

# Efecto de la infección por influenza A H1N1 en mujeres embarazadas y en los neonatos en 2009. Revisión de la literatura

*Cecilia García-Sancho, Rosario Fernández-Plata, David Martínez-Briseño, Laura Suárez-González, Dalia Cano-Jiménez, Abigail Guzmán-Barragán, Francisco Franco-Marina, Luis Torre-Bouscoulet, José Rogelio Pérez-Padilla*

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México  
Trabajo recibido: 30-I-2014; aceptado: 23-V-2014

**RESUMEN.** El objetivo de esta revisión fue conocer que está descrito en la literatura, en inglés, a cerca de la infección por influenza A H1N1 (virus pandémico) en mujeres embarazadas durante el año 2009 y cuál es su impacto en la salud del neonato. La revisión de la literatura mostró que la infección por el virus de influenza A H1N1 (2009) durante el embarazo, se asocia con un incremento en el riesgo de hospitalización, ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva (UCI) y de muerte en las mujeres embarazadas; y con un bajo peso al nacer, parto prematuro y mortalidad en el recién nacido. La inmunización en contra del virus de la influenza pandémico en mujeres embarazadas es fácil y previene daños a la salud en las mujeres y en los neonatos.

**Palabras clave:** Embarazo, influenza, mortalidad, neonato, virus A H1N1-2009.

**ABSTRACT.** The objective of this review was to determine if influenza AH1N1 (pandemic) in 2009 had an impact on the health of pregnant women and newborn. The review showed an association between influenza AH1N1 and a higher risk of hospitalization, admission to intensive care unit (ICU) and death in pregnant women; and low birth weight, premature birth and mortality in the newborn. Immunization against pandemic influenza virus in pregnant women is easy to perform and prevent damage to the health of women and infants.

**Key words:** Pregnancy, influenza, mortality, neonate, influenza AH1N1-2009.

## INTRODUCCIÓN

El objetivo de esta revisión fue conocer en la literatura en inglés, que está descrito acerca de la infección por influenza A H1N1 en mujeres embarazadas y su impacto en la salud del neonato en el año 2009. En México, la revisión de una muestra de 173 expedientes de 1,257 muertes maternas registradas en el año 2009, mostró que la frecuencia de muertes maternas debidas a influenza fue de 11/173 (6.4%).<sup>1</sup> El Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia ha recomendado que la vacunación a las mujeres embarazadas se haga en cualquier trimestre del embarazo, pero especialmente en el último trimestre, esto con el fin de prevenir las complicaciones maternas y fetales, así como la elevada mortalidad perinatal que se observó en mujeres no vacunadas contra el virus de la influenza A H1N1.<sup>2</sup> Es necesario por lo tanto, divulgar

los posibles daños que se han observado en las mujeres embarazadas que padecen influenza y en sus neonatos.

## MÉTODOS

Se hizo una revisión de las revistas en inglés indizadas en el PubMed medline, con los descriptores: mujeres embarazadas, influenza A H1N1 2009, mortalidad, neonatos. La revisión fue de manera sistemática, buscando los aspectos metodológicos principales de los estudios revisados. A lo largo del texto se muestran los datos más relevantes de cada artículo, los cuales fueron ordenados en los siguientes apartados: a) estudios de cohortes de mujeres embarazadas infectadas con influenza A H1N1 2009 sin grupo de comparación o con un grupo de comparación dentro del mismo grupo de mujeres infectadas; b) estudios de mujeres embarazadas infectadas con

influenza A H1N1 2009 en comparación con mujeres no embarazadas en edad reproductiva; c) estudios de mujeres embarazadas e infectadas por el virus de influenza A H1N1 2009 en comparación con mujeres embarazadas no infectadas; d) estudios de mujeres embarazadas infectadas por influenza A H1N1 2009 en comparación con mujeres embarazadas infectadas por el virus de influenza estacional no pandémico; e) estudios en mujeres embarazadas infectadas por el virus A H1N1 2009 en comparación con mujeres no embarazadas infectadas también por el virus A H1N1 2009; f) estudios que comparan a mujeres con influenza A H1N1 con la población general; g) efectos sobre el neonato de la infección por influenza A H1N1 2009 en mujeres embarazadas; h) conclusiones.

### **ESTUDIOS EN COHORTES DE MUJERES EMBARAZADAS INFECTADAS CON INFLUENZA A H1N1 2009 SIN GRUPO DE COMPARACIÓN O UN GRUPO DE COMPARACIÓN DENTRO DEL MISMO GRUPO DE MUJERES INFECTADAS**

Existe un gran número de estudios que incluyen a una serie de casos o a una cohorte de mujeres embarazadas con influenza A H1N1 sin grupo de comparación o con un grupo de comparación en la misma cohorte de mujeres infectadas. El riesgo de enfermedad grave [síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA)] y de muerte ha sido descrito en este grupo de pacientes. En un estudio hecho en Marruecos en una cohorte de mujeres embarazadas infectadas con el virus de la influenza A H1N1, se compararon las pacientes con SIRA ( $n=342$ ) con el resto de mujeres infectadas ( $n=3937$ ); el riesgo de muerte entre las mujeres con SIRA fue de  $RM=2.5$  (IC95% 1.1-5.6),  $p<0.05$ , en comparación con las mujeres sin SIRA.<sup>3</sup>

Un estudio similar se realizó en la India, en el cual se analizó una cohorte de mujeres embarazadas infectadas con el virus de la influenza A H1N1 2009, 106 de las cuales requirieron internamiento en la Unidad de Terapia Intensiva (UCI). La mortalidad hospitalaria global fue de 49%; la mortalidad entre mujeres embarazadas y en puerperio fue de 52.6%. La comparación entre las pacientes que requirieron ser admitidas a la UCI en comparación con el resto de mujeres infectadas mostró que las pacientes que requirieron ventilación invasiva tuvieron una mayor mortalidad que aquellas que no requirieron ventilación o que recibieron ventilación no invasiva ( $p<0.001$ ); la necesidad de diálisis fue un factor de riesgo independientemente asociado con la muerte ( $p=0.01$ ).<sup>4</sup>

En un estudio de cohorte prospectivo que incluyó a todas las mujeres embarazadas hospitalizadas infectadas por el virus AH1N1 ( $n=24$ ), el 46% presentó SIRA. El estudio hecho en Israel en el 2012 mostró que las mu-

jeress con influenza A H1N1 2009 que presentaron SIRA tuvieron menor edad gestacional al momento del parto que las mujeres que no tuvieron SIRA (34 vs. 39 semanas,  $p=0.005$ ) respectivamente, y que en 25% de ellas se requirió inducir el parto debido a sufrimiento fetal.<sup>5</sup>

Un estudio de cohorte retrospectiva de 18 mujeres embarazadas, con infección confirmada por el virus AH1N1 2009 y con enfermedad grave (10 mujeres) y crítica (8 mujeres) de acuerdo a los lineamientos clínicos, el riesgo de enfermedad grave se asoció con una mayor edad gestacional [ $RM=53.7$ , (IC95% 131-2477),  $p<0.01$ ]; el riesgo de enfermedad grave fue de  $RM=1.0$  durante el primer trimestre; de  $RM=9.7$  ( $p<0.0001$ ) durante el segundo trimestre y de  $RM=87$  ( $p<0.0001$ ) durante el tercer trimestre; estos datos muestran que conforme avanza el embarazo, el riesgo de enfermedad grave para la madre es significativamente más alto.<sup>6</sup>

El estudio de una serie de 16 casos de mujeres embarazadas con influenza A H1N1-2009 mostró que el curso clínico en estas pacientes es grave y que presentan complicaciones tales como: neumonía (100%); SIRA (25%); y deficiencia placentaria (100%). En este mismo estudio se encontró que el riesgo de ser hospitalizado en la UCI se asoció a tabaquismo [ $RM=2.8$  (IC95% 1.2-6.5)] y a hipertensión [ $RM=6.9$  (IC95% 2.2-21.5)].<sup>7</sup>

El estudio de una cohorte de 211 mujeres embarazadas con influenza A H1N1 confirmada por PCR y que fue realizado en Singapur, determinó que la presencia de una comorbilidad [ $RM=4.4$  (IC95% 1.82-9.37),  $p=0.001$ ] y la presencia de disnea [ $RM=5.2$  (IC95% 2.2-12.4),  $p=0.003$ ] fueron factores de riesgo independientes para ser hospitalizado por influenza. En este estudio asiático, la necesidad de hospitalización se asoció significativamente a la disnea y a la presencia de comorbilidades, la morbilidad y mortalidad en esta cohorte fue mínima, lo que los autores atribuyen a un diagnóstico y tratamientos tempranos.<sup>8</sup>

Un estudio a nivel estatal en California incluyó a una cohorte de 71 mujeres embarazadas con influenza A H1N1 con enfermedad grave. Los resultados mostraron que las mujeres con enfermedad grave que recibieron terapia antiviral temprana tuvieron mayor probabilidad de sobrevivir [ $RR=1.4$  (IC95% 1.2-1.8)]. Las complicaciones que se observaron en este grupo de mujeres con influenza grave fueron: sepsis (36.6%); alteraciones hematológicas (24%); neumotórax (21.3%) y terapia respiratoria de rescate (32.4%), pudiendo cada mujer presentar una o más complicaciones.<sup>9</sup>

En una cohorte nacional analizada en Francia se incluyeron 1,329 casos graves de influenza por el virus A H1N1 2009, de ambos sexos y de todos los grupos de edad; de los cuales, 20% no tenían factores de riesgo

y 312 fallecieron (23.5%). Comparados con los adultos jóvenes sin factores de riesgo, el riesgo de presentar una enfermedad grave fue 10 veces más alto en mujeres embarazadas y 5 veces más alto en menores de un año ( $p<0.05$ ).<sup>10</sup>

En un estudio de casos y controles a nivel nacional realizado en Francia, en el que los casos fueron mujeres embarazadas infectadas con influenza A H1N1 2009 con enfermedad grave y los controles mujeres embarazadas infectadas con influenza A H1N1 2009 con enfermedad no grave, se identificaron los siguientes factores de riesgo de padecer enfermedad grave: tener comorbilidades [RM=5.1 (IC95% 2.2-11.8),  $p<0.05$ ]; retraso en el inicio del tratamiento desde el inicio de síntomas mayor a tres días [RM=4.8 (IC95% 1.9-12.1),  $p<0.05$ ] y el retraso en el inicio del tratamiento desde el inicio de síntomas mayor a cinco días [RM=61.2 (IC95% 14.4-261.3),  $p<0.05$ .<sup>11</sup>

En China, se revisaron las características de 394 mujeres embarazadas, 286 de las cuales se infectaron con el virus de influenza A H1N1 en el tercer trimestre del embarazo; 354 tuvieron neumonía y 77 fallecieron. Los factores de riesgo independientemente asociados a muerte materna fueron: un cociente entre la presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno  $\leq 200$  [PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>] [RM=27.2, (IC95% 2.6-279)] y un índice de masa corporal (IMC) alto (IMC  $\geq 30$ ) al momento del ingreso (RM=1.3; IC95%, 1.1-1.5). En resumen, la hipoxemia grave y un IMC alto en el ingreso, se encuentran asociados con eventos adversos para las mujeres embarazadas infectadas con el virus pandémico. En este estudio también se identificó que el riesgo de muerte materna en pacientes embarazadas infectadas fue menor entre las mujeres con ventilación no invasiva en comparación con las que requirieron intubación.<sup>12</sup>

Los hallazgos de los estudios europeos son consistentes con los observados en México y en Norteamérica.

En México, el análisis de las características clínicas de 16 mujeres embarazadas con influenza A H1N1 2009 mostró que la mortalidad fue de 4.25%, la edad promedio del grupo fue de 25.8 años, la media de semanas de gestación fue de 24.13 y el promedio de días de estancia hospitalaria fue de 5.6 días. La principal enfermedad asociada a la mortalidad por influenza fue la obesidad. Las pacientes que fallecieron fueron las que tenían mayor tiempo de evolución y mayor retraso en el diagnóstico.<sup>13</sup> En un segundo estudio de mujeres embarazadas del estado de Oaxaca, México, la infección por el virus A H1N1 2009 se asoció con una elevada tasa de letalidad de 7.6% en mujeres en el tercer trimestre de embarazo.<sup>14</sup> En México se registró la primera muerte materna de todo el mundo debida a

la infección por el virus A H1N1, una mujer embarazada de 39 años, con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 y obesidad grado 2 quien sufrió una neumonía agresiva, lo que ocasionó la muerte a las 98 horas de su admisión al hospital.<sup>15</sup>

Un reporte de los Centros de Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) que incluyó a 788 mujeres con síntomas de influenza notificadas a los CDC durante el período del primero de abril a agosto del 2009, es decir, durante la etapa más crítica de la pandemia, mostró que de 509 mujeres hospitalizadas, el 22.6% fueron admitidas a la UCI, y que el retraso en el inicio de tratamiento fue el factor de riesgo más importante que se asoció con haber sido internado en la UCI [RM=6.0 (IC95% 3.5-10.6)]. En esta cohorte se observó que las mujeres embarazadas tienen un alto riesgo de muerte por influenza A H1N1 2009. La mortalidad actualizada hasta el 31 de diciembre de 2009 identificó a un total de 280 mujeres que fueron admitidas en la UCI, de las cuales murieron el 20%. De las 55 muertes, el 7.1% ocurrieron en el primer semestre; 26.8% en el segundo semestre y 64.3% en el tercer trimestre del embarazo. En esta cohorte nacional, el tratamiento temprano con antivirales redujo el riesgo de ingreso a la UCI y la mortalidad en esta población.

El análisis de estos estudios no comparativos nos permiten concluir que las mujeres embarazadas con infección por el virus de la influenza A H1N1 2009 presentan: a) mayor probabilidad de tener menor edad gestacional al momento del parto entre las mujeres con SIRA; b) mayor riesgo de enfermedad grave si tienen mayor edad gestacional, siendo la frecuencia excesivamente más alta en el tercer trimestre del embarazo; c) mayor riesgo de ser hospitalizadas en la UCI; d) mayor riesgo de muerte materna conforme avanza el embarazo; e) mayor riesgo de enfermedad grave en mujeres con enfermedades asociadas y específicamente con obesidad; f) mayor riesgo de enfermedad grave y de muerte entre pacientes con mayor tiempo de evolución, mayor retraso en el diagnóstico, y mayor retraso en el inicio del tratamiento.

## MUJERES EMBARAZADAS INFECTADAS CON INFLUENZA A H1N1 2009 EN COMPARACIÓN CON MUJERES NO EMBARAZADAS EN EDAD REPRODUCTIVA

En los siguientes estudios se muestran los resultados del análisis comparativo entre mujeres embarazadas infectadas con influenza A H1N1 2009 vs. mujeres no embarazadas en edad reproductiva.

Un estudio que se llevó a cabo en Corea y que comparó a un grupo de 33 mujeres embarazadas infectadas

con el virus de influenza A H1N1, con un grupo de 723 mujeres no embarazadas en edad reproductiva y con influenza estacional mostró que las mujeres con influenza A H1N1 tuvieron una mayor tasa de hospitalización, de neumonía grave, de ingresos a la UCI y de muerte cuando se compararon con el segundo grupo ( $p<0.05$ ).<sup>16</sup> La idea de hacer este análisis fue comparar la gravedad de la influenza pandémica en mujeres embarazadas con la gravedad de la influenza estacional en mujeres en edad reproductiva, que al decir de los autores es significativamente más leve.

Un estudio examinó las características de 64 mujeres embarazadas que fueron hospitalizadas en la UCI y que tenían un diagnóstico confirmado de influenza por el virus A H1N1. Comparadas con mujeres no embarazadas en edad reproductiva, las mujeres embarazadas o en posparto infectadas por el virus A H1N1 mostraron un riesgo siete veces mayor de admisión a la UCI [RR=7.4 (IC95% 5.5-10.0),  $p=0.01$ ]; este incremento en el riesgo de ser hospitalizadas en la UCI se duplicó en las mujeres embarazadas e infectadas con edad gestacional de 20 semanas o más [RR=13.2 (IC95% 9.6-18.3),  $p=0.01$ ]. En esta cohorte la mortalidad materna fue de 11%.<sup>17</sup>

**Conclusiones:** las mujeres con influenza A H1N1 tuvieron una mayor tasa de hospitalización, de neumonía grave, de ingresos a la UCI y de muerte cuando se compararon con el grupo de mujeres no embarazadas en edad reproductiva.

#### **MUJERES EMBARAZADAS E INFECTADAS POR EL VIRUS DE INFLUENZA A H1N1 2009 EN COMPARACIÓN CON MUJERES EMBARAZADAS NO INFECTADAS**

Un tercer tipo de estudios analizó los grupos de mujeres embarazadas e infectadas por el virus de influenza A H1N1 2009 en comparación con mujeres embarazadas no infectadas.

En un metaanálisis de 120 estudios publicado en el 2011, el embarazo se asoció con un incremento en el riesgo de hospitalización, de ingreso a la UCI y de muerte en mujeres embarazadas con infección por el virus de influenza A H1N1 en comparación con mujeres embarazadas no infectadas. Las mujeres que presentaron un retraso en la administración del tratamiento con inhibidores de la neuramidasa o quienes tuvieron factores de riesgo adicionales tuvieron mayor probabilidad de desarrollar enfermedad grave. Asimismo, se observó una mayor frecuencia de cesáreas de emergencia con productos pretérmino.<sup>18</sup>

En un estudio de cohorte prospectivo se hizo un tamizaje para identificar a mujeres con enfermedad

similar a influenza. La comparación de 142 mujeres embarazadas infectadas con el virus A H1N1 2009, con 1,329 mujeres embarazadas no infectadas a las que se les ofreció la vacunación en contra de la influenza, el único factor de riesgo de enfermedad similar a influenza entre las mujeres embarazadas fue el antecedente de asma [RM= 2.0, (IC95% 1.0 a 3.9)], mientras que la obesidad y el tabaquismo se asociaron con un riesgo mayor de hospitalización. El administrar el tratamiento dentro de los dos primeros días desde el inicio de síntomas redujo en 84% la probabilidad de ingresar a la UCI [RM=0.16 (0.08-0.34)].<sup>19</sup>

En una investigación a nivel nacional realizada en el Reino Unido se estudió a una cohorte de 1,476 mujeres embarazadas. De la cohorte de 1,476 mujeres, se identificaron 256 mujeres con influenza AH1N1 confirmada y se compararon con el resto de mujeres embarazadas no infectadas (1,220). Las mujeres infectadas quienes tuvieron partos pretérmino, tuvieron mayor probabilidad de haber sido infectadas en el tercer semestre ( $p=0.046$ ); de haber sido admitidas a la UCI ( $p<0.001$ ) y de haber tenido una neumonía secundaria ( $p=0.001$ ) cuando se compararon con aquellas mujeres que parieron a niños a término.<sup>20</sup>

Los resultados de estos estudios que compararon grupos de mujeres infectadas con el virus de influenza A H1N1 con grupos control de mujeres embarazadas no infectadas, nos permiten concluir que: a) el retraso en el inicio del tratamiento aumenta el riesgo de enfermedad grave y de cesáreas de emergencia; b) la obesidad y el tabaquismo en la madre se asocian a un mayor riesgo de hospitalización y de nacimientos pretérmino; y c) las mujeres con influenza A H1N1 que tuvieron partos pretérmino presentaron mayor probabilidad de ingresar a la UCI, de haber sido infectadas el tercer trimestre del embarazo y de padecer una neumonía secundaria a la influenza.

#### **MUJERES EMBARAZADAS INFECTADAS POR INFLUENZA A H1N1 2009 EN COMPARACIÓN CON MUJERES EMBARAZADAS INFECTADAS POR EL VIRUS DE INFLUENZA ESTACIONAL NO PANDÉMICO**

Las mujeres embarazadas con influenza pandémica A H1N1 2009 y sus hijos recién nacidos tienen un riesgo elevado de muerte y de complicaciones cuando se comparan con los resultados observados en pacientes con influenza estacional no pandémica.<sup>21</sup> Las mujeres embarazadas con virus de la influenza A H1N1 también presentan factores de riesgo diferentes a los observados en las pacientes embarazadas por el virus estacional no pandémico.

Un estudio de metaanálisis reciente, 2013, que examinó 234 estudios publicados y que incluyó a 610,782 mujeres, mostró que el riesgo de muerte por cualquier factor de riesgo fue tres veces más alto en mujeres embarazadas con el virus pandémico en comparación con mujeres infectadas por el virus estacional; la obesidad fue más frecuente entre las mujeres infectadas con virus estacional en comparación con las mujeres infectadas con el virus pandémico ( $p<0.0001$ ); las enfermedades cardiovasculares se asociaron en mayor medida al virus pandémico que al estacional ( $p<0.0001$ ); y en las enfermedades neuromusculares los riesgos fueron similares ( $p>0.5$ ), para el virus pandémico y estacional, respectivamente. Entre el grupo de mujeres infectadas con el virus de la influenza A H1N1, el riesgo de muerte entre mujeres con menos de 4 semanas de posparto en comparación con el resto de mujeres con más de 4 semanas de posparto fue de  $RM=4.4$  (IC95% 1.2-15.8). La evidencia encontrada en esta revisión sistemática mostró que la metodología de los estudios fue muy diferente, que en la mayor parte de los trabajos no se buscó identificar los factores de riesgo de gravedad y de muerte en mujeres infectadas con el virus de influenza A H1N1 y que en muchos estudios no se hizo la comparación con mujeres infectadas con el virus influenza estacional no pandémico. Las limitaciones en la literatura publicada incluyen la carencia de poder y la falta de ajuste por factores de confusión, lo cual se observó en prácticamente todos los estudios revisados. El ajuste por variables de confusión se observó solo en el 5% de las asociaciones entre un factor de riesgo y el evento resultado en únicamente 39 de los 260 estudios (15%).<sup>22</sup>

En un segundo estudio hecho en Estados Unidos y que comparó a 959 mujeres embarazadas infectadas por el virus de influenza A H1N1 con 368 mujeres embarazadas con virus estacional, se encontró un mayor riesgo de hospitalización entre las mujeres infectadas con el virus pandémico, en comparación con las mujeres infectadas por el virus estacional [ $RM=2.8$  (IC95% 2.0-4.0)  $p<0.05$ ]. También se observó un incremento en el riesgo de hospitalización en las mujeres con virus pandémico que iniciaron el tratamiento  $>2$  días después del diagnóstico, en comparación con las del virus estacional [ $RM=3.4$ , (IC95% 1.6-7.6)  $p<0.05$ ]. En este mismo estudio se encontró que el riesgo de una paciente de ser hospitalizada dentro de los primeros 30 días después del diagnóstico de influenza; el riesgo de hospitalización en pacientes que iniciaron el tratamiento antiviral  $\geq 2$  días después del diagnóstico;<sup>23</sup> y que el riesgo de presentar un mayor número de complicaciones en las madres, así como un alto riesgo de complicaciones sistémicas debido a un retraso en el tratamiento antiviral, fue significativamente más alto

en las mujeres embarazadas con influenza pandémica que los grupos control (influenza estacional o mujeres no embarazadas).<sup>24</sup>

En un segundo estudio de Creanga *et al.*, los resultados mostraron que más mujeres no embarazadas que embarazadas con influenza estacional (71.2% vs. 36.0%) y con influenza pandémica (69.7% vs. 31.9%), tenían una condición médica asociada diferente al embarazo. El tratamiento antiviral fue significativamente más frecuente en las mujeres con influenza pandémica que estacional, para ambos grupos de embarazadas (86.5% vs. 24.0%) y no embarazadas (82.0% vs. 55.2%). Las mujeres embarazadas representaron una parte significativa de las mujeres en edad reproductiva que fueron hospitalizadas con diagnóstico de influenza, enfatizando la importancia de la vacunación entre esta población.<sup>25</sup>

Los resultados de estos dos estudios muestran: a) mayor riesgo de muerte, de enfermedades cardiovasculares y de mortalidad en mujeres con  $<4$  semanas de puerperio en mujeres infectadas con el virus pandémico en comparación con el virus estacional; b) que en un estudio más riguroso de base poblacional, la infección con el virus pandémico durante el embarazo incrementó el riesgo de hospitalización, comparado con la infección por el virus estacional y que la iniciación tardía del tratamiento antiviral también se asoció a un incremento en el riesgo de hospitalización entre mujeres embarazadas con el virus pandémico en comparación con las mujeres embarazadas infectadas por el virus estacional; c) estos resultados confirman que la influenza A H1N1 produce un mayor número de hospitalizaciones de pacientes muy graves en comparación con el virus estacional, y que las complicaciones en la madre y el neonato son también más graves con el virus pandémico que estacional. Estos hallazgos refuerzan la importancia de la identificación temprana e inicio de tratamiento oportuno en mujeres embarazadas con sospecha de influenza.

#### **ESTUDIOS EN MUJERES EMBARAZADAS INFECTADAS POR EL VIRUS A H1N1 2009 EN COMPARACIÓN CON MUJERES NO EMBARAZADAS INFECTADAS TAMBIÉN POR EL VIRUS A H1N1 2009**

Se han reportado estudios en los cuales se hizo la comparación entre mujeres embarazadas con infección por el virus pandémico en comparación con mujeres no embarazadas, pero infectadas también con el virus pandémico. En un estudio que comparó a 20 mujeres embarazadas con infección confirmada por el virus de influenza A H1N1 2009 con 144 mujeres no embarazadas pero infectadas también con el virus pandémico A H1N1 2009, la mortalidad relacionada con el virus

pandémico fue mayor entre las mujeres embarazadas que en las no embarazadas (25% vs. 8%;  $p=0.04$ ). Se identificaron, asimismo, como factores de riesgo de muerte por influenza pandémica: el estar embarazada ( $p=0.04$ ); el retraso en la hospitalización ( $p=0.007$ ); la necesidad de terapia intensiva ( $p=0.004$ ); la necesidad de ventilación mecánica ( $p=0.004$ ) y la presencia de insuficiencia renal ( $p=0.001$ ).<sup>26</sup>

En un estudio prospectivo, observacional, multicéntrico de 148 unidades de terapia intensiva realizado en España, se incluyeron a 234 mujeres en edad reproductiva, de las cuales 50 mujeres estaban embarazadas. Ambos grupos estaban infectados por el virus influenza A H1N1 2009. La tasa de letalidad de mujeres embarazadas vs. no embarazadas fue de 14% vs. 9.4%, respectivamente ( $p=0.4$ ). En este estudio, el riesgo de neumonía viral primaria en mujeres embarazadas fue cinco veces mayor que en las no embarazadas [ $RM=4.9$  (IC95% 1.4-17.2),  $p<0.05$ ].<sup>27</sup>

En los Estados Unidos en un estudio de casos y controles de base poblacional, en el que los casos fueron 62 mujeres embarazadas hospitalizadas y los controles 74 mujeres no embarazadas hospitalizadas, ambos grupos infectados por influenza A H1N1, la tasa de hospitalización por influenza fue mayor entre mujeres embarazadas que en no embarazadas, con una tasa de 55.3 vs. 7.7 por 100,000 habitantes,  $p<0.01$ , mientras que el retraso en el inicio del tratamiento se asoció a enfermedad grave ( $p=0.001$ ).<sup>28</sup>

Los resultados de estos estudios que utilizaron un grupo control constituido por mujeres no embarazadas, pero infectadas por el virus pandémico A H1N1 2009 muestran: a) que existe un incremento en el riesgo de las mujeres embarazadas de morir por influenza A H1N1; b) que se identificaron como factores de riesgo de muerte por influenza: el embarazo, el retraso en la hospitalización, el ingreso a la UCI, el uso de ventilación invasiva, el retraso en el inicio del tratamiento y la insuficiencia renal.

## ESTUDIOS QUE COMPARAN A MUJERES CON INFLUENZA A H1N1 CON LA POBLACIÓN GENERAL

Se hizo un estudio de casos y controles en Australia en el que se incluyeron personas de ambos sexos de 16 y más años. Los casos fueron los pacientes con infección por virus A H1N1, y los controles población general no infectada. Después de controlar por edad y sexo, el embarazo por sí mismo constituyó un factor de riesgo de ser hospitalizado por influenza [ $RM=22.4$  (IC95% 19.2-54.5)].<sup>29</sup>

En Turquía, se revisaron los expedientes de toda la cohorte nacional de mujeres fallecidas por influenza A

H1N1 (n=36) y se compararon con la población general. El riesgo de muerte entre mujeres embarazadas y en puerperio infectadas con virus pandémico en comparación con la población general fue mayor para el primer grupo [ $RM=3.9$  (IC95% 2.8-5.4),  $p<0.01$ ]; en resumen, las mujeres embarazadas con el virus de la influenza A H1N1 tuvieron un mayor riesgo de complicaciones y de muerte por el virus de la influenza pandémico que la población general.<sup>30</sup>

Como conclusión a este apartado, se ha descrito que en comparación con la población general, las mujeres embarazadas infectadas con el virus A H1N1 tienen un riesgo mayor de eventos adversos y de muerte.

## Estudios con hallazgos negativos

En contraste con los múltiples estudios referidos anteriormente, hay tres que no encontraron una asociación entre la infección con el virus de la influenza A H1N1 y enfermedad y muerte. Un solo estudio del Reino Unido muestra que el riesgo de ingresar a la UCI fue similar entre las mujeres embarazadas con influenza pandémica que en pacientes no embarazadas [ $RM=0.93$  (IC95% 0.5-1.9)]; las mujeres embarazadas tuvieron menor probabilidad de tener insuficiencia respiratoria al momento de la hospitalización que las mujeres no embarazadas; sin embargo, los resultados graves fueron igualmente probables para ambos grupos.<sup>31</sup>

Otro estudio realizado en Brasil mostró que la tasa de letalidad entre mujeres embarazadas infectadas vs. mujeres no infectadas no embarazadas, no mostró una diferencia estadísticamente significativa (4.5% vs. 6.4%,  $p=0.2$ ), respectivamente. En el análisis multivariado no se observó una asociación entre embarazo y muerte [ $RM=0.7$ , (IC95% 0.41-1.21)]; sin embargo, se observaron muchas diferencias entre los dos grupos en relación con la edad, tratamiento con oseltamivir, escolaridad y la presencia de otros factores de riesgo.<sup>32</sup> También en Brasil, los resultados de un estudio de una cohorte de mujeres embarazadas con diagnóstico confirmado de influenza A H1N1 comparada con un grupo de mujeres embarazadas no infectadas, no indicaron un incremento en el riesgo teratogénico debido a la exposición del virus pandémico.<sup>33</sup>

## EFECTOS SOBRE EL NEONATO DE LA INFECCIÓN POR INFLUENZA A H1N1 2009 EN MUJERES EMBARAZADAS

**Cohortes de madres infectadas por el virus de la influenza A H1N1 en comparación con mujeres no embarazadas**

Creanga *et al.*, en Estados Unidos, diseñaron un estudio de casos y controles de base poblacional en el que los casos fueron 62 mujeres embarazadas hospitalizadas y 74 mujeres no embarazadas, ambos grupos infectados por influenza A H1N1. Los autores hicieron un análisis de una subpoblación de su estudio consistente en 22 partos. La tasa de eventos neonatales adversos (internamiento en la UCI o muerte del neonato) entre mujeres con enfermedad grave vs. enfermedad moderada significativamente mayor entre las mujeres con enfermedad grave [83.3% vs. 12.5%; RM=6.7 (IC95% 1.1-70), p<0.004].<sup>28</sup>

### Estudios de cohorte de mujeres embarazadas infectadas vs. mujeres embarazadas no infectadas

En el estudio de Naresh *et al.*, que diseñaron un estudio de casos y controles provenientes de la misma cohorte de mujeres embarazadas, las madres infectadas por el virus de la influenza A H1N1 tuvieron mayores probabilidades de tener un niño con bajo peso al nacer de acuerdo con la edad gestacional, en comparación con las mujeres embarazadas no infectadas [RM=2.4 (IC95% 1.0-5.4), p=0.02]; la media del peso al nacer del neonato entre mujeres infectadas fue de 3,013.0 gramos vs. 3,322.3 gramos en comparación con las madres no infectadas (p=0.08); la incidencia de parto pretérmino fue de 25% vs. 11.6% en las mujeres infectadas en comparación con las no infectadas (p=0.05).<sup>34</sup>

El análisis de un estudio de cohorte de mujeres embarazadas con influenza A H1N1 confirmada realizado en China, mostró que el riesgo de muerte neonatal por parto prematuro fue cuatro veces más alto en las mujeres con parto prematuro en comparación con las mujeres que no padecieron parto prematuro [RM=4.0, (IC95% 2.7 a 5.9) p<0.05].<sup>12</sup>

En una investigación a nivel nacional realizada en el Reino Unido se estudió a una cohorte de 1,476 mujeres embarazadas. La mortalidad perinatal entre mujeres infectadas vs. las no infectadas fue significativamente mayor entre las mujeres infectadas, de 39 por 1000 nacidos vivos vs. 7 por 100 nacidos vivos (p<0.001), respectivamente; en este mismo estudio el riesgo de parto prematuro fue 4 veces mayor entre las mujeres infectadas que en las no infectadas [RR=4.0 (IC95% 2.7-5.9)]. Finalmente, en este mismo estudio las mujeres con niños pretérmino tuvieron mayor riesgo de ser hospitalizadas durante el primer trimestre del embarazo; mayor riesgo de ser internadas en la UCI y mayor riesgo de tener neumonía secundaria cuando se compararon con las madres de niños a término.<sup>20</sup>

En la India se han descrito tasas de mortalidad perinatal significativamente mayores entre mujeres con

influenza confirmada vs. mujeres embarazadas no infectadas, con una mortalidad perinatal de 55.5/1000 nacimientos de madres infectadas comparada con 33.5/1000 nacimientos en todo el hospital durante el período de estudio.<sup>26</sup>

Yates *et al.*, reportaron para una cohorte prospectiva nacional que las mujeres infectadas tuvieron mayor probabilidad de parto pretérmino que las no infectadas [RM=3.1 (IC95% 2.1-4.5), p<0.05].<sup>19</sup>

Por último, el estudio nacional realizado en Australia, mostró que de 60 nacimientos en mujeres ≥20 semanas de gestación, 7 niños nacieron muertos o murieron después del nacimiento (11.7%); 22 de los nacidos vivos fueron pretérmino (39%); y 32 de los recién nacidos fueron admitidos en terapia intensiva (57%).<sup>17</sup>

### Estudios de mujeres embarazadas con influenza A H1N1 en comparación con el virus estacional

El estudio de Hansen *et al.*, comparó a las mujeres embarazadas con influenza pandémica con las infectadas por el virus estacional. El riesgo de tener un niño con bajo peso al nacer de acuerdo con la edad gestacional fue mayor para las mujeres con virus estacional [RM=1.6 (IC95% 1.2-2.2), p<0.05].<sup>23</sup>

En el estudio realizado en Brasil por Figueiro-Filho, la infección por influenza pandémica en la madre se asoció a mayores complicaciones clínicas en la madre (22.6%) y a un mayor número de resultados adversos perinatales (41.9%).<sup>24</sup>

La descripción clínica de una serie de 16 pacientes hecha por Tarbaeva *et al.*, mostró las siguientes prevalencias en los neonatos de madres con influenza: neumonía congénita, 12.5%; isquemia cerebral, 62.5%; hiperbilirrubinemia, 12.5%; síndrome vegeto-visceral, 25%; e insuficiencia respiratoria, síndrome hemorrágico, síndrome convulsivo con 6% en cada uno.<sup>7</sup>

### Mujeres embarazadas con diagnóstico clínico de influenza o enfermedad similar a influenza en comparación con mujeres embarazadas sin diagnóstico clínico de influenza o enfermedad similar a influenza

El aumento del riesgo de muerte perinatal en mujeres infectadas por el virus de influenza se documentó en un estudio de cohorte de mujeres embarazadas en el Reino Unido. En este estudio, las mujeres embarazadas con diagnóstico clínico de influenza se compararon con mujeres embarazadas sin diagnóstico clínico de influenza. El riesgo de muerte del neonato fue dos veces más alto para el grupo de mujeres con influenza en comparación con las mujeres no infectadas [HR= 1.9 (IC95% 1.1- 3.41), p<0.05].<sup>35</sup>

En los Estados Unidos en una cohorte prospectiva de mujeres con enfermedad similar a influenza, el peso al nacer fue significativamente menor en las mujeres con influenza A H1N1 que en el grupo sin influenza: promedio de peso al nacer de 285 gramos menos (3186 vs. 3471 gramos,  $p=0.04$ ) en mujeres infectadas vs. no infectadas.<sup>36</sup>

Los resultados de estos estudios nos permiten concluir que la infección por el virus A H1N1 en mujeres embarazadas se asocia a: a) muerte perinatal, muerte neonatal; b) mayor frecuencia de internamiento de los neonatos en la UCI; c) mayor mortalidad en el neonato en mujeres con enfermedad grave; d) neonato con bajo peso al nacer; e) parto pretérmino, parto prematuro, muerte neonatal por parto prematuro; f) se asocia a enfermedades graves en el neonato, tales como: neumonía congénita, isquemia cerebral, hiperbilirrubinemia, insuficiencia respiratoria, síndrome hemorrágico y con síndrome convulsivo.

## CONCLUSIONES

Esta revisión muestra que:

- La infección por influenza A H1N1 tiene graves consecuencias en las mujeres embarazadas y en sus neonatos;
- Se puede considerar que probablemente existe una relación causal entre la infección por el virus A H1N1 entre mujeres embarazadas y el riesgo de muerte materna y del neonato;
- La asociación entre la infección por influenza A H1N1 y los daños en la madre y en el neonato es consistente en los resultados de los estudios analizados. A pesar de que se diseñaron estudios epidemiológicos diferentes (cohorte, transversales, de casos y controles, de series de casos); de que se utilizaron grandes muestras poblacionales, o bien muestras hospitalarias pequeñas; a que se hicieron estudios nacionales, estatales o de un solo centro; a que el tipo de población estudiada y los grupos control también fueron diferentes (pacientes con enfermedad similar a influenza, pacientes con diagnóstico confirmado de influenza AH1N1, mujeres embarazadas no infectadas, mujeres en edad reproductiva, mujeres vacunadas y no vacunadas, población general, etc.), los resultados son los mismos. Estos hallazgos apoyan la hipótesis: una asociación causal entre la infección por virus pandémico y la muerte materna o del neonato.
- La información presentada en esta revisión provee la base para acciones preventivas, principalmente la vacunación del grupo de mujeres embarazadas. La iniciación temprana del tratamiento

con oseltamivir entre mujeres embarazadas con enfermedad similar a influenza es también una herramienta valiosa.<sup>37</sup> En México son escasos los trabajos que han estudiado los efectos del virus pandémico en la morbilidad y mortalidad de las madres y sus niños.

## REFERENCIAS

1. Fajardo-Dolci G Meljem-Moctezuma J, Vicente-González E, et al. *Analysis of maternal deaths in Mexico occurred during 2009*. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2013;51(5):486-495.
2. Torres-Ramírez A. *Pandemic influenza caused by A (H1N1) in pregnant women*. Ginecol Obstet Mex 2010;78(2):121-127.
3. Barakat A, Ihazmad H, El Falaki F, Tempia S, Cherkaoui I, El Aouad R. *2009 Pandemic influenza A virus subtype H1N1 in Morocco, 2009-2010: epidemiology, transmissibility, and factors associated with fatal cases*. J Infect Dis 2012;206 Suppl 1:S94-S100.
4. Ramakrishna K, Sampath S, Chacko J, et al. *Clinical Profile and Predictors of Mortality of Severe Pandemic (H1N1) 2009 Virus Infection Needing Intensive Care: A Multi-Centre Prospective Study from South India*. J Glob Infect Dis 2012;4(3):145-152.
5. Micha N, Amzallag S, Laskov I, et al. *Maternal and neonatal outcome of pregnant women infected with H1N1 influenza virus (swine flu)*. J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25(2):130-132.
6. Liu J, Li Q, Cui H, Liu C. *Severe and critical cases of H1N1 influenza in pregnancy: a Chinese perspective*. J Postgrad Med 2011;57(4):298-301.
7. Tarbaeva DA, Kostinov MP, Iozefson SA, Zagorodnyaya ED. *Clinical course and outcomes of influenza A (H1N1) 2009 in pregnant women*. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol 2011;4:71-76.
8. Lim ML, Chong CY, Tee WS, Lim WY, Chee JJ. *Influenza A/H1N1 (2009) infection in pregnancy—an Asian perspective*. BJOG 2010;117(5):551-556.
9. Ellington SR, Hartman LK, Acosta M, et al. *Pandemic 2009 influenza A (H1N1) in 71 critically ill pregnant women in California*. Am J Obstet Gynecol 2011;204(6 Suppl 1):S21-S30.
10. Weil-Olivier C. *First season of pandemic influenza A/H1N1*. Rev Prat 2010;60(10):1388-1391.
11. Dubar G, Azria E, Tesnière A, et al.; French Registry on 2009 A/H1N1v during pregnancy. *French experience of 2009 A/H1N1v influenza in pregnant women*. PLoS One 2010;5(10).pii:e13112. doi: 10.1371/journal.pone.0013112.
12. Zhang PJ, Li XL, Cao B, et al.; National Influenza A Pandemic (H1N1) 2009 Clinical Investigation Group of China. *Clinical features and risk factors for severe and critical pregnant women with 2009 pandemic H1N1 influenza infection in China*. BMC Infect Dis 2012;12:29. doi: 10.1186/1471-2334-12-29.
13. Bello-Carrera R, Romero-López Z, Ochoa-Vázquez MD, Reyes-Calderón H, Rico-Méndez FG. *A H1N1 influenza*

- infection in pregnant patients. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010;48(4):399-404.
14. Calvo Aguilar O, Canalizo Mendoza YR, Hernández Cuevas MJ. *Influenza H1N1 in obstetric population of a general hospital in Oaxaca*. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(6):344-350.
  15. Noguera Sánchez MF, Karchmer Krivitzky S, EslíRabadán MC, Antonio Sánchez P. *Case report of the first world death due to a new strain of human influenza A H1N1 virus and behavior of human influenzae in pregnant women*. *Ginecol Obstet Mex* 2013;81(1):47-51.
  16. An JH, Kim HN, Choi OJ, et al. *Was 2009 pandemic influenza A (H1N1) mild among pregnant Korean women?* *Chonnam Med J* 2013;49(2):96-99.
  17. ANZIC Influenza Investigators and Australasian Maternity Outcomes Surveillance System. *Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and post-partum women: population based cohort study*. *BMJ* 2010;340:c1279. doi: 10.1136/bmj.c1279.
  18. Mosby LG, Rasmussen SA, Jamieson DJ. *2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature*. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(1):10-18. doi: 10.1016/j.ajog.2010.12.033.
  19. 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;14:109-82.
  20. Pierce M, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P, Knight M; UKOSS. *Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study*. *BMJ* 2011;342:d3214. doi: 10.1136/bmj.d3214.
  21. Rasmussen SA, Kissin DM, Yeung LF, et al.; Pandemic Influenza and Pregnancy Working Group. *Preparing for influenza after 2009 H1N1: special considerations for pregnant women and newborns*. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(6 Suppl 1):S13-S20.
  22. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, et al. *Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis*. *BMJ* 2013; 347:f5061. doi: 10.1136/bmj.f5061.
  23. Hansen C, Desai S, Bredfeldt C, et al. *A large, population-based study of 2009 pandemic Influenza A virus subtype H1N1 infection diagnosis during pregnancy and outcomes for mothers and neonates*. *J Infect Dis* 2012;206 (8):1260-1268.
  24. Figueiró-Filho EA, Oliveira ML, Pompilio MA, et al. *Obstetric, clinical, and perinatal implications of H1N1 viral infection during pregnancy*. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;116(3):214-218.
  25. Creanga AA, Kamimoto L, Newsome K, et al. *Seasonal and 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection during pregnancy: a population-based study of hospitalized cases*. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(6 Suppl 1):S38-S45.
  26. Pramanick A, Rathore S, Peter JV, Moorthy M, Lionel J. *Pandemic (H1N1) 2009 virus infection during pregnancy in South India*. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113(1):32-35.
  27. Maraví-Poma E, Martín-Loeches I, Regidor E, et al.; Grupo Español de Trabajo de Gripe Grave A (SEMICYUC). *Severe 2009 A/H1N1v influenza in pregnant women in Spain*. *Crit Care Med* 2011;39(5):945-951.
  28. Creanga AA, Johnson TF, Graitcer SB, et al. *Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women*. *Obstet Gynecol* 2010;115(4):717-726. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181d57947.
  29. Ward KA, Spokes PJ, McAnulty JM. *Case-control study of risk factors for hospitalization caused by pandemic (H1N1) 2009*. *Emerg Infect Dis* 2011;17(8):1409-1416. doi: 10.3201/eid1708.100842.
  30. Dede FS, Celen S, Bilgin S, et al. *Maternal deaths associated with H1N1 influenza virus infection in Turkey: a whole-of-population report*. *BJOG* 2011;118(10):1216-1222.
  31. Dolan GP, Myles PR, Brett SJ, et al.; Influenza Clinical Information Network (FLU-CIN). *The comparative clinical course of pregnant and non-pregnant women hospitalized with influenza A (H1N1) pdm09 infection*. *PLoS One* 2012;7(8):e41638.
  32. Lenzi L, Pontarolo R. *Evaluation of pregnancy as a risk factor in the outcomes of influenza A (H1N1)/2009 in women of childbearing age*. *Cad Saude Publica* 2012;28(2):395-399.
  33. da Silva AA, Ranieri TM, Torres FD, et al. *Impact on pregnancies in south Brazil from the influenza A (H1N1) pandemic: cohort study*. *PLoS One* 2014;9(2):e88624. doi: 10.1371/journal.pone.0088624.
  34. Naresh A, Fisher BM, Hoppe KK, et al. *A multicenter cohort study of pregnancy outcomes among women with laboratory-confirmed H1N1 influenza*. *J Perinatol* 2013;33(12):939-943. doi: 10.1038/jp.2013.110.
  35. Håberg SE, Trogstad L, Gunnar N, et al. *Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination*. *N Engl J Med* 2013;368(4):333-340. doi: 10.1056/NEJMoa1207210
  36. Mendez-Figueroa H, Raker C, Anderson BL. *Neonatal characteristics and outcomes of pregnancies complicated by influenza infection during the 2009 pandemic*. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(6 Suppl 1):S58-S63. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.058.
  37. Beau AB, Hurault-Delarue C, Vial T, Montastruc JL, Damase-Michel C, Lacroix I. *Safety of oseltamivir during pregnancy: a comparative study using the EFEMERIS database*. *BJOG* 2014;121(7):895-900. doi: 10.1111/1471-0528.12617.

✉ **Correspondencia:**

Dra. en C. Ma. Cecilia García-Sancho Figueroa,  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias  
Ismael Cosío Villegas. Calzada de Tlalpan 4502,  
México, D.F. 14080 Teléfono: 54-87-17-00, extensión  
5238, fax: 56-65-46-23  
Correo electrónico: cegarsan@netscape.net;  
cegarsanfi@gmail.com

*Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*