



Informe del primer caso de defunción secundaria a una nueva cepa humana del virus de la influenza A H1N1 en el mundo y comportamiento de la influenza humana en mujeres embarazadas

Marcelo Fidias Noguera Sánchez,¹ Samuel Karchmer Krivitzky,² Cesar EsliRabadán Martínez,¹ Pedro Antonio Sánchez¹

RESUMEN

La influenza A H1N1 es una enfermedad respiratoria aguda causada por una nueva cepa H1N1 humana; es un subtipo de la influenza tipo A, perteneciente a la familia de los *Orthomyxoviridae*. Se comunicó el primer caso ocurrido en México, se trata de una mujer de 39 años de edad, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 y obesidad grado II, que sufrió neumonía atípica y agresiva. Se obtuvo positividad para una variedad de coronavirus. Falleció 98 horas después de su ingreso a la unidad hospitalaria. Debido a la presentación clínica del caso, los médicos enviaron muestras al Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, el cual refirió una alícuota al Centro Nacional de Inmunización y Enfermedades Respiratorias de la Agencia de Salud Pública de Canadá, que reportó positividad para virus porcino de influenza, y lo catalogó como una nueva cepa mundial a la que denominó virus influenza A H1N1. La notificación del coronavirus 229E/NL63 y su relación con los recientes brotes de influenza aviar en humanos, así como la presentación clínica del caso, fueron las circunstancias epidemiológicas que impulsaron a los sistemas de alerta estatal, nacional y mundial a establecer cercos epidemiológicos. El resultado final fue la declaración de la OMS de una pandemia con grado de alerta 6. Su comportamiento durante el embarazo, reportado por la Dirección General Adjunta de Epidemiología en México, ha colocado a esta infección como factor de riesgo para la mujer. **Palabras clave:** neumonía atípica, coronavirus y virus de influenza A H1N1, embarazo.

ABSTRACT

Influenza A H1N1 is an acute respiratory illness caused by a new strain of H1N1. Human influenza is a subtype of influenza A virus, from the family of *Orthomyxoviridae*. This strain is the cause of new influenza pandemic declared by the World Health Organization in June, 2009. This paper reports the first case occurred in Mexico: a 39-year-old woman with a history of diabetes mellitus type 2 and obesity grade II, which suffered atypical and aggressive pneumonia positive to coronavirus. Patient died 98 hours after her admission to the hospital unit. Due to the clinical presentation of the case, the doctors sent samples to the Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica that sent an aliquot of the National Center for Immunization and Respiratory Diseases of the Agency of Public Health in Canada, that reported positivity to influenza virus, and catalogued it as a new global strain called influenza A virus

H1N1. The notice of 229E/NL63 coronavirus and its relationship to the recent outbreaks of avian influenza in humans and the clinical presentation of the case were the epidemiological circumstances that prevented the nation epidemiology system to establish global containment strategies to prevent the spread of this emerging infection. The consequence was the declaration of WHO pandemic alert level 6. Its behavior in pregnancy, reported by Assistant General Direction of Epidemiology in Mexico, has placed this infection as a risk factor for women.

Key words: atypical pneumonia, coronavirus and influenza A H1N1 virus, pregnancy.

RÉSUMÉ

Le H1N1 influenza est une maladie respiratoire causée par une nouvelle souche du virus H1N1 de la grippe humaine est un sous-type de type A, appartenant à la famille des *Orthomyxoviridae*. Nous rapportons le premier cas au Mexique, il s'agit d'une patiente de 39 ans, avec des antécédents de diabète sucré de type 2 et l'obésité de classe II a souffert du SRAS et agressifs. Positivité a été obtenue pour une variété de coronavirus. Il est mort 98 heures après l'admission à l'unité de l'hôpital. Parce que la présentation clinique du cas, les médecins ont envoyé des échantillons à l'Institut national de diagnostic épidémiologique et de référence, qui à son tour une aliquote envió le Centre national de l'immunisation et des maladies respiratoires à l'Agence de santé publique du Canada, qui a rapporté positifs pour le virus la grippe porcine et cataloguée comme une nouvelle souche global appelé virus de la grippe H1N1. Notification de 229E/NL63 coronavirus et sa relation avec les récentes flambées de grippe aviaire chez l'homme et de la présentation clinique de l'affaire étaient les circonstances épidémiologiques qui ont empêché les systèmes d'alerte échelle de l'État, à l'échelle nationale et internationale pour mettre en place des clôtures épidémiologiques. Le résultat final a été la déclaration de l'OMS d'une alerte à la pandémie au niveau 6. Son comportement pendant la grossesse, a indiqué le Bureau général d'épidémiologie du Mexique, fait de cette infection un facteur de risque pour les femmes.

Mots-clés: SRAS, le coronavirus et virus de la grippe H1N1, la grossesse.

RESUMO

AH1N1 gripe é uma doença aguda causada por uma nova estirpe de H1N1 influenza humano é um subtipo do tipo A, que pertence

à família de Orthomyxoviridae. Relatamos o primeiro caso no México, é uma paciente do sexo feminino de 39 anos de idade, com histórico de diabetes mellitus tipo 2 e obesidade grau II sofreu SARS e agressivos. Positividade foi obtido por uma variedade de coronavírus. Ele morreu 98 horas após a admissão à unidade hospitalar. Porque a apresentação clínica do caso, os médicos enviaram amostras para o Instituto Nacional de Diagnóstico e Referência Epidemiológica, que por sua vez enviou uma aliquota para o Centro Nacional de Imunização e Doenças Respiratórias na Agência de Saúde Pública do Canadá, que apresentou positivo para o vírus gripe suína e catalogado como uma nova cepa glo-

bal chamado H1N1 do vírus da gripe. Notificação de 229E/NL63 coronavírus e sua relação com os recentes surtos de gripe aviária em humanos e apresentação clínica do caso foram as circunstâncias que impediram epidemiológicos sistemas de alerta estadual, nacional e mundial para estabelecer cercas epidemiológicos. O resultado final foi a declaração da OMS de um alerta de pandemia para o nível 6. Seu comportamento durante a gravidez, relatada pelo Departamento Geral de Epidemiologia, no México, faz esta infecção um fator de risco para as mulheres.

Palavras-chave: SARS coronavírus e do vírus da gripe H1N1, a gravidez.

La influenza es una enfermedad respiratoria aguda causada por alguno de los tres géneros o tipos: A, B o C, según las diferencias inmunológicas de las nucleoproteínas.¹ Sólo el virus de la influenza tipo A ha mostrado capacidad para causar pandemias. Se subclasifica con base en sus proteínas de superficie: hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). Puede presentarse hasta en 144 combinaciones, que van desde H1N1 hasta H16N9, ya que se han detectado 16 hemaglutininas y 9 neuroamidasas, de las que depende su capacidad para provocar formas graves del padecimiento. Es el principal causante de las epidemias invernales de influenza que se repiten cada año y se denominan influenza epidémica. Casi siempre, las infecciones sintomáticas por influenza son de alivio espontáneo. Afectan a la población general, si bien varían las cifras de morbilidad y mortalidad en grupos de

riesgo, en personas que se encuentran en los extremos de la vida, en las que padecen enfermedades degenerativas y en las inmunodeprimidas. La infección se transmite con rapidez durante las epidemias estacionales (10 a 20% de la población).² El virus de la influenza A H1N1 es una nueva cepa H1N1 o H1N1 humana; es un subtipo de la influenza tipo A del virus de la gripe, pertenece a la familia de los *Orthomyxoviridae* y es el causante de la pandemia de influenza declarada por la Organización Mundial de la Salud en junio de 2009.³

La influenza aguda puede variar de un cuadro febril agudo leve a cuadros graves que ocasionan complicaciones secundarias. Las manifestaciones clínicas típicas son: fiebre, mialgias, dolor de garganta, rinitis y cefalea. La mayoría de las personas que contraen la influenza se restablecen en una o dos semanas. En algunos individuos, sobre todo los mayores de 65 años de edad, niños muy pequeños y personas con problemas crónicos de salud, la enfermedad puede complicarse o conducir a neumonía. Los virus de la influenza que emergen cada año durante el invierno se vinculan a menudo con un aumento en las tasas de hospitalización y mortalidad.^{4,5}

Los virus de la influenza tipo A y B experimentan modificaciones a intervalos impredecibles, por lo que surgen nuevos virus con un antígeno de superficie correspondiente a un subtipo distinto de las cepas que circularon el año anterior, un fenómeno que se conoce como cambio antigénico. Los antígenos de superficie resultan de particular interés en la inmunidad y la epidemiología; estos antígenos que residen en diferentes subunidades proteicas de la envoltura vírica son la hemaglutinina y la neuraminidasa. Las variaciones de los antígenos H y N son las causas de

¹ Dirección de Enseñanza y Calidad, Subdirección General de Innovación y Calidad, Servicios de Salud de Oaxaca.

² Grupo Médico Ángeles, Hospital Ángeles Lomas, Centro Especializado para la Atención de la Mujer.

Correspondencia: Dr. Marcelo Fidas Noguera Sánchez. Humboldt esq. Quintana Roo, colonia Centro, Oaxaca 68000 Oaxaca. Correo electrónico: fidasnoguera@yahoo.com.mx

Recibido: diciembre 2012. Aceptado: diciembre 2012.

Este artículo debe citarse como: Noguera-Sánchez MF, Karchmer-Krivitzky S, EsliRabadán-Martínez C, Antonio-Sánchez P. Informe del primer caso de defunción secundaria a una nueva cepa humana del virus de la influenza A H1N1 en el mundo y comportamiento de la influenza humana en mujeres embarazadas. Ginecol Obstet Mex 2013;81:47-51.

los cambios de la epidemiología de influenza; si estos virus poseen el potencial de transmitirse con facilidad de una persona a otra, se produce una amplia propagación y una grave epidemia con consecuencias catastróficas no sólo sanitarias, sino también sociales y económicas. El objetivo de este estudio es reportar el primer caso mortal de influenza humana A H1N1.

CASO CLÍNICO

En el Hospital General Aurelio Valdivieso (HGAV) se atendió a una paciente el 9 de abril de 2009 a las 12:45 horas, debido a un cuadro respiratorio que inició siete días antes y se caracterizó por afectación del estado general, tos con expectoración verdosa, insuficiencia respiratoria, aleteo nasal, tiros intercostales y cianosis peribucal y distal. En el examen físico se apreció facies de angustia y ansiedad. Los signos vitales indicaron frecuencia respiratoria de 32 x min, tensión arterial de 100/60 mmHg, frecuencia cardíaca de 96 x min, temperatura de 37°C, SAT 75% y puntuación de 15 en la escala de Glasgow. En el tórax se observaron signos focales de condensación pulmonar a la percusión, movilidad torácica disminuida, pectoriloquia bilateral y matidez a la percusión. Durante la auscultación se percibieron estertores crepitantes y soplo anfórico en el lóbulo medio.⁶ Se le hospitalizó con diagnóstico de insuficiencia respiratoria tipo 1, neumonía adquirida en la comunidad y síndrome respiratorio de intensidad sistémica (SRIS).⁷ Se valoró como factor de riesgo una enfermedad crónica como la diabetes mellitus tipo 2, no controlada. El reporte de la radiografía torácica fue opacidad basal bilateral con infiltrados múltiples difusos alveolares. Los resultados de los exámenes de laboratorio fueron: biometría hemática: leucopenia de $1.9 \times 10^3/\text{mm}^3$ y linfopenia de $0.2 \times 10^3/\text{mm}^3$; química sanguínea: glucosa 430 y DHL 6,076 UI; bioquímica: hipernatremia (159 mg/dL) con déficit de líquidos de 2.3 L y creatinina 1.5 mg/dL; gasometría arterial: tendencia a la acidosis respiratoria, pH de 7.33, PCO_2 de 36, PO_2 de 27, HCO_3 de 18.8. Se realizaron los siguientes estudios microbiológicos: cultivo de esputo negativo, tinción de Ziehl-Neelsen y cultivo para *Mycobacterias* con resultado negativo, tinción de Gram negativa, estudio de orina negativo para hongos y bacterias, VIH negativo. Los estudios de biología molecular efectuados fueron los siguientes: PCR para búsqueda de adenovirus, metapneumovirus, influenza virus 1, 2 y 3, influenza A, influenza B, virus

sincitial respiratorio tipo A y B, rinovirus A, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, estreptococo *pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertusis* y *Chlamydophila pneumoniae*, que resultaron negativos, y para coronavirus 229E/NL63, que resultó positivo.

Desde su llegada al servicio de urgencias se inició tratamiento con O_2 suplementario de puntas nasales, también se le indicó tratamiento antibiótico con doble esquema: ceftriaxona y gentamicina por vía endovenosa.⁸ La evolución se volvió tórpida, con indicios de encefalopatía hipóxica,⁹ desorientación, estupor, inestabilidad hemodinámica, hipotensión (TA 90/60), taquipnea (FR 35 por min), taquicardia (FC 152 por min) e insuficiencia respiratoria con hipoxemia severa con 70%.¹⁰ Se le diagnosticó síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva y aguda. Se inició ventilación mecánica con ventilador volumétrico que paulatinamente requirió mayores parámetros para poder ventilar a la paciente. Las placas radiológicas mostraron mayores infiltrados parenquimatosos de manera bilateral cada uno de los días que estuvo internada. No hubo cambio de tratamiento antibacteriano y no se agregó otro esquema; su condición general siguió deteriorándose y a las 72 horas del ingreso sus pupilas se observaron mióticas e hiporrefléxicas y experimentaba alteraciones hemodinámicas graves. El 13 de abril falleció.

La paciente no tenía antecedentes de viajes a otras localidades ni de contacto con personas con síntomas similares. Se llevaron a cabo las actividades de vigilancia epidemiológica, se integraron estudios de contactos en el Hospital General Aurelio Valdivieso, en el domicilio de la paciente y en su área laboral, se realizó la búsqueda intencionada de casos de infecciones respiratorias alrededor de su domicilio, se tomaron muestras de exudado faríngeo a contactos y se promovieron medidas estrictas de prevención y vigilancia epidemiológica extramuros y en el área hospitalaria.

La notificación del caso se sustentó con el reporte del estudio de PCR efectuado por el laboratorio, que resultó positivo a coronavirus 229E/NL63. La primera acción ejecutada después de la notificación inmediata (en las 24 horas posteriores al conocimiento del caso) a la Dirección General de Epidemiología (DGEPI), vía correo electrónico, fue la toma de muestras de suero, exudado faríngeo y heces fecales para su envío expedito al Laboratorio Estatal de Salud Pública (LESPO) y al Instituto Nacional de Diagnóstico de Referencia Epidemiológica (INDRE).

Tras el fallecimiento de la paciente, se tomaron biopsias de pulmón, corazón e hígado que se mandaron al INDRE y a los CDC de Atlanta para su posterior análisis.

DISCUSIÓN

Es relevante que en este caso el padecimiento se haya manifestado de manera atípica y con comportamiento biológico sumamente agresivo, lo que fue un factor primordial para levantar la alerta diagnóstica y epidemiológica en el Hospital General Aurelio Valdivieso. Los médicos tratantes realizaron el primer panel viral molecular de neumonías atípicas. El informe del laboratorio sumó importancia al proceso de vigilancia epidemiológica. Es de particular interés para las autoridades sanitarias observar la reactividad cruzada de esta nueva cepa de virus denominado de influenza humana A H1N1 con el resultado positivo a coronavirus, matiz que finalmente detonó la alerta en el estado y que motivó la notificación al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, dada la correlación entre este tipo viral y el síndrome agudo respiratorio sistémico (SARS), vinculado con brotes recientes de la denominada “gripe aviar”.

Los resultados de los estudios que el INDRE realizó y compartió con el Centro Nacional de Inmunización y Enfermedades Respiratorias de la Agencia de Salud Pública de Canadá demostraron que el virus, originalmente diagnosticado como un coronavirus, se convertiría en una nueva cepa de virus porcino de influenza; ahora catalogado como influenza A H1N1, que logró traspasar la barrera inmunológica de las especies.

El hecho de que el cuadro clínico se manifestara en una mujer en edad productiva en una época en que es inusual ameritó que se comenzara a caracterizar este nuevo padecimiento como un síndrome grave para la comunidad y se convirtiera en un problema de salud pública. El caso de la paciente fallecida que se ha expuesto, de manera desafortunada, es la primera defunción mundial causada por este nuevo virus.

Con el antecedente de que China ocultó los casos iniciales del síndrome agudo respiratorio sistémico (SARS) a la Organización Mundial de Salud en 2003, lo que motivó la destitución del gobernador de Beijing y del ministro de salud de esa nación, las autoridades sanitarias mexicanas comprobaron que la colaboración internacional es fundamental en la reacción a pandemias ocasionadas por

infecciones emergentes. La respuesta internacional generada por la influenza A H1N1 es un evento sin precedentes en la historia de la salud pública mundial, puesto que las instancias correspondientes en todo el mundo trabajan con un solo objetivo: la contención de la pandemia. La tarea que las instituciones de salud deben realizar es un reto a corto plazo, en el que la instalación de políticas sanitarias innovadoras deberá ser el común denominador. La creación y aplicación de una vacuna específica puede ser el patrón de referencia en el caso de la influenza A H1N1.

Las mujeres embarazadas, aunque no se contagian más que otras personas, pueden sufrir complicaciones más severas, como neumonía o problemas respiratorios graves que condicionen una mayor necesidad de hospitalizaciones y un incremento de la mortalidad materna, partos prematuros o abortos. Esto se ha concluido a partir del comportamiento de la influenza pandémica y la influenza estacional. En las pandemias de influenza previas (1918 y 1957), la mortalidad por la enfermedad entre el grupo de embarazadas fue más alta que la de las no embarazadas. En una serie de 1,350 mujeres gestantes durante la pandemia de 1918, cerca de 50% contrajeron neumonía y aproximadamente la mitad de ellas murió, es decir, 27%, con la mortalidad más alta durante el tercer trimestre. En Minnesota, durante la pandemia del año 1957, la mitad de las muertes por la influenza asiática de mujeres en edad reproductiva ocurrió en embarazadas. En la serie recientemente reportada de un grupo de embarazadas de Estados Unidos, puede apreciarse que la tasa de hospitalización es mucho más elevada en estas pacientes, y que además seis mujeres murieron entre el 15 de abril y el 16 de junio de 2009 porque recibieron el tratamiento tardíamente. El riesgo se incrementa conforme el embarazo avanza. Las mujeres sanas que tenían entre 37 y 42 semanas de embarazo fueron casi cinco veces más propensas a la hospitalización durante la temporada de influenza estacional por problemas cardíacos o pulmonares que las que habían parido seis meses antes. Las mujeres embarazadas con asma tienen un riesgo aún mayor de complicaciones ocasionadas por la influenza. Con base en datos de epidemias anteriores, se estima la proporción en la que conforme avanza el embarazo aumenta el riesgo para la madre. En el tercer trimestre el porcentaje de mortalidad es mayor en relación con el número de casos. Del primer al segundo trimestre, el riesgo aumenta en 23.5%; del primer al tercer trimestre

aumenta en 31.7% y del segundo al tercer trimestre se eleva en 8.5%.

Desde el inicio de la epidemia a la fecha, se ha observado en México un aumento paulatino, pero sostenido, de las muertes ocasionadas por influenza y neumonía entre el grupo de mujeres embarazadas. Al realizar un análisis del porcentaje de muertes maternas por neumonía e influenza en la época invernal actual, se halló un incremento de cinco veces en comparación con años previos. La Dirección General Adjunta de Epidemiología (DGAE) de México encontró que las mujeres embarazadas diagnosticadas con enfermedad tipo influenza requieren tres veces más hospitalización que las mujeres con influenza no embarazadas (50 vs 16%), lo que significa que de cada dos mujeres embarazadas con cuadro clínico compatible, una necesitó hospitalización. Asimismo, el riesgo promedio de morir de una mujer con influenza se incrementa seis veces cuando está embarazada que cuando no. Por todo lo anterior, el día 10 de septiembre de 2009, la DGAE emitió el aviso epidemiológico DGE_009_007 para alertar el riesgo en mujeres embarazadas, detallando los resultados de los análisis epidemiológicos que muestran que en 2009 se registró un incremento en el número de defunciones maternas por neumonía en México. Los lineamientos emitidos por la DGAE, sobre todo el algoritmo de diagnóstico y tratamiento de influenza humana y embarazo, deben difundirse e integrarse en los servicios de Urgencias a modo de *triage* para iniciar las medidas de forma oportuna y sensible.

REFERENCIAS

1. Baden LR, Drazen JM, Kritek PA, Curfman GD, et al. H1N1 influenza A disease. Information for Health Professionals. N Engl J Med 2009;360:2666-2667.
2. CDC. Swine influenza A H1N1 infection in two children-Southern California, March-April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:400-402.
3. Malik JS, Poona LM, Guana Y. Emergence of a novel swine-origin influenza A virus (S-OIV) H1N1 virus. J Clin Virol 2009;45:169-173.
4. Pearson H. Mystery slow virus to yield its identity as patient numbers rise. Nature 2003;422(364):423-424. Disponible en: <http://www.nature.com/nature/journal/v422/n6930/pdf/422364b.pdf>
5. World Health Organization. Alert, verification and public health management of SARS in the post-outbreak period. Disponible en www.who.int/csr/sars/postoutbreak/en/
6. Álvarez SB, Álvarez LF, Jordá R, Serra J, et al. Factores pronósticos y etiología de los pacientes con neumonía comunitaria grave ingresados en UCI. Estudio multicéntrico español. Med Clínica 1998;111(17):650-654.
7. Consenso Mexicano de Diagnóstico y Tratamiento de las Neumonías: Un Consenso Nacional de Expertos. México: Dresde Editorial Médica; 2002.
8. Álvarez-Martínez CJ. Neumonía adquirida en la comunidad. Inf Ter Sist Nac Salud 2003;27(1):1-10.
9. Franco-Paredes C, Kuri-Morales P, Álvarez-Lucas C, Palacios-Zavala E, et al. Síndrome agudo respiratorio severo: un panorama mundial de la epidemia. Salud Publica Mex 2003;45(3):211-220. Disponible en http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003636342003000300011&lng=es&nrm=i&tlng=es
10. Gallardo CJ, Castela NJ, Izquierdo JL, Sánchez HI, Carrillo AF. Neumonía adquirida en la comunidad: diagnóstico y puesta al día en el tratamiento. Revista de Patología Respiratoria 2001;4(4):156-161.