Trabajos Originales

HOSPITALIZACIÓN POR INFLUENZA EN EL SERVICIO DE OBSTETRICIA DEL HOSPITAL CLÍNICO DE LA UNIVERSIDAD CATÓLICA, DURANTE EL PRIMER AÑO DE RECOMENDACIÓN DE VACUNA ANTI-INFLUENZA PARA EMBARAZADAS EN CHILE

Fernando Abarzúa C.¹, Francisca de Jourdan H.^a, Ricardo Rabagliati B.², Christopher Cabib A.^a

¹Departamento de Obstetricia y Ginecología, ²Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica de Chile.

^aInterno de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN

Introducción: En embarazadas, la influenza ha sido reconocida como factor de riesgo de morbilidad respiratoria grave, por ello se les incorporó en el Programa Nacional de Vacunación de Chile en 2004. Existe evidencia de la seguridad de la vacuna en el embarazo. **Pacientes y métodos:** Se realizó estudio descriptivo de las embarazadas hospitalizadas por influenza en Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile, en el invierno de 2004. Se analizaron los antecedentes epidemiológicos, el cuadro clínico y las complicaciones. **Resultados:** De los 45 ingresos por influenza al Hospital, 6 eran embarazadas (13%). Sólo una de ellas había sido vacunada. 5 de 6 no tenían morbilidad cardiorrespiratoria predisponente. La edad gestacional promedio al ingreso fue 28 semanas. Tres pacientes (50%) presentaron complicaciones respiratorias (neumonía, rinosinusitis) y no hubo complicaciones obstétricas. **Conclusión:** Las embarazadas con influenza tienen riesgo de complicaciones respiratorias y de hospitalización. Una mayor cobertura de vacunación, de acuerdo a la indicación del Ministerio de Salud, podría disminuir este riesgo.

PALABRAS CLAVE: *Influenza, embarazo, vacunación anti-influenza*

SUMMARY

Introduction: Influenza has been recognized as a risk factor for severe respiratory illness in pregnant women, therefore, in 2004, they were included in the Chilean National Vaccination Program. There is evidence demonstrating the safety of the vaccine during pregnancy. **Patients and Methods:** It is a descriptive study about pregnant women diagnosed with influenza admitted to the Pontificia Universidad Católica de Chile Clinical Hospital for treatment, during winter period of 2004. Epidemiological antecedents, clinical manifestations and complications were analyzed. **Result:** Six of forty five patients admitted with influenza were pregnant women (13%). Only one of them had been vaccinated. Five of six did not present cardiorrespiratory underlying disease. The average gestational age at admission was 28 weeks. Three patients presented respiratory complications (pneumonia, rhinosinusitis) and no obstetrical complications were observed. **Conclusion:** Pregnant women with influenza are in risk for respiratory complications and hospitalization. Extended vaccination coverage, according to the Ministry of Health guidelines, could lower this risk.

KEY WORDS: *Influenza, pregnancy, influenza vaccination*

INTRODUCCIÓN

La influenza es un cuadro viral altamente contagioso, que puede afectar tanto a individuos sanos como portadores de enfermedades crónicas. Se caracteriza por inicio abrupto de sintomatología general y respiratoria: fiebre elevada con calofríos, mialgias, decaimiento, cefalea, tos y odinofagia (1,2).

En adultos, la Influenza A (IA) está descrita como factor descompensante de enfermos respiratorios crónicos y cardiopatas, y causa de fiebre en pacientes inmunocomprometidos. Datos nacionales provenientes de la experiencia en nuestro centro, han permitido reconocer IA desde 1999 entre pacientes adultos hospitalizados con fiebre y síntomas respiratorios durante los brotes anuales (3).

En embarazadas, la influenza ha sido reconocida como factor de riesgo de morbilidad respiratoria y extra-respiratoria (2,4). Durante las pandemias de 1918-19 (5) y 1957-58 (6,7) se objetivó una mayor mortalidad materna por complicaciones respiratorias; en períodos no epidémicos se describe mayor morbilidad, principalmente por neumonía primaria (6, 8-12). En 2004 se publicaron los primeros casos de IA en embarazadas en Chile hospitalizadas en nuestro centro, ninguna de ellas había recibido vacuna anti-influenza (13).

Desde 1995 el CDC de Estados Unidos (*Centers of Disease Control and Prevention's*) recomienda la vacuna anti-influenza a las mujeres embarazadas (14) y a partir de 2004, ha considerado que la vacunación puede ser realizada en cualquier trimestre de la gestación (15). El Ministerio de Salud de Chile, en 2004, incorporó en el Programa Nacional de Vacunación Anti-influenza a las embarazadas cursando segundo y tercer trimestre (16).

El presente artículo describe las características clínico-epidemiológicas de pacientes embarazadas con diagnóstico de IA hospitalizadas en el Servicio de Obstetricia del Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile (HCUC) durante el invierno de 2004.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realiza un análisis descriptivo, prospectivo, de los casos de embarazadas hospitalizadas por influenza en el Servicio de Obstetricia del HCUC, en el período comprendido entre mayo y junio de 2004, que corresponde a las semanas epidemiológicas 18 a 25 de 2004.

Al momento de consultar en Urgencia de Maternidad, las pacientes fueron evaluadas por el equipo de turno de la Maternidad. Se consideró sospecha diagnóstica de influenza a aquellas pacientes que presentaban sintomatología respiratoria o síndrome febril sin foco evidente. A las pacientes con sospecha clínica de influenza, se les realizó un test diagnóstico de detección de antígenos virales: Test Pack de detección rápida Directiger® Flu A (*Becton, Dickinson and Company, Shannon, Ireland*) en muestra de hisopado nasofaríngeo. Cuando éste resultó negativo, y la sospecha clínica fue alta, se realizó el examen de detección con método de inmunofluorescencia directa (IFD). Aquellas pacientes que presentaron gran compromiso de estado general o compromiso respiratorio fueron hospitalizadas con aislamiento respiratorio. Se solicitó exámenes de laboratorio generales (*celldyn* o hemograma, velocidad de eritrosedimentación y proteína C reactiva) y otros según cada caso. Las pacientes fueron evaluadas diariamente por el equipo de Embarazo Patológico, poniendo énfasis en el manejo sintomático y terapéutico de la enfermedad, en la evaluación de la unidad feto-placentaria, y en el control de las complicaciones generales y obstétricas. Todas las pacientes fueron evaluadas por infectólogo, y por otorrinolaringólogo cuando se requirió. Posterior al alta, las pacientes fueron controladas por el equipo de obstetricia.

RESULTADOS

Durante 2004, se hospitalizó a 45 pacientes adultos con diagnóstico de IA en el HCUC. Al Servicio de Obstetricia ingresaron seis pacientes embarazadas con diagnóstico confirmado de IA (13% del total de casos). El promedio de edad de ellas fue 28,1 años (rango: 26-32 años). Entre los antecedentes mórbidos, una de ellas presentaba síndrome de diskinesia ciliar. De las seis pacientes, 4 se encontraban en el segundo o tercer trimestre de embarazo durante la campaña de vacunación antiinfluenza y sólo una de ellas (la paciente con antecedente de diskinesia ciliar) recibió la vacunación antigripal recomendada por el Ministerio de Salud (Tabla I). Las otras 5 refirieron no haber recibido indicación de vacunación.

La edad gestacional promedio al momento de la consulta fue 28 semanas. Consultaron, en promedio 3,1 días después del inicio del cuadro clínico. El cuadro clínico se caracterizó por astenia en las 6 pacientes (100%); fiebre mayor a 38° C, mialgias, cefalea y tos en 5 (83%); congestión

Tabla I

EMBARAZADAS HOSPITALIZADAS POR INFLUENZA EN HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE. INVIERNO 2004. CARACTERÍSTICAS GENERALES

	<i>Caso 1</i>	<i>Caso 2</i>	<i>Caso 3</i>	<i>Caso 4</i>	<i>Caso 5</i>	<i>Caso 6</i>
Edad (años)	26	27	28	27	29	32
Paridad	1	0	1	1	2	1
Co-morbilidad	—	—	—	—	Diskinesia ciliar	—
EG al inicio de Campaña Vacunación (semanas)	31+0	32+6	22+4	11+2	22+5	5+0
Vacuna Anti-influenza	—	—	—	—	+	—

EG: edad gestacional.

nasal en 4 (67%); calofríos, en 3; odinofagia y disnea en 2 de ellas. Al examen pulmonar de ingreso, 3 pacientes presentaron espiración prolongada y/o sibilancias (50%) y una presentó crepitaciones (Tabla II).

La confirmación diagnóstica se realizó con tests rápidos de detección de antígenos virales en 4 pacientes (67%) y las otras dos requirieron IFD. El recuento de leucocitos promedio fue de 11.866 ± 3.741 cel/mm³, con desviación izquierda en 50% de los casos; VHS de $78,2 \pm 17,7$ mm/hora; PCR de $6,2 \pm 3,1$ mg/dl (VN < 1 mg/dl).

Se observaron complicaciones médicas en tres pacientes (50%): una dada de alta, que reingresó con neumonía (diagnóstico clínico y radiológico; los hemocultivos resultaron negativos), que fue tratada con cefalosporinas, evolucionó favorablemente y se dio de alta al quinto día. Dos pacientes presentaron rinosinusitis aguda, fueron tratadas con cefalosporinas, con buena respuesta.

No se presentaron complicaciones obstétricas durante la hospitalización. Posteriormente, una de las pacientes desarrolló diabetes gestacional y colestasia intrahepática del embarazo. Todas las pacientes evolucionaron hasta el término de la gestación. No hubo restricción de crecimiento intrauterino (Tabla III).

DISCUSIÓN

La influenza es una patología de alta incidencia en el período invernal, que puede ser responsable de complicaciones importantes en embarazadas. Entre las complicaciones respiratorias, la más frecuente es la neumonía, que fue observada en una de las pacientes de nuestra serie.

Entre las complicaciones extra-respiratorias, se describe miositis, rabdomiolisis, miocarditis, pericarditis, síndrome de Reye, mielitis transversa, síndrome Guillén Barré y encefalitis (17, 15). Existe

Tabla II

EMBARAZADAS HOSPITALIZADAS POR INFLUENZA EN HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE. INVIERNO 2004. CUADRO CLÍNICO

	<i>Caso 1</i>	<i>Caso 2</i>	<i>Caso 3</i>	<i>Caso 4</i>	<i>Caso 5</i>	<i>Caso 6</i>
Temperatura > 38°C	+	+	+	+	-	+
Calofríos	+	+	-	-	-	+
Mialgias	+	+	+	+	-	+
Astenia	+	+	+	+	+	+
Cefalea	+	+	+	+	-	+
Tos	+	+	-	+	+	+
Rinorrea	+	-	+	-	+	+
Odinofagia	+	-	+	-	-	-
Disnea	-	+	-	-	+	-
Sibilancias	+	+	-	-	+	-
Crepitaciones pulmonares	+	-	-	-	-	-
Cuadro previo hospitalización (días)	3	3	2	3	3	5

Tabla III

EMBARAZADAS HOSPITALIZADAS POR INFLUENZA EN HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE. INVIERNO 2004. COMPLICACIONES

	<i>Caso 1</i>	<i>Caso 2</i>	<i>Caso 3</i>	<i>Caso 4</i>	<i>Caso 5</i>	<i>Caso 6</i>
Complicaciones médicas	—	—	—	Rinosinusitis	Sinusitis	Neumonía
Amenaza de parto prematuro	—	—	—	—	—	—
Restricción de crecimiento intrauterino	—	—	—	—	—	desconocido

un aumento de 4 veces en el riesgo de hospitalización por condiciones cardiorrespiratorias en embarazadas cursando el segundo y tercer trimestre de embarazo, comparado con mujeres 1-6 meses postparto, tasas que son comparables con pacientes de alto riesgo por condición médica que no están embarazadas (5).

Desde el punto de vista de las complicaciones obstétricas, la asociación entre influenza y trabajo de parto prematuro es dudosa. No se ha encontrado asociación entre la infección por influenza y mayor riesgo de aborto espontáneo, mortalidad fetal o anomalías congénitas (18). Esto es compatible con nuestra experiencia en que no se observó este tipo de complicaciones.

El CDC de Estados Unidos ha incorporado a las mujeres embarazadas en el grupo de población de riesgo, con indicación de inmunización anti-influenza con virus inactivo y ha considerado que la vacunación puede ser realizada en cualquier trimestre de la gestación (15). Un estudio de más de dos mil embarazadas que fueron vacunadas no demuestra efectos adversos fetales asociados a la vacuna (15, 19). La lactancia no es contraindicación para la vacuna (15).

Durante el período epidemiológico estudiado fueron numerosas las consultas por síndrome gripal en nuestra Maternidad y la mayoría de ellas no había sido vacunada previamente. En este trabajo describimos a las seis pacientes embarazadas con diagnóstico de IA que requirieron hospitalización (13% del total de hospitalizados por esta causa). Cinco de ellas eran previamente sanas. En 2002, en cambio, sólo se hospitalizaron tres embarazadas, dos de las cuales presentaban morbilidad predisponente (valvulopatía mitro-aórtica e insuficiencia renal) (13).

Cinco de las seis pacientes tenían más de 12 semanas de gestación durante el período de vacunación, es decir, eran susceptibles de vacunarse; sin embargo, sólo una de ellas (20%) recibió la vacuna (la paciente con diskinesia ciliar). Esta

paciente la solicitó a su obstetra, las demás refirieron no haber recibido indicación de vacunación.

La confirmación con test rápidos en el Servicio de Urgencia frente al síndrome febril en embarazadas es de utilidad, pues permite tomar medidas terapéuticas y epidemiológicas (4). Evita además un número importante de hospitalizaciones. La sensibilidad descrita para el test rápido Directigen FluA® es 67 a 96% con una especificidad de 88 a 97% y para inmunofluorescencia, la sensibilidad y especificidad es sobre 90% (20, 21). Existen otros métodos como serologías, reacción de polimerasa en cadena, y cultivo viral, pero resultan lentos o costosos (20, 22).

El cuadro clínico fue similar al de personas no embarazadas, con astenia, fiebre, cefalea y mialgias como síntomas principales. No presentaban leucocitosis importante y el 50% de las pacientes presentaba desviación a izquierda. La proteína C reactiva se elevó en forma discreta. La mitad de las pacientes presentó complicaciones asociadas al cuadro basal: neumonía y rinosinusitis.

Debido al mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo, las mujeres que estarán embarazadas durante la época epidémica de influenza deben recibir la vacuna anti-influenza y, más aún, si son portadoras de comorbilidad. Se ha establecido que por cada mil embarazadas vacunadas, se evitaría 1 a 2 hospitalizaciones (6, 13). Se debe recordar que la eficacia de las vacunas parenterales con virus inactivado es de 68% (23).

Resulta fundamental la vigilancia en la comunidad y la detección de casos entre las pacientes que consultan al Servicio de Urgencia, para su oportuno aislamiento. Otras recomendaciones para disminuir el impacto de la influenza son el lavado de manos, la restricción de visitas de familiares y el programa de vacunación del personal de salud.

Finalmente, en relación a terapia, en el manejo de la IA se ha utilizado amantadina, rimantadina, zanamivir y oseltamivir, que reducirían la duración

y las complicaciones de la enfermedad. Se ha demostrado teratogenicidad y embriotoxicidad de amantadina y rimantadina, al ser administradas en animales a altas dosis (24, 25). En humanos, se ha reportado dos casos de uso de amantadina en influenza severa durante el tercer trimestre de embarazo (26, 27, 28). Debido a la falta de estudios que demuestren seguridad y eficacia durante el embarazo, se consideran categoría C (29) y se sugiere su uso sólo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial para el embrión o feto (24, 25, 30, 31).

Este artículo descriptivo pretende sensibilizar a la comunidad de obstetras en relación a la indicación de vacuna anti-influenza a las embarazadas. Una medida simple que puede tener un gran impacto epidemiológico a nivel nacional.

BIBLIOGRAFÍA

- Nicholson KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect* 1992; 7(1):26-7.
- Bridges CB, Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA. Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52(RR-8): 1-34; quiz CE1-4.
- Rabagliati R, Benítez G, Fernández A, Gaete G, Guzmán A, García P, Ferrés M, Pérez C, Labarca J. Reconocimiento de Influenza-A como etiología de síndrome febril e insuficiencia respiratoria en adultos hospitalizados durante brote en la comunidad. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 317-24.
- Jofré M, Perret P, Dabanch P *et al.* Influenza: reemergencia de una antigua enfermedad y el potencial riesgo de una nueva pandemia. *Rev Chil Infectol* 2005, 22(1): 75-88.
- Harris JW. Influenza occurring in pregnant women: a statistical study of thirteen hundred and fifty cases. *JAMA* 1919; 72: 978-80.
- 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: 1094-02.
- Freeman DW, Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959; 78: 1172-5.
- Shahab SZ, Glezen WP. Influenza virus. In: Gonik B (ed) *Viral diseases in pregnancy*. New York, NY: Springer-Verlag, 1994: 215-23.
- Schoenbaum SC, Weinstein L. Respiratory infection in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1979; 22: 293-300.
- Kirshon B, Faro S, Zurawin RK, Samo TC, Carpenter RJ. Favorable outcome after treatment with amantadine and ribavirin in a pregnancy complicated by influenza pneumonia: a case report. *J Reprod Med* 1988; 33:399-01.
- Kort BA, Cefalo RC, Baker VV. Fatal influenza A pneumonia in pregnancy. *Am J Perinatol* 1986; 3: 179-82.
- Irving WL, James DK, Stephenson T *et al.* Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 1282-9.
- Rabagliati R, Gaete P, Pérez C, Labarca J. Influenza y embarazo. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 393-5.
- Prevention and control of influenza recommendations of the Advisory Committee of Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1995; 44 (RR-3): 1-22.
- Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2004; 53(RR-6):1-40.
- Jofré L, Perret C, Dabanch J *et al.* Influenza: reemergencia de una antigua enfermedad y el potencial riesgo de una nueva pandemia. *Rev Chil Infectol* 2005, 22(1): 75-88.
- Subbarao K. Influenza viruses. Long S, Pickering L, Prober C (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 2nd ed. 2003 Churchill Livingstone, Philadelphia: p 1159- 66.
- Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, Mitchel EF Jr, Snowden MS, Wood LB, Dittus RS, Griffin MR. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(6): 1705-12.
- Heinonen OP, Shapiro S, Monson RR, Hartz SC, Rosenberg L, Slone D. Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy. *Int J Epidemiol* 1973; 2: 229-35.
- Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1166-9.
- Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3243-7.
- Orenstein WA, Bernier RH, Hinman AR. Assessing vaccine efficacy in the field: further observations. *Epidemiol Rev* 1988; 10:212-41.
- Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD001269.
- Forest Pharmaceuticals. Flumadine® syrup (rimantadine hydrochloride syrup) [Package insert]. St. Louis, MO: Forest Pharmaceuticals, 2001.

25. Endo Pharmaceuticals Inc. Symmetrel [Package insert]. Dayton, NJ: Endo Pharmaceuticals, Inc., 2000.
 26. Kirshon B, Faro S, Zurawin RK, Samo TC, Carpenter RJ. Favorable outcome after treatment with amantadine and ribavirin in a pregnancy complicated by influenza pneumonia: a case report. *J Reprod Med* 1988; 33: 399-01.
 27. Kort BA, Cefalo RC, Baker VV. Fatal influenza A pneumonia in pregnancy. *Am J Perinatol* 1986; 3: 179-82.
 28. ACOG. Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion N° 305, November 2004. Influenza vaccination and treatment during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104(5 Pt 1): 1125-6.
 29. Rosa F. Amantadine pregnancy experience. *Reprod Toxicol* 1994; 8(6): 531.
 30. Glaxo Wellcome, Inc. Relenza® (zanamivir for inhalation) [Product information]. Research Triangle Park, NC: Glaxo Wellcome, Inc., 2001.
 31. Roche Laboratories Inc. Tamiflu® (oseltamivir phosphate) capsules [Product information]. Nutley, NJ: Roche Laboratories, Inc, 2000.
-