: a theory that needs evidence. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011 Feb 15. [Epub ahead of print]
19. Freund B, Gravenstein S, Elliott M, et al. Zanamivir: a review of clinical safety. *Drug Saf* 1999;21:267-81.
20. Pergament E, Schetchman AS, Rochanayon A. Hyperthermia and Pregnancy. 1997;5. Disponible en <http://www.fetal-exposure.org>.
21. Vázquez Rubén D, Chavez Víctor M, Garnio Iris E, et al. Probable transmisión vertical del virus de la influenza A (H1N1): un propósito de un caso. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2010;27:466-69.
22. Li Z, Ren A, Liu J, et al. 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;79:295-300.
23. Petrova A, Demissie K, Rhoads GG, et al. Association of maternal fever during labor with neonatal and infant morbidity and mortality. *Obstet Gynecol* 2001;98:20-27.
24. Glass HC, Pham TN, Daniels B, et al. Antenatal and intrapartum risk factors for seizures in term newborns: a populationbased study, California 1998–2002. *J Pediatr* 2009;154:24-28.
25. Grether JK, Nelson KB. Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight. *JAMA* 1997;278:207-211.
26. Ebert T, Kotler M. Prenatal Exposure to Influenza and Risk of Subsequent Development of Schizophrenia. *MAJ* 2005;7:35-38.
27. Venables PH, Liu J, Raine A, Mednick SA. Prenatal influenza exposure and delivery complications: implications for the development of schizophrenia. *Fam Community Health* 2007;30:151-9.
28. Mino Y, Oshima I, Tsuda T, Okagami K. No relationship between schizophrenic birth and influenza epidemics in Japan. *J Psychiatr Res* 2000;34:133-8.
29. Seltzen JP, Brown AS, Moons KG, et al. Prenatal exposure to the 1957 influenza pandemic and non-affective psychosis in The Netherlands. *Schizophr Res* 1999;38:85-91.
30. Lesser J, et al. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009;9:291-300.
31. Hurt AR, Lamb ACA. Comparison of a rapid test for influenza with laboratory based diagnosis in a pediatric population. *Commun Dis Intell* 2005;29:272-76.
32. Uyeki TM, et al. Low sensitivity of rapid diagnostic test for influenza. *CID* 2009;48:89-92.
33. World Health Organization. Recommendations on the use of rapid testing for influenza diagnosis; 2005;pp.1-16.
34. Toshihiro Tanaka, et al. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ* 2009;181:1-2.
35. WHO/CDC. Protocol for real-time RTPCR for swine influenza A (H1N1). 2009;1:1-8.
36. Oseltamivir y Zanamivir en menores y embarazadas. ANMAT. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/Publicaciones/medicamentos/Recomendaciones_Oseltamivir_Zanamivir.pdf. Consultado el 25 de junio de 2009.
37. 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>. Consultado el 25 de junio de 2009.
38. 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.
39. 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; 2009.
40. Wutzler P, Schmidt-Ott R, Hoyer H, Sauerbrei A. Prevalence of influenza A and B antibodies in pregnant women and their offspring. *J Clin Virol* 2009;46:161-164.
41. Steinhoff Marc C, et al. Influenza Immunization in Pregnancy — Antibody Responses in Mothers and Infants. *N Engl J Med* 2010;362:1644-66.