

Enfermedad viral y embarazo ¿Qué hacer en caso de influenza AH1N1?

Dra. Ma. Rosario Patricia Ledesma-Ramírez*

* Jefe Servicio de Anestesiología, INER. Presidente SMAGO 2010.

INTRODUCCIÓN

Entre las epidemias de enfermedades virales se incluye la influenza aviar y VIH/SIDA, que afectó a millones de personas cada año y al neovirus de la influenza AH1N1. Epidemiológicamente, la influenza es una enfermedad respiratoria aguda causada por alguno de los tres tipos de virus de la influenza que se conocen: A, B o C. El tipo A se subclasifica según sus proteínas de superficie: hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N) altamente contagiosa. En abril de 2009, se origina en México la pandemia por influenza AH1N1⁽¹⁾. Las embarazadas, se incluyen entre el grupo de riesgo, sobre todo en el segundo y tercer trimestre, riesgo de presentar complicaciones asociadas, incrementado por los cambios fisiológicos del embarazo a nivel inmunológico, cardiovascular, respiratorio principalmente y asociado a comorbilidades. Las mujeres embarazadas que se infectan con el virus A H1N1 tienen mayor morbilidad y mortalidad que el resto de la población y el tratamiento antiviral se debe iniciar lo más precozmente posible. La gravedad de la influenza se debe a la «Tormenta de Citocinas», reacción inmune defensiva con liberación de más de 150 mediadores inflamatorios (citocinas IL1, IL6, IL10 y otras, radicales libres de oxígeno y factores coagulantes), causan fiebre elevada, fatiga extrema, náusea, cefalea, edema y daños importantes a los órganos, en los pulmones las células inmunes pueden llegar a acumularse y eventualmente cerrar los conductos bronquioalveolares y muerte^(2,3). Otras enfermedades virales como la rabia, fiebre hemorrágica, encefalitis, poliomiéltis y fiebre amarilla causan graves consecuencias. Algunas originan intenso malestar general a la embarazada como la gripe, sarampión, paperas, varicela, herpes zoster, diarreas agudas, verrugas y hepatitis. Otros agentes virales causantes de la rubéola (sarampión alemán) y los citomegalovirus, pueden provocar anomalías congénitas o abortos espontáneos. El

síndrome de inmunodeficiencia adquirida SIDA, infección de los leucocitos TCD4⁺ por VIH, implica consideraciones anestésicas en la atención del embarazo, así como las infecciones de transmisión sexual por clamidia, gonorrea y herpes genital. En la mujer embarazada la infección viral, no sólo es de interés para el ginecoobstetra y perinatólogo, sino también para el anestesiólogo, ya que la mujer es más vulnerable cuando está embarazada, se pone en riesgo la gestación, el curso del embarazo se altera y hay transmisión perinatal. El feto se contagia a través del contacto con las secreciones de la madre infectada por alguno de los virus, por lo que se suele practicar cesárea electiva o de urgencia para evitar el contagio al feto a través del canal vaginal. En el embarazo son relevantes el diagnóstico, tratamiento y prevención ya que mejora el pronóstico del neonato y en la resolución del embarazo se toman mejores decisiones y disminuye el número de cesáreas.

¿QUÉ SON LOS VIRUS?

Los virus son parásitos intracelulares obligados, submicroscópicos, la partícula viral completa o virión forma una unidad: nucleocápside, compuesta por ARN ácido ribonucleico o por ADN ácido desoxirribonucleico, una capa externa de proteína (cápside) y moléculas individuales proteicas (capsómeros). Los virus infectan todas las formas de vida, fuera del huésped son inertes, dentro entran en una fase dinámica en la que se replican, utilizando las enzimas de la célula huésped, sus ácidos nucleicos, sus aminoácidos y sus mecanismos de reproducción. La replicación viral conlleva a menudo, daño para el huésped⁽⁴⁾. Los virus de la gripe resisten más en ambiente seco y frío, pueden conservar su capacidad infectiva durante una semana a la temperatura del cuerpo humano, durante 30 días a 0 °C y durante mucho más tiempo a temperaturas menores. El virus AH1N1, es un

virus esférico de 100 nm de diámetro. La envoltura está constituida por una bicapa lipídica, que presenta dos glicoproteínas en la parte externa, la hemaglutinina y la neuroaminidasa. Pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae*, género *Influenzavirus*.

INFECCIÓN DE LAS CÉLULAS HUÉSPED

Las partículas víricas entran al cuerpo del huésped de muchas formas: a través de secreciones respiratorias infectadas, inhalación de gotitas de Pflügge (mayores de 4 micras) que se originan al hablar, toser o estornudar y que no suelen alcanzar distancias superiores a metro y medio (rinovirus); por medio de la comida y agua (hepatitis A), por transferencia directa procedente de otros huéspedes infectados (VIH), también por picaduras de vectores artrópodos y fómites donde el virus puede vivir varias horas. Los virus tienen una especificidad por el huésped basada en su capacidad y tipo de adherencia a la célula huésped, ejemplos: el virus de la gripe se adhiere a través de la hemaglutinina a la glucoproteína (ácido siálico) a la membrana celular de las células epiteliales de la mucosa respiratoria (fosas nasales, nasofaringe, orofaringe y tráquea) y de los eritrocitos; el retrovirus de la inmunodeficiencia humana VIH se adhiere a la molécula CD4⁺ en las células T; el rinovirus a la molécula de adherencia intercelular-1; el reovirus tipo 3 al receptor hormonas β -adrenérgicas. Resultado de la infección lítica, después de replicarse, la liberación de las partículas víricas provoca lisis de la célula y destrucción, ejemplo virus de la polio o de la gripe⁽⁴⁾. En las infecciones persistentes la célula puede continuar viva y liberar partículas víricas lentamente como en la hepatitis B y la persona infectada actúa como portador asintomático. En las infecciones latentes, el virus permanece quiescente y el material genético del virus permanece en el citoplasma como en el herpes o puede ser incorporado en el genoma de la célula huésped (retrovirus)⁽⁴⁾. En la infección por VIH, la activación antigénica de las células infectadas puede ser la señal que desencadene la inactivación del estado de latencia.

ONCOGENES

Se conocen más de 20 oncogenes de retrovirus, ejemplo: retrovirus de la leucemia de células T del hombre VLTH 1 y 2. Pueden pasar de una célula a otra, dentro del mismo huésped o de un huésped a otro, mediante transmisión vertical (madres a hijos) por herencia, a través de placenta o leche; o transmisión horizontal, a través de la saliva o la orina. El retrovirus, del papiloma humano VPH presenta más de 100 variedades. Las infecciones por VPH a nivel genital son muy comunes en mujeres y hombres. Se clasifican como *VPH de alto riesgo* u oncogénicos (causan cambios precancerosos en cérvix, cáncer cérvico-uterino, vaginal y vulvar, además de cáncer anal y de pene) incluyen los tipos VPH 16, 18, 31 y 45, y *VPH de bajo riesgo* (que no causan cáncer) como verrugas, lesiones benignas y curables. El tipo 6 y 11 son la causa de verrugas genitales y de papilomatosis respiratorio recurrente.

Las alteraciones inmunitarias y hormonales que tienen lugar durante el embarazo hacen que infecciones virales por hepatitis, gripe y poliomielitis sean más graves; mientras que se reactivan algunas como poliomavirus, citomegalovirus CMV, virus del herpes simple y de Epstein-Barr. La infección intrauterina puede provocar la muerte del feto, aborto espontáneo y parto de feto muerto o interferir en el desarrollo del feto y provocar lesiones u originar malformaciones congénitas en el cerebro (cerebro pequeño y retraso mental), corazón (conducto arterioso permeable, defecto del tabique interventricular), ojos (catarata y microftalmia) y oídos (sordera, afectación del órgano de Corti), como en el caso de la rubéola congénita, además el 25% de los niños sufren diabetes mellitus insulino dependiente; existe hepatoesplenomegalia, púrpura trombocitopénica y anemia, sordera y retraso mental en caso de CMV. El parvovirus humano en ocasiones provoca lesiones o muerte del feto en el 10% de los casos, el feto infectado sufre anemia, ascitis y hepatoesplenomegalia (*hidrops fetalis*). Algunas infecciones del lactante se producen en o alrededor del momento del parto, el feto puede sufrir exposición directa durante el paso a través del canal del parto infectado. En el período postnatal inmediato la fuente de infección es la sangre de la madre o su leche, como en la hepatitis B y en la infección por virus linfotrofo de la célula T humana tipo 1, HTLV1. Existen virus ligados con enfermedades crónicas, como la esclerosis múltiple y enfermedades degenerativas. Algunos virus tardan mucho tiempo en originar síntomas, y producen las llamadas enfermedades víricas lentas, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y el kuru, en las que se destruye el cerebro gradualmente⁽⁴⁾.

INFECCIONES VIRALES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES

VIH/SIDA EN EL EMBARAZO

La infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es causada por los retrovirus VIH-1 y VIH-2. Ataca principalmente a los linfocitos T CD4⁺, que coordinan la respuesta inmune mediada por células. Al afectarse los linfocitos TCD4⁺ y por ende el sistema inmune, se favorece el desarrollo de infecciones oportunistas (*Pneumocystis jirovecii*), neoplasias u otras patologías⁽⁵⁾. Se debe considerar como persona infectada por el VIH o seropositiva, aquella

que presente dos resultados de pruebas de tamizaje de anticuerpos positivos y prueba suplementaria positiva, incluyendo pacientes asintomáticos que nieguen factores de riesgo. Pruebas de tamizaje: detección de anticuerpos anti-VIH en suero o plasma: ELISA (ensayo inmunoenzimático ligado a enzimas) y aglutinación. Pruebas suplementarias: inmunoelectrotransferencia (Western Blot), radioinmunoprecipitación (RIPA) e inmunofluorescencia. Pruebas específicas que determinan la presencia del virus: cultivo de virus, antígeno viral y reacción en cadena de la polimerasa, para ARN viral o ADN proviral. Las mujeres con mayor probabilidad de adquirir la infección por VIH son aquellas que realizan prácticas sexuales de alto riesgo sin protección con persona infectada con VIH/SIDA; por transfusión de sangre contaminada y sus componentes; uso de agujas y punzocortantes contaminados; y por trasplante de órganos y tejidos contaminados. Se consideran líquidos de riesgo: la sangre, semen, secreciones vaginales, líquido cefalorraquídeo, pre-eyaculatorio, amniótico, pericárdico, peritoneal, pleural, sinovial y la leche materna^(5,6).

TRANSMISIÓN PERINATAL

Dado que existen estrategias para disminuir la probabilidad de transmisión vertical de la infección por VIH, de una mujer embarazada positiva a su hijo, valorar la conveniencia de evitar el embarazo en toda mujer en edad reproductiva con VIH/SIDA y el de amamantar a su hijo e informar sobre los procedimientos de planificación familiar definitivos y temporales, brindar asesoría e información relacionada con el riesgo de muerte fetal, transmisión perinatal y las alternativas de tratamiento. La transmisión vertical *in utero* tiene una tasa del 40% por vía transplacentaria; el parto (a través de sangre o secreciones en el canal del parto) y la lactancia materna representan 80%. En el esquema de tratamiento antirretroviral ARV de la embarazada VIH/SIDA, considerar tres aspectos fundamentales: a) mantener la salud de la madre, b) disminuir el riesgo de transmisión vertical perinatal, y c) estar de acuerdo con los lineamientos establecidos en la «*Guía para la Atención Médica de Pacientes con Infección por VIH/SIDA en Consulta Externa y Hospitales*» vigente, emitida por la Secretaría de Salud. Las medidas preventivas para minimizar el contagio vertical, incluye tratamiento antirretroviral durante el embarazo para prevenir la infección de células placentarias o restringir la replicación viral y evitar la adhesión de linfocitos maternos al trofoblasto; para evitar exposición del feto a la sangre y secreciones vaginales, evitar amiotomías y episiotomías, minimizar el tiempo de ruptura prematura de membranas, por lo que se recomienda realizar la cesárea electiva, con anestesia neuroaxial, la técnica de elección. La terapia ARV con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa INTI, como la

zidovudina AZT, reduce la carga viral de la paciente. Si tomó ARV desde el control prenatal (triple o zidovudina), suministrar AZT: bolus, 2 mg/kg diluido en 250 cc de sol. glucosada al 5% IV inmediatamente pre-parto en 30-60 minutos. 1 mL de AZT = 20 mg. Luego 1 mg por kg por h. de AZT en goteo hasta el parto o la cesárea. No requiere nevirapina. Al recién nacido: AZT jarabe: 2 mg/kg c/6 h por 6 semanas. (1 mL jarabe AZT: 10 mg). En la madre que no ha tomado ARV en el embarazo o en trabajo de parto, suministrar nevirapina: 1 tableta de 200 mg VO dosis única, pre-parto o pre-cesárea. Recién nacido: Nevirapina 2 mg/kg VO dosis única. (1 mL jarabe = 10 mg)⁽⁶⁾. La técnica anestésica debe considerar la actividad neurológica y enfermedad avanzada e interacciones farmacológicas de los ARV con los anestésicos (propofol, barbitúricos, midazolam, ketamina y fentanilo) la disminución de la actividad de los neutrófilos y sistema fagocítico y aumento de la tasa de antígenos p24; propofol y barbitúricos: disminución del metabolismo hepático y aumento toxicidad; benzodiazepinas: disminución del aclaramiento y prolongación de la sedación; etomidato y metohexital: disminución de la tasa de antígenos p24⁽⁷⁾. Tomar en cuenta las medidas universales que deben adoptarse para la prevención de la infección por VIH entre el personal de salud que tengan contacto con sangre y sus componentes, órganos, tejidos o células germinales de mujeres infectadas, incluye: a) Informar sobre la magnitud y trascendencia del problema de salud que constituye la infección por VIH, los mecanismos de transmisión y las medidas preventivas; b) Manejar siempre los líquidos corporales, excretas, tejidos y cadáveres, como potencialmente infectados; y darles destino final por incineración o inactivación viral, mediante esterilización con autoclave o utilizando soluciones de hipoclorito de sodio, del 4 al 7%; c) Observar las «Precauciones Universales»: lavarse siempre las manos, antes y después de tener contacto con la paciente; usar guantes, bata, lentes y cubreboca. Limpiar las superficies e instrumental potencialmente contaminados, con hipoclorito de sodio al 0.5%, con alcohol al 70% o con agua oxigenada. En caso de probable exposición al VIH del personal de salud, de pacientes con VIH/SIDA, el tratamiento profiláctico debe proporcionarse dentro de las cuatro horas posteriores a la exposición⁽⁵⁾.

INFLUENZA A H1N1

Se puede presentar desde una infección de las vías respiratorias superiores de menor gravedad hasta una enfermedad aguda que pone en riesgo la vida, los virus de la influenza, además de su efecto citopático y su virulencia intrínseca, son potentes inductores de inflamación, y en individuos susceptibles pueden inducir tormenta de citocinas que parecer ser la responsable de las complicaciones y la grave-

dad. El cuadro se comporta como una auténtica sepsis con la disfunción multiorgánica consecuente: a). La enfermedad leve o sin complicaciones se caracteriza por síntomas típicos como la fiebre (aunque no todas desarrollarán fiebre), tos, dolor de garganta, rinorrea, dolores musculares, cefalea, escalofríos, malestar, a veces diarrea y vómitos, pero sin disnea y pocos cambios en las enfermedades crónicas. b). La enfermedad progresiva, con frecuencia los síntomas aparecen repentinamente, presenta síntomas típicos: dolor torácico, disnea (taquipnea, hipoxemia, dificultad para respirar en los niños), insuficiencia cardiopulmonar (hipotensión), alteraciones del sistema nervioso central, SNC (confusión, estado mental alterado), deshidratación grave o exacerbación de enfermedades crónicas (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica EPOC, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular). c). La enfermedad grave o complicada de las vías respiratorias inferiores, neumonía (radiografía torácica anormal, hipoxemia que requiere oxígeno adicional y ventilación mecánica), hallazgos del SNC (encefalitis, encefalopatía), choque, insuficiencia orgánica, miocarditis, rabiomólisis, infección bacteriana secundaria, fiebre alta persistente. Del 10-30% de las pacientes hospitalizadas requieren terapia intensiva. El período de incubación de la influenza varía de 1 a 4 días con un promedio de 2 días. La propagación del virus de la influenza comienza un día antes de la aparición de la enfermedad y puede durar de 5 a 7 días. Para muchas embarazadas que adquieren la influenza AH1N1, la enfermedad puede ser leve, para algunas la influenza progresará rápidamente y los síntomas pueden ser graves y fatales (neumonía y deshidratación), algunas pueden entrar en trabajo de parto prematuro. La Organización Mundial de la Salud (OMS) está conminando a las embarazadas a vacunarse, para protegerse contra la influenza AH1N1 en forma de inyección (vacuna inactiva), pero deben evitar la vacuna nasal LAIV (vacuna viva atenuada). Las vacunas contra la influenza se consideran seguras en cualquier etapa del embarazo, no se conoce que el virus vivo, atenuado se haya transmitido a un feto, la única excepción para no vacunarse es para aquellas mujeres alérgicas al huevo. El spray nasal se puede utilizar en mujeres después del parto, aún si están en período de lactancia, la vacuna también pueda ayudar a proteger al recién nacido, ya que las vacunas contra la influenza sólo se administran a niños de 6 meses o mayores de 2 años. Algunas vacunas contra el H1N1 tienen un conservador llamado timerosal, el cual contiene una cantidad muy pequeña de mercurio, menor a la cantidad que los niños normalmente reciben a través de la leche materna o de fórmula. Los lactantes tienen menos probabilidades de adquirir la influenza, si se alimentan al seno materno, los anticuerpos y antivirales se transmiten través de la leche materna.

¿QUÉ HACER EN CASO DE INFLUENZA AH1N1?

El Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Estados Unidos implementó un servicio de vigilancia para la pandemia por virus de la gripe H1N1 en las mujeres embarazadas y la US Advisory Committee on Immunization Practices y el American College of Obstetricians and Gynecologists emitió algunas recomendaciones^(8,9). Las mujeres embarazadas que se infectan con el virus de la gripe AH1N1 tienen mayor morbilidad y mortalidad que el resto de la población, tienen 4 veces más posibilidades de ser hospitalizadas, la única diferencia con mujeres no embarazadas es una mayor incidencia de disnea, deberán tomar las mismas medidas preventivas que la población general para evitar el contagio. 1° Al llegar al hospital, atender a la paciente con medidas de aislamiento (bata, guantes, lentes, cubreboca, gorro, etc.) en una habitación confortable. 2° Lavado de manos del personal de salud y «medidas universales». 3°. El tratamiento antiviral se debe iniciar lo más precozmente posible, antes de 48 horas durante 5 días. La gran mayoría de los virus H1N1 2009 son susceptibles a antivirales oseltamivir y zanamivir inhibidores de la neuraminidasa, pero resistentes a los adamantanos (amantadina y rimantadina). **Oseltamivir**, cápsulas o suspensión oral (Tamiflu®), 75 mg. **Zanamivir**, inhalación y oral (Relenza®), 2 inhalaciones de 5 mg cada una. **Peramivir**, administración intravenosa en pacientes hospitalizadas. 4° Oxígeno suplementario y mantener saturación O₂ entre 92-95%⁽⁸⁾. 5° Tratamiento empírico antes de conocer los resultados de las pruebas de diagnóstico. 6° Solicitar pruebas de diagnóstico definitivo (rRT-PCR y cultivo viral) en lugar de pruebas de diagnóstico rápido (RIDT, DFA); rRT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa en tiempo real, RIDT: prueba de diagnóstico rápido de la influenza, DFA: ensayos por inmunofluorescencia directa. La confirmación de los laboratorios puede incluir cualquier prueba positiva de la influenza, se haya realizado o no una tipificación. 7° La decisión de cesárea o inducción del parto es del obstetra. 8°. Criterios para la admisión a la unidad de cuidados intensivos: la CPK elevadas (2,000 a 30,000 UI/mL), disnea severa e hipoxemia PaO₂ < 8 KPa, influenza complicada con neumonía. Hiperapnea progresiva. Hipotensión refractaria. Choque séptico. Acidosis severa pH < 7.26. Glasgow < 10, o deterioro de la conciencia. 9° Si se presenta insuficiencia respiratoria aguda debe ser intubada recibiendo apoyo ventilatorio mecánico. 10° Efectuar cesárea de urgencia. 11° Tratar la fiebre alta de inmediato, el acetaminofen parece ser la mejor forma de tratar la fiebre durante el embarazo, la fiebre puede ser peligrosa para el producto, se asocia a defectos en el tubo neural. En el período de trabajo de parto, la fiebre es un factor de riesgo para encefalopatía del recién nacido y muerte. 12° La vacuna contra el virus AH1N1, se debe administrar con alta prioridad a las mujeres embaraza-

das, durante cualquier trimestre del embarazo, es importante señalar que la vacuna antigripal también protege al re-

cién nacido. 23° Monitorizar la coagulación intravascular diseminada, plaquetas^(5,10).

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/guidance/surveillance/WHO_case_definition_swine_flu_2009_04_29.
2. Osterholm. Proposed mechanism of the cytokine storm evoked by influenza virus. *New England Journal of Medicine* 2005;352:1839.
3. Regueiro-González JR, López-Larrea C, González-Rodríguez S, Martínez-Naves E. Inmunología, biología y patología del sistema inmune. 3ª Edición, Editorial Médica Panamericana. Madrid, España. 1994:111-146.
4. Mims C, Playfair J, Roitt, I et al. *Microbiología médica*. 2da. Edición. Editorial Harcourt Brace Mosby. 1999: 18-25, 287-294.
5. Modificación a la Norma Oficial Mexicana Nom-010-SSA2-1993, para la Prevención y Control de la Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana. *Diario Oficial de la Federación*. Órgano del Gobierno Constitucional de los Estados Unidos Mexicanos. 21 de junio de 2000;DLXI:35-54.
6. Guía para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Organización Panamericana de la Salud. Washington, D.C.: OPS, © 2004;181-185.
7. Evron S, Glezerman M, Harow E, Sadan O, Ezri T. Human immunodeficiency virus: anesthetic and obstetric considerations. *Anesth Analg* 2004;98:503-511.
8. Centers for Disease Control and Prevention, CDC. 2009 H1N1 Influenza Vaccine and Pregnant Women. http://www.cdc.gov/H1N1flu/vaccination/pregnant_qa.htm
9. Health Protection Agency. United Kingdom. Risk to pregnant women arising from Influenza A infections Background information for discussion with pregnant women. 25 August 2009. http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1247816600220
10. IDSA Guidelines, seasonal influenza in adults and children-diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM et al. *Clinical Infectious Diseases* 2009;48:1003-32.