

Infección por virus influenza A H1N1 en pacientes embarazadas

RESUMEN

Objetivo: mostrar nuestra experiencia en pacientes con infección debida a virus influenza A H1N1 y embarazo.

Métodos: estudio de cohorte, retrospectivo, de 16 embarazadas hospitalizadas en 2009 por caso probable o confirmado de influenza A H1N1. A todas se les realizó prueba rápida de detección antigenica y se solicitó prueba confirmatoria mediante PCR. Criterios de alta: mejoría clínica, PaO_2 mayor de 60 mm Hg y ausencia de llenado acinar bilateral en radiografías de tórax. Criterios de gravedad: insuficiencia respiratoria tipo I ($\text{PaO}_2 < 50$ mm Hg) con requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio, radiografía compatible con neumonía multisegmentaria y relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mm Hg.

Resultados: las embarazadas representan una mortalidad de 4.25 %. El promedio de edad fue 25.8 años, con 24.13 semanas de gestación, con un promedio de estancia de 5.6 días. Como única comorbilidad padecían obesidad.

Conclusiones: los casos fatales tuvieron evolución más prolongada, solicitud de atención médica e inicio de tratamiento tardíos. La gravedad no se correlacionó con la positividad de las pruebas rápidas ni la confirmación por PCR.

SUMMARY

Background: despite the severity of infection with influenza virus, little has been reported about its presence in pregnant women. **Objective:** to communicate our experience on influenza virus H1N1 in pregnant women.

Methods: we conducted a retrospective cohort study, on 16 hospitalized patients with diagnosis of pregnancy, and probable or confirmed case of infection with H1N1 influenza virus. **Suspected case:** sudden onset of respiratory infectious process, in 2009, in Mexico City. All cases underwent to fast detection test and subsequently requested confirmatory by PCR test. **Discharge criteria:** clinical improvement, PaO_2 above 60 mm Hg and absence of bilateral consolidation on chest radiographs. **Severity criteria:** type I respiratory failure ($\text{PaO}_2 < 50$ mm Hg) who required mechanical ventilatory support, radiographic pattern compatible with multisegmental pneumonia and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mm Hg.

Results: the pregnant patient mortality was of 4.25 %. The average age was 25.8 years, with 24.13 weeks of gestation with 5.6 days average in hospitalized stay. The main co-morbidity was obesity.

Conclusions: the fatal cases were those with longer time of evolution and late diagnosis.

Departamento de Neumología, Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con:
 Favio Gerardo
 Rico-Méndez.

Correo electrónico:
 vyky0110@hotmail.com.mx

Palabras clave
 embarazo
 influenza humana
 subtipo H1N1 del virus
 de la influenza A
 neumonía viral
 insuficiencia respiratoria
 síndrome respiratorio agudo grave

Introducción

En la más reciente pandemia por infección de virus influenza H1N1 en la República Mexicana, hasta el 24 de septiembre de 2009 se habían informado 29 417 casos y 226 defunciones debidas generalmente a cuadros de insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva. El análisis de los grupos etarios demostró que los grupos con mayor mortalidad fueron los de 40 a

49 años, con 53 defunciones (23.4 %); 20 a 29 años, con 5655 casos (47 defunciones); 10 a 19 años, con 9190 casos (10 defunciones).^{1,2}

Excluyendo las pandemias, las epidemias por influenza por lo general son leves, con tasas elevadas de afección pero relativamente bajas tasas de mortalidad, menores a 1 % según el análisis histórico realizado por Cunha y colaboradores.³ Aun cuando la infección se puede presentar en toda la

Key words
 pregnancy
 influenza, human
 influenza A virus, H1N1
 subtype
 pneumonia, viral
 respiratory insufficiency
 severe acute respiratory syndrome

población no inmunizada, es más severa en las mujeres embarazadas, en la población en los extremos de la vida y en los sujetos inmunosuprimidos.⁴

El último brote comenzó en un periodo inesperado y hasta el momento existe divergencia acerca de dónde se inició ya que algunos autores mencionan Estados Unidos y otros indican México;⁵ independientemente del origen, su evolución fue de tal magnitud que la Organización Mundial de la Salud consideró que se trataba de una verdadera pandemia.⁶ Debieron pasar algunas semanas para que el agente agresor fuera identificado y tipificado, siendo el virus influenza H1N1 el responsable,⁷ con lo que se inició un proceso metodológico tanto en pruebas rápidas como en la utilización de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para su identificación y tratamiento con oseltamivir,⁸ con resultados altamente satisfactorios.⁹

Después del periodo crítico se presentó una escalada de publicaciones en cuanto a la experiencia en diversas latitudes, sin embargo, poco se describió en cuanto a la evolución, mortalidad, comorbilidad y viabilidad del producto en pacientes embarazadas, comparadas con mujeres no gestantes.¹⁰⁻¹² El objetivo del presente trabajo es mostrar nuestra experiencia en la atención de las pacientes embarazadas durante el periodo de contingencia por infección debida a virus influenza H1N1.

Métodos

Estudio de cohorte, retrospectivo, mediante la revisión de expedientes. Se formó una base de datos de pacientes hospitalizados entre el 26 de abril y el 26 de septiembre de 2009 en el Departamento de Neumología, Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, con cuadro clínico sospechoso de infección por virus influenza. Se atendieron 94 pacientes. Se extrajeron los datos de las pacientes embarazadas al momento de internamiento y se tipificaron como probable o con confirmación de la infección por el virus influenza H1N1. El único criterio de exclusión fue la presentación de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda por causa no asociada a virus influenza H1N1.

Del total de pacientes analizadas, se incluyeron 16 en el presente estudio. Todas firmaron carta de consentimiento informado al momento de su ingreso como parte del protocolo que tiene el Instituto para cualquier tipo de hospitalización. A las 16 se les realizó historia clínica completa con las variables epidemiológicas siguientes: edad, fecha de inicio de los síntomas, tratamiento recibido y tiempo de gestación por fecha de última regla. Para su análisis se incluyeron las mujeres con enfermedad moderada a severa, acorde con las recomen-

Cuadro I
Casos de influenza en mujeres embarazadas entre abril y septiembre de 2009

Caso	Edad (años)	SDG	Comorbilidad	Prueba rápida (detección antígeno)	PCR (confirmatoria)	Evolución de embarazo
1	31	35.0	Obesidad	Negativa	Positiva	Cesárea urgente
2	36	23.0	Obesidad	Positiva	Indefinida	Normoevolutivo
3	25	29.5	Ninguna	Positiva	Positiva	Normoevolutivo
4	24	27.0	Obesidad	Positiva	Positiva	Óbito
5	27	36.0	Ninguna	Negativa	Indefinida	Normoevolutivo
6	23	20.5	Ninguna	Positiva	Indefinida	Normoevolutivo
7	30	9.0	Obesidad	Negativa	Indefinida	Aborto
8	25	30.0	Obesidad	Positiva	Positiva	Cesárea urgente
9	31	27.0	Ninguna	Positiva	Indefinida	Normoevolutivo
10	17	10.0	Ninguna	Positiva	Indefinida	Normoevolutivo
11	31	27.0	Ninguna	Positiva	Positiva	Normoevolutivo
12	21	18.0	Ninguna	Positiva	Positiva	Normoevolutivo
13	26	23.5	Ninguna	Positiva	Indefinida	Normoevolutivo
14	20	7.5	Ninguna	Positiva	Positiva	Normoevolutivo
15	25	24.0	Ninguna	Positiva	Positiva	Normoevolutivo
16	20	39.0	Ninguna	Positiva	Positiva	Cesárea urgente

SDG = semanas de gestación, PCR = reacción en cadena de la polimerasa



Figura 1. Radiografía de tórax del caso 1. Se observan datos de llenado acinar bilateral de predominio basal que compromete varios segmentos

daciones estipuladas por la Organización Mundial de la Salud. De forma inicial se les realizó prueba de detección rápida de antígeno de superficie a su ingreso a urgencias y, a la vez, prueba confirmatoria mediante PCR, a través de la obtención de muestra mediante exudado faríngeo, tomadas por personal de laboratorio y médico, además de exámenes de laboratorio complementarios, estudio radiológico y gasometría arterial a su ingreso y egreso.

Todas las mujeres fueron valoradas por el servicio de ginecoobstetricia y recibieron tratamiento antibiótico para manejo de infección bacteriana agregada, iniciado de forma empírica; el tratamiento antiviral se efectuó con inhibidores de la neuroaminidasa, de acuerdo con las dosis recomendadas por la *Infectious Diseases Society of America*.¹³ 75 mg cada 12 horas para oseltamivir y 10 mg cada 12 horas para zanamivir. Se definió como caso sospe-

choso aquel con inicio súbito de proceso infeccioso de vías respiratorias manifestado como cefalea, hiporexia, dacriorrea, fiebre, tos seca en accesos y, en casos severos, disnea, en paciente previamente sano y sin comorbilidades aparentes. La gravedad se determinó de la siguiente forma:

- *Leve*: sintomatología ligera, sin manifestaciones gasométricas ni radiológicas.
- *Moderada*: sintomatología descrita más incremento de la disnea y presencia de insuficiencia respiratoria leve definida como PaO_2 menor de 60 mm Hg pero mayor de 50 mm Hg.
- *Grave*: manifestaciones clínicas, radiografía de tórax con datos de neumonía de focos múltiples, insuficiencia respiratoria meritoria de manejo en unidad de cuidados intensivos y requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio con relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mm Hg.

Los criterios de egreso al domicilio fueron mejoría clínica, PaO_2 mayor de 60 mm Hg y ausencia de lesiones en la radiografía de tórax.

Resultados

De los 94 expedientes revisados por diagnóstico compatible con influenza H1N1, en 16 casos (17 %) se documentó la asociación con embarazo, con un promedio de edad de 25.8 años (intervalo de 17 a 36 años). El promedio de semanas de gestación al momento del internamiento fue de 24.13 (7.5 a 35 semanas). Como única comorbilidad solamente se encontró obesidad en cinco pacientes. A todas se les realizó prueba rápida de detección antigenica;

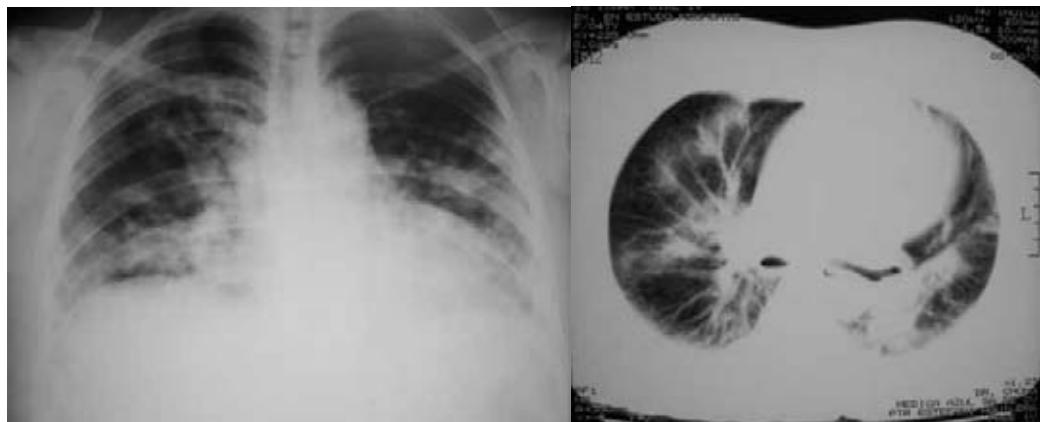


Figura 2. Radiografía y tomografía computarizada de tórax del caso 7. Datos de llenado acinar bilateral que comprometen varios segmentos, corroborado en tomografía, con evolución rápidamente progresiva que provocó síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en 48 horas

Bello-Carrera R et al.
Virus influenza A H1N1 en embarazadas

Bello-Carrera R et al.**Virus influenza A H1N1 en embarazadas**

13 fueron positivas. La prueba confirmatoria mediante PCR fue positiva en nueve (cuadro I).

El promedio de estancia intrahospitalaria fue de 5.6 días, prolongándose en los casos complicados, que finalmente requirieron ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios y fallecieron; la mortalidad de los casos analizados correspondió a 4.25 %. La causa de defunción se catalogó como síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y mediante radiografía torácica se corroboró neumonía multisegmentaria (figuras 1 y 2). Durante la toma de decisiones en el manejo de estas últimas pacientes se consideró la interrupción del embarazo y dada la viabilidad del producto se procedió a la realización de cesárea (39, 35 y 30 semanas de gestación); a pesar de disponer de la infraestructura médica y técnica solo sobrevivió un producto. En los dos casos restantes, con 27 y nueve semanas de gestación, evolucionaron hacia el óbito y aborto, respectivamente (cuadro II).

La mayoría de las pacientes egresadas no presentaron datos de neumonía multisegmentaria (mal llamada neumonía atípica); el rasgo principal fue un proceso intersticial o, en su caso, neumonía lobar con insuficiencia respiratoria de leve a moderada con evolución satisfactoria. En estas mujeres no existió retraso en la atención médica (cuadro III). Todas las pacientes recibieron tratamiento antiviral con inhibidores de la neuroaminidasa tipo oseltamivir, sin embargo, en los casos complicados y debido a la tardanza en la atención médica específica se comenzó después de cinco días de iniciada la sintomatología, comparado con tres días en las pacientes no complicadas. El tratamiento antibiótico se prescribió de manera empírica, modificándose de acuerdo con los resultados de cultivos y solo en un caso se requirió antimicótico.

Discusión

El presente análisis compila 16 casos de pacientes embarazadas, entre 94 ingresos en el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, que representó 17 % de la población estudiada, de las cuales cuatro murieron, correspondientes a 4.25 % del total de la población y a 25 % del total de pacientes gestantes, cifra elevada tomando en cuenta que el índice de mortalidad general por esta infección se encuentra en alrededor de 1 % según las revisiones históricas de Cunha y colaboradores.^{3,4} Se considera que lo anterior se debe a los cambios fisiológicos respiratorios restrictivos y al estado de inmunosupresión inherente al embarazo.¹⁰

El riesgo relativo mayor de complicaciones en este grupo de pacientes se encuentra bien demostrado,¹¹ y en el análisis más reciente llevado a cabo por Jamieson y colaboradores¹² en población estadounidense se analizaron 34 casos, de los cuales seis murieron relacionados con infección por virus influenza H1N1. En dicho informe, las edades y el periodo de gestación coinciden con los de nuestro análisis, sin embargo, el inicio de los síntomas y la recepción del tratamiento antiviral fue de seis a 15 días, con una mediana de 9, a diferencia de nuestro estudio que osciló entre uno y ocho días, con una mediana de 4, lo que pudiera reflejar una implementación temprana de las medidas de atención en la población general. El tiempo desde la presentación inicial y la búsqueda de atención médica hasta la muerte fue de seis a 19 días, con una mediana de 12; en nuestro estudio fue de cuatro a 16 días, con una mediana de 10 días, situación que se presentó principalmente al principio de la pandemia cuando se desconocía el agente causal —y por ende la terapéutica específica— y el índice de contagiosidad fue más alto y con mayor probabilidad de complicaciones.

Cuadro II**Relación de defunciones de mujeres embarazadas y con infección por virus influenza**

Caso	Inicio de síntomas	Fecha de internamiento	Fecha de defunción	Patrón radiográfico	Prueba rápida	PCR	SIRA/AMV
1	23/abril	28/abril	14/mayo	Neumonía focos múltiples	Negativa	Positiva	Sí
4	27/abril	01/mayo	05/mayo	Neumonía focos múltiples	Positiva	Positiva	Sí
7	26/abril	02/mayo	09/mayo	Neumonía focos múltiples	Negativa	Indefinida	Sí
8	21/septiembre	22/septiembre	06/octubre	Neumonía focos múltiples	Positiva	Positiva	Sí

PCR = reacción en cadena de la polimerasa, SIRA = síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, AMV = apoyo mecánico ventilatorio

Es importante insistir en que al inicio se utilizaron pruebas rápidas de detección de antígenos de superficie, cuya sensibilidad oscila entre 40 y 60 % en adultos,¹³ por tal razón se requería una prueba confirmatoria temprana con PCR, sin embargo, no en todos nuestros casos resultó positiva. En nuestro estudio, en tres de los cuatro casos fatales se documentó PCR positivo y el restante fue catalogado como indefinido.

La negatividad en nuestra población probablemente se debió a que las primeras tomas de muestras no se realizaron bajo los estándares recomendados por la Organización Mundial de la Salud, a que la fecha de presentación antecedió a la declaración de la alerta epidemiológica, a la poca disponibilidad de reactivos en las fases iniciales, a la escasez de personal capacitado y de equipo para la obtención y procesamiento de las muestras y, principalmente, a la solicitud de atención médica tardía y, por ende, de toma de muestras.

Como ya se estableció en estudios previos,¹⁴⁻¹⁶ entre mayor el tiempo de evolución de los síntomas, el retraso en la atención médica e inicio del tratamiento específico, mayor probabilidad de mal pronóstico, ya que una vez instaurado un proceso de neumonía multisegmentaria prácticamente la regla es la evolución a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, con requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio e ingreso a una unidad de cuidados intensivos respiratorios. Los criterios de gravedad que se consideraron para el traslado de las pacientes a la unidad de cuidados intensivos respiratorios fueron

la asociación de la evolución clínica, radiológica y la repercusión gasométrica, más que la implementación de guías específicas de tratamiento. El tiempo desde el desarrollo del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda hasta la muerte fue relativamente rápido (tres días), comparable con los informados en estudios previos.¹⁷⁻¹⁹

Es importante mencionar que en la serie de casos presentados, 11 de las 16 pacientes embarazadas siguieron una evolución normal del embarazo sin repercusión del proceso viral sobre el feto; en cinco fue necesaria la interrupción del embarazo, tres por cesárea urgente con la finalidad de evitar la muerte neonatal (a pesar de lo cual solo un producto sobrevivió), una evolucionó a óbito y otra a aborto (por las semanas de gestación).

Existe una clara evidencia de que el embarazo es un factor de riesgo para mortalidad en la infección por virus influenza H1N1, por ello, ante un brote de la enfermedad se deberá implementar un control estricto tanto por el ginecólogo como por el médico tratante, e instaurar sin dilación las medidas preventivas o terapéuticas.^{16,17}

La literatura recomienda iniciar el tratamiento en las primeras 48 horas para aumentar la efectividad y retrasar la replicación viral,²⁰ lo cual se encuentra avalado por instancias internacionales como la *Infectious Diseases Society of America* y la Organización Mundial de la Salud. En nuestro estudio tuvieron mejor evolución las pacientes con uso de antivirales en un plazo no mayor de tres días; quienes tuvieron más de una semana de evolución y retraso en el inicio

Bello-Carrera R et al.
Virus influenza A H1N1 en embarazadas

Cuadro III

Relación de pacientes embarazadas y con infección por virus influenza que fueron egresadas

Caso	Inicio de síntomas	Internamiento	Egreso	Patrón radiográfico	Prueba rápida	PCR
2	24/abril	02/mayo	05/mayo	Normal	Positiva	Indefinida
3	27/abril	01/mayo	02/mayo	Consolidación basal derecha	Positiva	Positiva
5	27/abril	27/abril	30/abril	Normal	Negativa	Indefinida
6	25/abril	27/abril	30/abril	Normal	Positiva	Indefinida
9	26/sept	28/sept	03/octubre	Normal	Positiva	Indefinida
10	27/sept	29/sept	03/octubre	Normal	Positiva	Indefinida
11	24/sept	25/sept	29/sept	Normal	Positiva	Positiva
12	04/octubre	04/octubre	04-octubre	Normal	Positiva	Positiva
13	02/octubre	05-octubre	05-octubre	Normal	Positiva	Indefinida
14	05/octubre	06/octubre	06-octubre	Normal	Positiva	Positiva
15	05/octubre	06/octubre	06-octubre	Normal	Positiva	Positiva
16	30/sept	01/octubre	07/octubre	Normal	Positiva	Positiva

PCR = reacción en cadena de la polimerasa, sep = septiembre

de tratamiento evolucionaron hacia neumonía, corroborada clínica y radiológicamente. Finalmente se hace hincapié en que la mejor manera de disminuir la mortalidad en este grupo de riesgo es el diagnóstico oportuno e inicio temprano del tratamiento específico. En el rubro de la profilaxis, la vacunación específica cobra un papel muy importante, toda vez que actualmente ya se encuentra establecida la seguridad y eficacia de las vacunas disponibles en las pacientes embarazadas,^{21,22} por lo que debe crearse una red de difusión de información para alertar sobre los beneficios de esta inmunización en este grupo de riesgo.

Referencias

1. Secretaría de Salud. [Sitio web]. Situación actual de la epidemia en México. Disponible en http://portal.salud.gob.mx/sites/salud/descargas/pdf/influenza/situacion_actual_epidemia_240909.pdf
2. Secretaría de Salud. [Sitio web]. Situación actual de la epidemia en México. Disponible en http://portal.salud.gob.mx/sites/salud/descargas/pdf/influenza/situacion_actual_epidemia_240510.pdf
3. Cunha BA. Influenza and its complications. *Emerg Med* 2000;2:56-67.
4. Cunha BA. Influenza: historical aspects of epidemics and pandemics. *Infect Dis Clin N Am* 2004; 18:141-155.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection. California, April-May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 536-541.
6. Zarocostas J. World Health Organization declares A (H1N1) influenza pandemic. *BMJ* 2009;338: b2425.
7. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360(25):2605-2615. Disponible en <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0903810>
8. Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Maeda T, Kanazawa H, Kawashima T, et al. A comparison of the effectiveness of zanamivir and oseltamivir for the treatment of influenza A and B. *J Infect* 2008;56:51-57.
9. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, García-Bournissen F, Koren G, Ito S. Safety of neuramindase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ* 2009; 181:55-58.
10. Beigel J. H. Influenza. *Crit Care Med* 2008;36: 2660-2666.
11. Laibl VR, Sheffield JS. Influenza and pneumonia in pregnancy. *Clin Perinatol* 2005;32:727-738.
12. Jamieson JD, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374(9688):451-458.
13. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, et al. Seasonal influenza in adults and children. Diagnosis, treatment, chemoprophylaxis and institutional outbreak management: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:1003-1032.
14. Irving WL, James DK, Stephenson T, Laing P, Jameson C, Oxford JS, et al. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. *BJOG* 2000;107:1282-1289.
15. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Macfarlane K, Cran JD, Williams J, Henderson Z; Pandemic influenza and Pregnancy Working Group. Pandemic influenza and pregnant women: summary of a meeting of experts. *Am J Public Health* 2009;99 Suppl 2:S248-S254.
16. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998;148:1094-1102.
17. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF Jr, Griffin MR. Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women. *JAMA* 1999; 281: 901-907.
18. Cunney RJ, Bialachowski A, Thornley D, Smaill FM, Pennie RA. An outbreak of influenza A in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:449-454.
19. 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.
20. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomized controlled trial. *Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. Lancet* 2000;355:1845-1850.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza vaccination in pregnancy: practices among obstetrician-gynecologists. United States, 2003-04 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54:1050-1052.
22. Yudin MH, Salaripour M, Sgro MD. Pregnant women's knowledge of influenza and the use and safety of the influenza vaccine during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:120-125.