

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**“PREVALENCIA DE RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS ASOCIADOS EN  
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE VIRUS DE INFLUENZA DURANTE EL  
EMBARAZO COMPRENDIDO EN LOS PERIODOS DE FEBRERO 2017 A  
FEBRERO 2020 EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. JOSE E. GONZALEZ”**

**POR**

**DRA CRISTINA GARZA HERNÁNDEZ.**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.**

**FEBRERO, 2021**

**“PREVALENCIA DE RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS  
ASOCIADOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE VIRUS DE  
INFLUENZA DURANTE EL EMBARAZO COMPRENDIDO EN LOS  
PERIODOS DE FEBRERO 2017 A FEBRERO 2020 EN EL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO DR. JOSE E. GONZALEZ”**

**Aprobación de la tesis:**

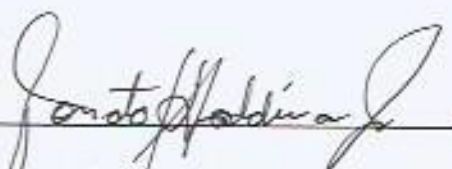


---

Dr. Juan Antonio Soria López

Director de la tesis

Profesor adscrito del Departamento de Ginecología y Obstetricia



---

Dr. med. Dorlato Saldivar Rodriguez

Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia



---

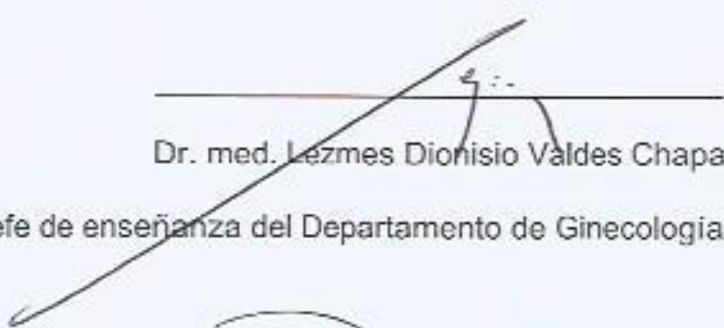
Dr. med. Abel Guzmán López

Jefe del Servicio de Obstetricia




Dra. Sci. Geraldina Guerrero González

Coordinadora de Investigación  
Departamento de Ginecología y Obstetricia



Dr. med. Lezmes Dionisio Valdes Chapa

Jefe de enseñanza del Departamento de Ginecología y Obstetricia



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

---

Quiero agradecer a la Universidad Autónoma de Nuevo León y al Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” por la formación profesional recibida.

Al Departamento de Ginecología y Obstetricia, por las facilidades, recursos humanos, materiales y el acceso a la información.

A mi asesor, Dr. Juan Antonio Soria López por conducirme en los principios éticos y científicos para generar esta investigación.

A mis maestros y compañeros, quienes contribuyeron a mi formación integral como especialista.

Agradezco así mismo a mis padres, abuelos, hermanos y amigos quienes me apoyaron incondicionalmente a través de todos estos años.

A la sociedad neolonesa y a todas y cada una de las pacientes que contribuyeron día a día de forma directa a mi desarrollo como médico, como especialista y como ser humano.

*Dedico esta tesis a Dios, mis padres Oscar y Orfa, mis hermanos Ana y Oscar, mis abuelos Raquel, Santana, Hugo y Carmen por todo su trabajo, amor, paciencia, sabiduría y enseñarme a volar y soñar alto.*

## TABLA DE CONTENIDO

---

<b>CONTENIDO</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>CAPÍTULO 1</b>	
RESUMEN .....	10
<b>CAPÍTULO 2</b>	
ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO .....	12
<b>CAPÍTULO 3</b>	
HIPÓTESIS.....	41
<b>CAPÍTULO 4</b>	
OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN.....	42
<b>CAPÍTULO 5</b>	
MATERIAL Y MÉTODOS.....	43
<b>CAPÍTULO 6</b>	
RESULTADOS .....	48
<b>CAPÍTULO 7</b>	
DISCUSIÓN .....	53
<b>CAPÍTULO 8</b>	
CONCLUSIONES .....	59

<b>CAPÍTULO 9</b>	
ANEXOS .....	60
<b>CAPÍTULO 10</b>	
REFERENCIAS .....	61
<b>CAPÍTULO 11</b>	
RESUMÉN AUTOBIOGRAFICO.....	66

## Índice de tablas

Tabla 1. Relación de edad gestacional y detección del virus de la influenza.....	50
Tabla 2. Resultados fetales.....	51

## Lista de Abreviaturas

AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
APGAR	Appearance, Pulse, Grimace, Activity, and Respiration
ARN	Ácido ribonucléico
CDC	Centers for Disease Control
CO <sub>2</sub>	Dióxido de Carbono
DGE	Dirección General de Epidemiología
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
g.	Gramos
HA	Hemaglutinina
IMC	Índice de Masa Corporal
InDRE	Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos
L	Litros
LAIV	Live attenuated influenza vaccine
mL	Mililitro
mmHG	Milímetros de mercurio
NA	Neuraminidasa
NOM	Norma Oficial Mexicana



OMS	Organización Mundial de la Salud
PEG	Pequeño edad gestacional
RCIU	Restricción del crecimiento intrauterino
SDG	Semanas de gestación
S-A	Silverman-Andersen
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SINAVE	Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica
SISVEFLU	Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
VIH	Virus Inmunodeficiencia Humana
vs.	Versus

# CAPITULO I

## RESUMEN

**Introducción.** La influenza puede provocar problemas graves de salud en la mujer embarazada, aunque su estado de salud sea bueno en sentido general ya que los cambios fisiológicos del embarazo la hacen más propensa a enfermarse gravemente por este virus. Las comorbilidades graves durante este periodo también pueden ser peligrosas para el feto en gestación, ya que aumentan la probabilidad de presentar situaciones de riesgo para éste. Por ello, se considera importante conocer la prevalencia de esta patología en los resultados perinatales. **Objetivo.** Determinar la prevalencia y resultados perinatales adversos asociados en pacientes con diagnóstico de virus de influenza en el Hospital Universitario Dr. José E. González en los últimos tres años. **Material y métodos.** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo, en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de febrero del 2017 a febrero del 2020, donde hubo un total de 27 909 nacidos vivos, 79 pacientes con diagnóstico de influenza durante el embarazo, se obtuvo información de 31 pacientes que cursaron un diagnóstico de influenza durante el embarazo. Se realizó un análisis estadístico de las variables a estudiar. **Resultados.** La prevalencia de los resultados perinatales adversos asociados en pacientes con diagnóstico

de virus de influenza durante el embarazo en nuestra población es 0.003%. La prevalencia de pacientes con diagnóstico de virus de influenza durante el embarazo es menor (0.28%) en comparación a lo reportado a nivel nacional que va de 3.57 a 1.05%. **Conclusiones.** La prevalencia de pacientes con diagnóstico de virus de influenza durante el embarazo es menor en comparación a lo reportado a nivel nacional. Solo se registró una complicación perinatal no significativa para considerarse como resultado perinatal adverso de la influenza en el embarazo. Es importante el adecuado llenado de expedientes para una futura realización de más estudios donde se pueda incluir más número de pacientes.

**Palabras clave:** Embarazo / Prevalencia / Virus Influenza / Resultados perinatales.

## **CAPITULO II**

### **ANTECEDENTES**

La influenza es una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. La tasa de ataque anual registrada en todo el mundo es del 5 al 10% en los adultos y del 20 al 30% en los niños. Estos brotes anuales causan entre 3 a 5 millones de casos de enfermedad grave con un porcentaje de mortalidad aproximada entre el 5 y 10% de los casos.

En México desde 1955 el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) realiza aislamientos de virus de influenza y desde 1994 la influenza es un padecimiento sujeto a vigilancia epidemiológica y notificación obligatoria e inmediata de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-017SSA2-2012 Para la vigilancia epidemiológica, y forma parte del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE).

La estrategia de vigilancia centinela de esta enfermedad se basa en el modelo recomendado por la OMS y es análogo al utilizado por los Centers for Disease Control and Prevention de los Estados Unidos y por la Public Health Agency of Canada.<sup>1</sup>

En un estudio realizado en México por Lorenzo y colaboradores reportan la prevalencia de influenza en mujeres embarazadas de 3.57% en el 2014. La influenza puede provocar problemas graves de salud en

la mujer embarazada, aunque su estado de salud sea bueno en sentido general ya que los cambios fisiológicos del embarazo la hacen más propensa a enfermarse gravemente por este virus. Las comorbilidades graves durante este periodo también pueden ser peligrosas para el feto en gestación, ya que aumentan la probabilidad de presentar situaciones de riesgo para éste, como trabajo de parto pretermino y parto prematuro. Por ello, se considera importante conocer la prevalencia de esta patología en los resultados perinatales.<sup>2</sup>

## **Marco Teórico**

La influenza constituye la causa más frecuente de enfermedad respiratoria aguda que requiere atención médica, ya que afecta a todos los grupos de edad y puede ocurrir en cualquier individuo. Su infección no sólo causa una enfermedad primaria, también puede conducir a complicaciones médicas secundarias graves, como neumonía viral, neumonía bacteriana secundaria y el empeoramiento de condiciones médicas subyacentes.<sup>3</sup>

La influenza es una enfermedad respiratoria altamente infecciosa que supone grandes riesgos a la salud siendo causa de un incremento de la morbilidad y mortalidad. Se estima que las epidemias anuales de esta enfermedad son responsables de entre 250,00 a 500,00 muertes a nivel mundial. Aunado a esta información, las epidemias causan un promedio de 31.4 millones de visitas clínicas, 3.1 millones de días de

hospitalización y más de 610,000 años de vida perdidos en tan solo los Estados Unidos representando un costo anual de atención estimado en aproximadamente 87.1 billones de dólares.<sup>4</sup>

Los virus de influenza continúan siendo hoy en día una amenaza a la salud a nivel global. Estos son virus de ARN de sentido negativo que pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae*. Se conocen cuatro tipos de virus de influenza (A, B, C y D) pero solo los tipos A y B son causantes de epidemias en humanos. El virus tipo A se divide en diversos subtipos en base a la expresión de dos glicoproteínas de membrana: hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA).<sup>5</sup> Por lo menos 16 tipos diferentes de glicoproteínas HA (H1-H16) y 9 serotipos diferentes de NA (N1-N9) han sido identificados, permitiendo potencialmente la existencia de múltiples variables víricas. Las cepas de influenza son identificadas por el serotipo de estas dos proteínas, generando la designación H y N (p.e. H1N1 o H3N2). Estas proteínas de superficie, nombradas por su habilidad para producir aglutinación de los glóbulos rojos y la eliminación enzimática del ácido neuramínico respectivamente, son críticas para la entrada y salida del virus de las células epiteliales encontradas en el tracto respiratorio humano. También son los blancos primarios para la respuesta inmune del huésped a la infección viral.<sup>6</sup>

El ciclo de vida del virus de la influenza descrito en breve consiste en lo siguiente: la HA media la unión a receptores extracelulares facilitando la fusión del virus a la membrana celular del epitelio respiratorio del huésped por endocitosis mediada a través de receptor. La replicación

y transcripción del ARN viral es dirigida por tres polimerasas, PB2, PB1 y PA, así como por la nucleoproteína NP. Los complejos virales de ribonucleoproteínas son ensamblados en viriones en la membrana plasmática del huésped. Finalmente, la proteína NA actúa en los residuos de ácido siálico en la superficie de las células hospederas para liberar directamente la nueva progenie viral sintetizada.<sup>6</sup>

Este virus ha demostrado infectividad en una gran variedad de especies, incluyendo humanos, aves, cerdos, caballos, visones, gatos y perros. Las corrientes de agua son el reservorio natural de los virus de influenza tipo A. Una vez que el virus cruza la barrea a humanos, la transmisión viral ocurre a través de diversos mecanismos. La replicación viral produce títulos altos en las secreciones respiratorias, promoviendo la transmisión persona a persona por medio de gotitas generadas al toser y estornudar. Además de la transmisión en gotitas, está también es posible vía métodos de contacto, ya sea contacto directo entre un individuo infectado y un huésped susceptible o vía transferencia pasiva del virus a un huésped vulnerable a través de un objeto intermediario (p.e. manos contaminadas u objetos inanimados en el medio ambiente del individuo infectado).<sup>6</sup>

La patogénesis que sigue a la infección por un virus de tipo A ocurre en dos fases. La primera dura entre 1 y 3 días y determina el pico de titulación viral así como la cantidad de inflamación asociada a esta. Dependiendo de dos parámetros, la segunda fase puede llevar al control del virus o resulta en enfermedad severa asociada con síndrome de

dificultad respiratoria aguda y muerte. El curso clínico y severidad de los resultados de la patogénesis de la infección por influenza son determinados tanto por factores virales, como por factores del huésped. La inmunidad celular T y B en contra de la infección por el virus de influenza tipo A es un factor primordial en la protección de la infección y enfermedad. Sin embargo, otros factores como la edad, sexo, microbioma y variación genética, también modulan la historia natural de la enfermedad y los resultados de la misma.<sup>5</sup>

La influenza es bien conocida por su tendencia a sufrir naturalmente mutaciones. Estas alteraciones víricas producen características antigénicas diferentes que son las responsables de la necesidad de modificar los compuestos que forman la vacuna anualmente. Dichas diferencias antigénicas también son culpables de las pandemias ocasionales. En base a lo anterior es de suma importancia resaltar dos conceptos para el fácil entendimiento del virus: deriva antigénica y giro o cambio antigénico. La deriva antigénica es el proceso más común, consiste en alteraciones antigénicas lentas y modestas que producen estructuras antigénicas que son lo suficientemente diferentes a las anteriores para así evadir la memoria inmune; lo anterior hace necesario nuevas formulaciones de vacunas y ocurre en todos los subtipos de virus de influenza siendo responsable de las epidemias anuales. El giro o cambio antigénico es menos frecuente y ocurre cuando dos o más cadenas diferentes de influenza se combinan produciendo una nueva estructura antigénica, misma que carece de reconocimiento en la



población a la que afecta provocando grandes tasas de infección y contagio. Aunque infrecuente, es responsable de las pandemias ocasionales, tales como la más reciente del H1N1 en 2009.<sup>7</sup>

El virus de influenza se propaga rápidamente en todo el mundo mediante brotes estacionales que se repiten anualmente durante el otoño y el invierno en las regiones templadas. En el hemisferio norte, el inicio y la duración de la temporada de influenza pueden variar año con año, y aunque regularmente alcanza su pico máximo entre los meses de enero y febrero, puede iniciarse desde finales de septiembre o principios de octubre y extenderse incluso hasta mayo; esta periodicidad se invierte en el hemisferio sur correspondiendo a los meses invernales locales de mayo a octubre. En México se presenta comunmente en los meses de otoño e invierno.<sup>7-8</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la influenza estacional como una infección vírica aguda causada por un virus gripal. Esta se transmite fácilmente de una persona a otra, puede afectar a cualquier persona de cualquier edad, siendo un problema grave de salud pública que puede ser causa de enfermedad grave y muerte en poblaciones de alto riesgo, teniendo repercusiones económicas importantes debido a la reducción de la productividad laboral.<sup>3</sup>

Con cada epidemia anual alrededor del 10 al 20% de la población general resultada infectada, infección que depende del tipo y subtipo viral específico además del estado de inmunidad de cada individuo en particular.<sup>7</sup>

La influenza es una enfermedad que abarca signos y síntomas a nivel de nariz, garganta y pulmones. Posterior al periodo de incubación los síntomas usualmente se presentarán de manera aguda incluyendo fiebre, escalofríos, cefalea, disfagia, tos no productiva, así como sintomatología constitucional (mialgias, astenia y malestar general).<sup>6-7</sup> La severidad de esta puede variar desde una forma leve hasta una enfermedad fatal incluyendo complicaciones como neumonía, deshidratación y empeoramiento de otras condiciones médicas, tales como enfermedades pulmonares y cardíacas, asma y diabetes.<sup>9</sup>

La mayoría de las personas que contraen influenza padecen una enfermedad leve y autolimitada que durará aproximadamente de 3 a 8 días, no requerirán atención médica o fármacos antivirales, recuperándose en menos de dos semanas. Algunas personas, sin embargo, tienen la predisposición a padecer complicaciones de esta enfermedad pudiendo resultar en hospitalización y muerte.<sup>9</sup> La complicación más severa de la enfermedad por influenza es la neumonía, sin importar si es viral o secundaria a bacterias. Patógenos bacterianos comunes asociados con neumonía superimpuesta son el *Staphylococcus aureus* (incluyendo SAMR) y *Streptococcus pneumoniae*, que ocasionalmente llevan a la formación de empiema. Ejemplos de complicaciones de influenza son la bronquitis, infección de los senos paranasales y oído. Otras complicaciones raras y no respiratorias incluyen encefalitis, pericarditis, miositis y síndrome de Guillain-Barre. La influenza también puede empeorar enfermedades crónicas.<sup>7-10</sup>

Los hallazgos radiográficos en caso de neumonía pueden no corresponder con el grado de compromiso respiratorio o la clínica referida y notada en el paciente. Clásicamente la neumonía viral se caracteriza por infiltrados intersticiales difusos, bilaterales y en parches; en contraste con los infiltrados típicamente localizados de las neumonías bacterianas. La falla respiratoria y el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda pueden acontecer siendo respuesta a la liberación de citocinas, productos del sistema inmune expresados por la infección vírica. Lo anterior ocurrió especialmente durante la última pandemia sufrida por la humanidad.<sup>7</sup>

Se consideran grupos de alto riesgo para padecer complicaciones derivadas de influenza los siguientes:

- Asma
- Problemas neurológicos y del neurodesarrollo
- Trastornos sanguíneos (como enfermedad de células falciformes)
- Enfermedades pulmonares crónicas (como EPOC y fibrosis quística)
- Enfermedades endócrinas (como diabetes mellitus)
- Enfermedades cardíacas (tales como cardiopatías congénitas, falla cardíaca congestiva y enfermedad arterial coronaria)
- Trastornos renales
- Enfermedades hepáticas
- Trastornos metabólicos (enfermedades metabólicas hereditarias y enfermedades mitocondriales)

- Personas obesas con un índice de masa corporal (IMC) de 40 o más
- Personas menores de 19 años en tratamiento prolongado a base de aspirina o fármacos que contienen salicilatos
- Individuos con un sistema inmune debilitado debido a alguna patología (tales como HIV o SIDA, algunos tipos de cáncer como leucemia) o medicamentos (aquellos que reciben quimioterapia o radiación contra cáncer o pacientes con condiciones crónicas que requieren corticoesteroides de uso prolongado u otros fármacos que deprimen el sistema inmune)

Otros grupos poblacionales con alto riesgo de padecer influenza son los adultos mayores de 65 años, niños menores de 2 años de edad, mujeres embarazadas y mujeres dentro de hasta 2 semanas posteriores al término de su embarazo, indios americanos y nativos de Alaska, personas que viven en asilos o instalaciones para el cuidado de la salud.<sup>10</sup>

Al ser una enfermedad respiratoria contagiosa que se propaga fácilmente, puede extenderse con rapidez en escuelas, residencias comunitarias (asilos, internados), lugares de trabajo y ciudades. La enfermedad es causa de hospitalización y muerte, sobre todo en los grupos de alto riesgo (niños muy pequeños, ancianos y enfermos crónicos). En nuestro país se ha identificado que los grupos poblacionales con mayor riesgo de presentar manifestaciones graves de

esta enfermedad son los niños menores de 1 año, las personas mayores de 60 años, las mujeres embarazadas y los adultos jóvenes con comorbilidades como diabetes, obesidad, cardiopatías, cáncer, asma o insuficiencia renal.<sup>8</sup>

En México la vigilancia epidemiológica de la influenza está a cargo de la Secretaría de Salud a través de un sistema centinela que se denomina Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza (SISVEFLU), éste forma parte de Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) y es coordinado por la Dirección General de Epidemiología (DGE).<sup>3</sup>

De acuerdo a la información indexada en el SISVEFLU, ha sido posible observar que del 2010 a 2016 las temporadas de influenza han registrado un comportamiento bianual, en el cual un subtipo viral predominó sobre otros, siendo por ejemplo en la temporada 2010-2011 el subtipo viral predominante en territorio nacional el A (H3N2), mientras que en la temporada 2015-2016 el subtipo viral predominante fue A (H1N1). En base a esta información se observa que en las temporadas de influenza con predominio del subtipo viral A (H1N1) pdm09 hay un mayor registro de casos confirmados de influenza y se observan incrementos en el número de defunciones respecto a las temporadas en las que existe un predominio viral de otro subtipo. Con base a lo anterior se esperó que para la temporada 2017-2018 el predominio fuese del subtipo viral A (H1N1) pmpd0.<sup>8</sup>

El diagnóstico de influenza se realiza comúnmente de forma empírica y presuntamente en hallazgos clínicos. Diversas pruebas se encuentran

disponibles para incrementar potencialmente la precisión del diagnóstico clínico. Las pruebas rápidas de influenza comercialmente disponible son ampliamente usadas dada su naturaleza de mínima invasión (hisopo nasal vs. hisopo nasofaríngeo) y rápido tiempo de interpretación (generalmente  $\leq 1$  hora). Sin embargo, ambas poseen baja sensibilidad (40% a 60%) y a pesar de su alta especificidad (75% a 85%), esto limita su utilidad clínica cuando se usan como prueba de tamizaje para descartar la infección. Pruebas altamente sensibles que usan amplificación de ácidos nucleicos se han convertido en las pruebas estándares para el diagnóstico de influenza y son recomendadas cuando se encuentran disponibles.<sup>7</sup>

Diversos estudios han demostrado que las mujeres embarazadas, al compararse con mujeres no gestantes del mismo grupo de edad o con la población en general, muestran un riesgo aumentado para sufrir hospitalizaciones, ingresos a unidad de cuidados intensivos, muerte y otro tipo de complicaciones; todas derivadas de padecer influenza.<sup>11</sup> En un estudio realizado en México la incidencia reportada de contraer influenza durante el embarazo es 1.6 por cada 1000 mujeres embarazadas.<sup>12</sup>

La morbilidad y mortalidad causados por influenza durante el embarazo fueron reportados por primera vez a partir de la pandemia de 1918 durante la cual el 50% de las mujeres embarazadas afectas desarrollaron neumonía y el 27% de estas falleció. Estos hallazgos fueron validados durante la pandemia de A (H1N1) de 2009 en donde se

encontró que el embarazo representó un factor de riesgo para padecer una enfermedad más severa, ser hospitalizado y fallecer en comparación con la población en general.<sup>12</sup>

La información extraída de las pandemias previas (la cual incluye las pandemias de 1918, 1957 y 2009) sugiere que las mujeres embarazadas poseen mayores tasas de morbilidad y mortalidad. En un reporte de la pandemia H1N1 de 1918 (n = 1350) la mitad de las pacientes embarazadas presentaron complicaciones que llevaron al deceso de casi la mitad de estas. El embarazo también fue identificado como un factor de riesgo para enfermedad severa durante la pandemia H2N2 de 1957-1958, siendo responsable de casi el 20% de las muertes durante el embarazo debido a influenza.

Más recientemente, la pandemia de A H1N1 de 2009 mostró evidencia de que las mujeres embarazadas se encuentran en alto riesgo de padecer complicaciones por influenza severa. El riesgo más elevado para complicaciones severas aparenta ser el segundo y especialmente el tercer trimestre de embarazo, aunque las admisiones a la unidad de cuidados intensivos y muertes ocurren en los tres trimestres.<sup>13</sup>

Estudios contemporáneos indican que la influenza durante el embarazo incrementa el riesgo de efectos adversos del mismo, tales como el aumento de la tasa de mortalidad perinatal. Lo anterior debido a un aumento en la tasa de óbitos. De igual manera el parto pretérmino se ha reportado como una complicación común, siendo sus factores de

riesgo la infección en el tercer trimestre, admisión a la unidad de cuidados intensivos, así como, la presencia de neumonía.<sup>13</sup>

En base a información reportada al CDC acerca de la pandemia de H1N1 de 2009, las pacientes con enfermedad severa (definida como aquellas admitidas a la unidad de cuidados intensivos o quienes fallecieron) mostraron un aumento en el riesgo de resultados neonatales adversos. Dentro de estos resultados adversos se encontró el nacimiento pretérmino, la admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatales y test de APGAR  $\leq$  a 6 puntos a los 5 minutos.<sup>13</sup>

Muchos estudios han demostrado el incremento en el riesgo de mortalidad y severidad de la infección causada por el virus de influenza (hospitalización y admisión a la unidad de cuidados intensivos) entre las mujeres embarazadas durante las pandemias ocurridas en el siglo 20. Además, se ha reportado en los periodos inter-pandémicos, que aquellas embarazadas con por lo menos una condición adversa en su estado de salud, poseen también un riesgo aumentado para tener una mayor mortalidad y severidad causados por influenza a comparación de mujeres embarazadas sanas.<sup>14</sup>

La causa del aumento de la susceptibilidad a la infección por el virus de influenza durante el embarazo es provocada por la reducción en la respuesta inmune, particularmente durante el tercer trimestre.<sup>14</sup>

El mecanismo fisiopatológico que demarca el incremento del riesgo de padecer influenza en mujeres embarazadas y sus fetos aunque es poco claro puede tener relación con el incremento de la exposición al



virus debido al mayor contacto de las mujeres con niños (quienes tienen tasas elevadas de infección y altos niveles de contagio) así como la renuencia a tratar a este grupo poblacional con medicamentos categoría C; ambas observaciones pudiendo ser clave del incremento en la incidencia y severidad de la enfermedad.<sup>15</sup>

Las mujeres embarazadas se encuentran dentro del grupo de alto riesgo para ser susceptibles a las infecciones virales de influenza estacional o pandémica con un incremento en la incidencia de complicaciones como preeclampsia, neumonía y falla cardíaca durante los tres trimestres de gestación resultando en altas tasas de hospitalización y mortalidad.<sup>16</sup>

Tanto los virus estacionales como pandémicos tienen un impacto sustancial en el desarrollo del feto. La infección a finales del segundo o tercer trimestre del embarazo se asocia con el aumento significativo de pérdidas de la gestación incluyendo, óbitos y enfermedades neonatales tempranas y muerte. Diversos estudios han indicado que los infantes nacidos de madres infectadas por el virus de influenza poseen un riesgo incrementado de desarrollar problemas de salud en su vida futura variando desde enfermedades inmunes crónicas hasta esquizofrenia.<sup>16</sup>

Aunque los mecanismos que predisponen a las mujeres embarazadas y a sus fetos a un aumento en las tasas de complicaciones relacionadas con la severidad de la infección por el virus de influenza no se encuentran completamente elucidados, está generalmente aceptado que la tolerancia feto-placentaria desarrollada durante el embarazo para

apoyar la vida de un feto semi-alogénico es un contribuyente para resultados adversos. Los procesos inmunológicos dinámicos que acontecen a través del embarazo son regulados por hormonas gestacionales, de las cuales sus receptores se encuentran en la mayoría de las células inmunes. Investigadores han demostrado un cambio de la respuesta celular tipo Th1 hacia un tipo Th2 humoral mejorado durante el embarazo, sugiriendo un papel protector para el desarrollo del feto, aunque dichas alteraciones pueden predisponer a un incremento en la susceptibilidad a infecciones por virus respiratorios tales como influenza. La inflamación juega un papel importante en la patogénesis a nivel tisular y se encuentra acentuada durante los últimos dos trimestres del embarazo debido a cambios en los niveles de citocinas que regulan la tolerancia feto-placentaria, esto suprime algunas citocinas (p.e. IFN- $\gamma$  y VEGF), mientras que se elevan los niveles de otras (p.e. TNF- $\alpha$  y G-CSF).<sup>16</sup>

La causa precisa por la cual ocurre ruptura prematura de membranas y parto pretérmino después de la infección por el virus de influenza durante el embarazo aún no ha sido completamente comprendida pero gracias al empleo de modelos animales (ratones) se ha confirmado que la infección viral altera el ambiente molecular que brinda apoyo al feto en desarrollo con afecciones a la salud del recién nacido.<sup>16</sup>

Aunque el mecanismo exacto por el cual la infección por el virus de influenza puede causar resultados prenatales y neonatales adversos

es desconocido, puede que involucre una respuesta inmune citotóxica proinflamatoria que resulta en: (i) fiebre materna e inflamación con activación de citocinas y producción de quimiocinas a nivel de la interfase materno-fetal, lo cual tiene el potencial de estar involucrado fisiopatológicamente el parto pretérmino y otros efectos adversos prenatales; (ii) cambios patológicos en la placenta y; (iii) compromiso del corazón fetal y líquido cerebroespinal, los cuales pueden causar efectos adversos.<sup>17</sup>

El embarazo se asocia con adaptaciones fisiológicas en virtualmente cada órgano y sistema. Los cambios fisiológicos en los perfiles respiratorio, cardiovascular e inmunológico durante la gestación y el periodo postparto pueden alterar la respuesta a la infección por influenza confiriendo un aumento en el riesgo de padecer secuelas severas a la infección.

Las adaptaciones pulmonares durante el estado grávido pueden reducir la capacidad de compensación a enfermedades respiratorias durante el embarazo. La pared torácica se expande y el diafragma se eleva para permitir la acomodación del creciente útero grávido. La capacidad pulmonar total se ve reducida en aproximadamente 5% y la capacidad funcional residual disminuye en 20%. El volumen tidal incrementa 30-40% (de ~500 a ~700 mL por respiración) sin cambios en la frecuencia respiratoria, produciendo un aumento en la ventilación minuto (de ~7.5 a 10.5 L/min). En resumen, estos cambios producen una reducción relativa en la presión parcial de CO<sub>2</sub> en sangre, de 40 mmHg

en el estado no grávido a 28-32 mmHg en la mujer embarazada, estableciendo un gradiente de CO<sub>2</sub> entre el feto y la madre que promueve la difusión de CO<sub>2</sub> fetal para eliminación materna. Los riñones compensan la alcalosis respiratoria resultante al excretar bicarbonato para así mantener el pH arterial normal. El consumo de oxígeno materno incrementa 20-40% por arriba de los niveles no grávidos para cumplir el incremento de la demanda de la unidad feto-placentaria y los órganos maternos. Las pérdidas en la reserva pulmonar relacionadas con el embarazo y los cambios en los parámetros de gases arteriales son importantes en la toma de decisiones en la paciente críticamente enferma, particularmente con respecto a la intubación. La pérdida de la capacidad ventilatoria relacionada con neumonía es menos tolerable durante el embarazo. La mujer embarazada puede ser más vulnerable a apnea, con un inicio más rápido de hipoxia, hipercapnia y acidosis respiratoria con necesidad de intubación. El riesgo de aspiración no es insignificante. Adicionalmente, el perpetuar un apropiado gradiente de CO<sub>2</sub> para facilitar el bienestar fetal es una consideración importante durante el manejo de la enfermedad pulmonar severa durante el embarazo.<sup>6</sup>

A pesar de la considerable evolución de conocimientos durante la última mitad del siglo, los efectos en el feto y el neonato de la infección por el virus de influenza durante el embarazo son pobremente entendidos. Tanto la viremia como el paso transplacentario del virus aparentan ser raros. Sin embargo, los efectos fetales pueden observarse,

aún en ausencia de infección fetal directa, ya sea debido a efecto viral directo o secundario a inflamación materna. Respecto a los posibles efectos teratogénicos, existe poca información de estudios en animales o en humanos que sugiera un posible vínculo entre la hipertermia materna y defectos congénitos, especialmente defectos del tubo neural. Adicionalmente, estudios observacionales realizados en múltiples países durante la segunda mitad del siglo 20 sugieren que la infección materna puede predisponer secuelas neurológicas a largo plazo tales como esquizofrenia en los recién nacidos expuestos in útero.

Adicionalmente al riesgo referente del feto, la infección materna por influenza aparenta estar asociada con resultados obstétricos adversos. Lo anterior tomado en base a información recaba durante las pandemias acontecidas en el siglo pasado además de información reportada de las epidemias estacionales. Los resultados fetales y neonatales parecen ser secundarios a efectos de la infección materna, más que a un riesgo por infección directa en el feto en desarrollo. Las altas tasas de parto pretérmino observadas en las madres infectadas, primariamente aquellas con enfermedad severa (aquellas que desarrollaron neumonía) se asocian con infantes pequeños para la edad gestacional (PEG).<sup>6</sup>

Durante los últimos años los efectos perinatales adversos relacionados con la infección por el virus de influenza durante el embarazo, así como los posibles riesgos y beneficios que aporta la vacunación contra esta enfermedad en las mujeres embarazadas han

sido foco de varios estudios e investigaciones que han tratado de encontrar respuesta a las múltiples preguntas formuladas. Desafortunadamente la mayoría de las investigaciones realizadas han consistido en estudios observacionales con bajo nivel de evidencia desde el punto de vista clínico y metodológico.<sup>18</sup>

Estadística y epidemiológicamente hablando en el contexto de los estudios de cohorte existe una definición denominada “tiempo cero”, la cual corresponde al periodo de tiempo durante el cual el resultado del estudio no puede medirse por el diseño del estudio en sí. En estudios con pacientes y embarazo, el tiempo transcurrido desde la concepción hasta la ocurrencia de la exposición (en este caso la infección por el virus de influenza o la vacunación contra este) es un tiempo cero y deberá ser considerado como un periodo sin exposición. Si la información estudiada en relación con la paciente se data antes de que ocurra el contacto con el patógeno en estudio (influenza) y esta es incluido en el cálculo de riesgo del grupo expuesto, el denominador del mismo resultará supra estimado y el riesgo calculado será parcializado y consecuentemente la relación de riesgo de exposición será menor de la verdadera. Desafortunadamente lo anterior se ha observado con cotidianidad en los estudios acerca de la relación entre el embarazo y sus efectos adversos secundarios a la infección por influenza.<sup>19</sup>

En la mayoría de los estudios llevados a cabo fue posible observar múltiples factores que pudieron aumentar el riesgo de los efectos perinatales como muerte fetal, incluyendo la edad materna, tabaquismo,

antecedente de parto pretérmino, longitud cervical corta, nivel socioeconómico bajo, etnicidad, uso de alcohol o drogas y enfermedades crónicas como hipertensión, insuficiencia renal o diabetes. De igual manera para el parto pretérmino se encontraron factores predisponentes tales como antecedente de parto pretérmino, intervalo intergenésico, diabetes gestacional y consumo de ácido fólico durante la organogénesis no fueron constantemente evaluados. Lo anterior aplica para todos los efectos perinatales adversos, denotando que aún falta mucho por ahondar en la materia.<sup>18</sup>

Aunque la mayor parte de la bibliografía actual indica un riesgo elevado para la presentación de efectos perinatales adversos en relación con la exposición e infección materna por el virus de influenza, estudios llevados a cabo por autores como Zerbo et. al., no han encontrado asociación entre la vacunación contra influenza durante el embarazo y el riesgo de tener recién nacidos pequeños o grandes para la edad gestacional, la necesidad de ventilación mecánica al nacimiento, síndrome de dificultad respiratoria, bajo peso al nacimiento, ingreso a la UCIN, parto pretérmino o bajas calificaciones de APGAR, lo anterior en base a la inclusión de tiempo cero.<sup>19</sup>

De cualquier manera y en base a la información existente se debe considerar a las mujeres embarazadas como una población con alto riesgo para sufrir complicaciones secundarias a esta patología. Deberá considerarse que las mujeres embarazadas han contraído influenza sin necesidad de realizar pruebas de laboratorio para confirmar el

diagnóstico, cuando tienen fiebre mayor de 38°C, acompañada de tos o disfagia y, además, uno o varios de los signos y síntomas siguientes: cefalea, rinorrea, mialgias, artralgias, astenia, dolor torácico y dolor abdominal. Si se reúnen esos síntomas se cuenta con elementos suficientes para sospechar fundamentalmente en una infección por el virus de influenza A (H1N1), lo cual no obliga a la hospitalización inmediata de la enferma, sino sólo al tratamiento antiviral y al aislamiento domiciliario. La hospitalización será obligatoria en cambio, cuando en su casa la paciente no mejore, por el contrario, se agrave o bien cuando la paciente embarazada padezca en forma concomitante alguna enfermedad crónica (cardiopatía, asma, diabetes mellitus, VIH/SIDA, obesidad, etc.), así como tabaquismo crónico o drogadicción.<sup>20</sup>

Las mujeres embarazadas con sospecha de influenza deben ser evaluadas en base a una variedad de síntomas. Es importante hacer notar que no todas las personas infectadas por influenza desarrollaran fiebre; por lo tanto, la ausencia de fiebre no debe descartar su diagnóstico. El triage inicial puede incluir consultas telefónicas para ayudar a reducir el contagio de la enfermedad en el medio ambiente. Aquellas embarazadas que no puedan tolerar la ingesta oral de fluidos, muestren signos de deshidratación, que experimenten dificultad para respirar o dolor torácico o exhiban algún signo de complicación obstétrica son consideradas con un riesgo moderado a alto y deberán ser referidas inmediatamente a un servicio de urgencias.<sup>21</sup>



Aquellas embarazadas en las que no se identifiquen criterios de riesgo moderado o severo pero tienen sintomatología sugestiva de infección por influenza pueden ser prescritas con tratamiento antiviral de acuerdo a las guías establecidas por el CDC.<sup>21</sup>

Se considerará que la embarazada padece un cuadro severo y requiere hospitalización inmediata cuando muestra los siguientes signos y síntomas de alarma:

- Disnea intensa
- Vómito o diarrea persistente
- Trastornos del estado de conciencia
- Descompensación hemodinámica
- Agravamiento de una enfermedad crónica preexistente
- Hipotensión arterial
- Saturación de oxígeno < 90%
- Amenaza de interrupción del embarazo<sup>20</sup>

Las complicaciones maternas elevan considerablemente las tasas de mortalidad materna, particularmente en el tercer trimestre de embarazo, Se estima que el riesgo de muerte materna aumenta en 23.5% en el primero y segundo trimestre, y 8.2% más en el segundo y tercero.<sup>20</sup>

De acuerdo a información obtenida por el CDC a través de la Línea de Influenza en el Embarazo lanzada a mediados de octubre de 2009 posterior a la pandemia de A H1N1 fue posible tener una imagen del

escenario actual acerca del alcance de esta enfermedad en la población grávida.<sup>22</sup>

Los grupos étnico-raciales más comúnmente reportados entre las enfermas fueron hispanas (32.8%), blancas no hispanas (22.7%), negras no hispanas (19.1%) y habitantes de Asia y las islas del Pacífico (5.7%). Entre las fallecidas, 44.8% fueron blancas no hispanas, 27.6% hispanas, 13.8% habitantes de Asia y las islas del Pacífico y 6.9% negras no hispanas. La edad materna media de las enfermas y las fallecidas fue de 25 años.<sup>22</sup>

De acuerdo al trimestre de gestación, el tiempo de inicio del tratamiento y su relación con la severidad de la enfermedad valorado por medio de indicadores como la hospitalización, el ingreso a UCI, el empleo de ventilación mecánica y muerte; las pacientes en el primer y segundo trimestres no difirieron estadísticamente con aquellas del tercer trimestre cuando todos los grupos recibieron tratamiento temprano (profilaxis 1 a 2 días antes del inicio de la sintomatología) respecto a aquellas con tratamiento intermedio (2 días posteriores al inicio de la sintomatología), teniendo los grupos un riesgo 3.5 mayor de ingresar a UCI. Al comparar el tratamiento tardío (3 a 4 días posteriores al inicio de la sintomatología) las pacientes que cursaban el tercer trimestre tuvieron un riesgo para su ingreso a UCI elevado 6 veces.<sup>22</sup>

Se reportó que el 49.3% de las embarazadas que contrajeron la enfermedad durante ese brote tenían una enfermedad de base. Las comorbilidades frecuentemente reportadas fueron asma (22.9%),

obesidad (13.0%), diabetes pregestacional o gestacional (6.7%), anemia (3.5%) e hipertensión (3.0%). Las patologías de base fueron comunes entre las mujeres hospitalizadas (55.3%), aquellas ingresadas a UCI (62.8%) y los fallecimientos (78.3%). Entre las embarazadas que murieron la comorbilidad más común reportada fue el asma (43.5%).<sup>22</sup>

Con relación a la asociación de la exposición al virus de influenza durante el embarazo con resultados perinatales adversos, estudios previos no han mostrado la existencia de un vínculo con el peso medio al nacimiento o un aumento del riesgo de parto pretérmino e incluso peso menor a 2500 g. Por el contrario el riesgo aumentado de hospitalización y muerte para la madre, especialmente durante el tercer trimestre indica la presencia de un vínculo con esta infección.<sup>23</sup>

Por otro lado, en el estudio conducido por Yates y colaboradores se encontró que durante la pandemia de 2009 las tasas de parto pretérmino de las pacientes infectadas por influenza al compararse con mujeres sanas, se encontraban con hasta un incremento del 5.5%.<sup>11</sup>

Más específicamente hablando, también se reportó la terminación del embarazo mediante cesárea como método más común, siendo la mayoría de los casos parte de un intento por mejorar el estado de salud de la madre y haciendo una comparación de las tasas de esta intervención entre embarazadas sanas y aquellas que cursaron con la enfermedad, se evidenció un 30.5% vs. 58% respectivamente. La indicación más común para la realización de esta operación fue la presencia de hipoxemia o descompensación materna.<sup>11</sup>

Hablando de la necesidad de los neonatos para su admisión al servicio de UCIN, así como una estancia intrahospitalaria extendida, estas fueron consecuencia de la prematuridad de los recién nacidos más que tratarse de complicaciones causadas por influenza neonatal.<sup>11</sup>

Estrategias saludables como una adecuada hidratación y nutrición además de la vacunación contra influenza, son las medidas primarias para prevenir su infección. Además, la adopción de medidas personales de protección como lo son el uso adecuado de mascarillas faciales y la frecuente higiene de manos, son recomendadas para prevenir el contagio de las infecciones del tracto respiratorio.<sup>4</sup>

Políticas de salud como la vacunación contra el virus de influenza corresponden a la mejor medida de prevención de esta patología y sus elevadas tasas de morbilidad y mortalidad en la población gestante y recién nacidos. Conceptos y preguntas erróneas como “la aplicación de la vacuna lastimará a mi bebé”, “tengo un embarazo muy pequeño/muy tardío como para aplicarme la vacuna”, “la influenza no es grave”, “la vacuna contra influenza no funciona, ¿por qué debería aplicármela?”, “la vacuna contra la influenza me causará influenza”, “el año pasado me apliqué la vacuna, no la necesito de nuevo” y finalmente “no me la han indicado, así que no creo necesitarla” han sido la causa de las bajas tasas de vacunación hoy en día a pesar de las recomendaciones establecidas por la OMS.<sup>24</sup>

Desde 2004 el CDC ha recomendado que las mujeres embarazadas reciban la vacuna con virus inactivados contra la influenza sin importar su edad gestacional.<sup>19</sup>

La vacunación contra influenza se considera ampliamente como la estrategia preventiva más efectiva con una eficacia documentada de alrededor del 90% en jóvenes y grupos poblacionales saludables. Actualmente existen dos tipos de vacuna contra la influenza, vacuna trivalente inactiva y vacuna de virus vivos atenuados (LAIV por sus siglas en inglés, “live attenuated influenza vaccine”). La primera contiene sepas de virus muertos y es administrada de manera intradérmica o intramuscular mientras que la vacuna LAIV está elaborada a base de virus vivos debilitados y es administrada por vía nasal. La vacuna trivalente está recomendada en todas las mujeres embarazadas sin importar su edad gestacional, mientras que la vacuna LAIV está contraindicada durante la gestación. Las únicas contraindicaciones para la administración de la vacuna son el antecedente de alergia al huevo u otros componentes de la vacuna, así como reacciones serias a dosis previas. Cuando la composición de la vacuna cuenta con una adecuada constitución con los virus circulantes, puede ofrecer hasta un 90% de protección.<sup>4</sup>

Al analizar la información acerca de las mujeres que se vacunan contra influenza en el embarazo a comparación de aquellas que no lo hacen, es posible observar ciertas características en las pacientes que recibieron la inmunización:

- Presencia de condiciones de salud preexistentes
- Antecedente de hospitalización en los 12 meses previos al inicio del embarazo y durante el primer trimestre o antes de la vacunación
- Empleo de medicamentos en los 6 meses previos al embarazo (para enfermedades respiratorias, cardiovasculares, inmunosupresivas, antidepresivos, AINE, antibiótico, anticonceptivo hormonal, vitaminas, relacionados con reproducción asistida)<sup>14</sup>

La infección en infantes por el virus de influenza es generalmente más frecuente entre aquellos con edades que abarcan entre los 6 y 12 meses de edad más que durante los primeros 6 meses de vida, en parte debido a la protección conferida por la inmunidad materna que se les fue conferida por el paso de anticuerpos maternos transplacentariamente o a través de la lactancia. Al recibir la madre la vacuna contra influenza durante el embarazo se ha observado una reducción del 41% del riesgo para corroboración por laboratorio de la infección de influenza en los niños.<sup>25</sup>

Respecto al tratamiento para la infección por influenza la quimioprofilaxis antiviral preexposición se recomienda sólo para las personas de muy alto riesgo, por las complicaciones relacionadas con la influenza y que no pueden de otra manera ser protegidas en los momentos de la exposición.<sup>3</sup>

Está recomendada la quimioprofilaxis posexposición para personas que han tenido contacto reciente con un caso sospechoso o confirmado de influenza y que no han sido vacunadas; para personas consideradas de alto riesgo de complicaciones por la influenza y trabajadores de salud que no han sido vacunados.<sup>3</sup>

El empleo de inhibidores de neuraminidasa (oseltamivir o zanamivir) para el tratamiento antiviral contra la influenza está aconsejado por su eficacia y debido a la resistencia generalizada entre cepas de virus circulantes de la influenza. Los adamantanos tienen un uso limitado en la prevención de la enfermedad, por lo que no son recomendados.<sup>3</sup>

La quimioprofilaxis con medicamentos antivirales no es un sustituto de la vacunación como medida preventiva contra la influenza cuando la vacuna se encuentra disponible. Además, el uso indiscriminado de la quimioprofilaxis promueve la resistencia.<sup>3</sup>

El oseltamivir es un fármaco antiviral de la clase inhibidores de la neuraminidasa empleado para el tratamiento y profilaxis de influenza. Este es hidrolizado por el hígado a su metabolito activo con una eliminación media de alrededor de 6-10 horas.<sup>26</sup>

Se desconoce el mecanismo por el cual el oseltamivir consumido por la madre tiene efectos en el infante. Si existe realmente algún efecto protector, puede estar relacionado con los efectos indirectos del tratamiento antiviral en la reducción de los síntomas de influenza de la mujer tratada. Por ejemplo, las mujeres que son tratadas con fármacos

antivirales pudieron haber tenido menos manifestaciones respiratorias, circulatorias o febriles severas de influenza que aquellas mujeres no tratadas, por lo tanto, proveyeron niveles adecuados de oxígeno y nutrientes al feto en crecimiento.<sup>26</sup>

Es poco probable desde los puntos de vista farmacológico y de fisiología fetal que el oseltamivir tenga un efecto directo en el feto. El oseltamivir es rápidamente absorbido por el tracto gastrointestinal y es distribuido sistemáticamente al cuerpo, convertido rápidamente por esterasas hepáticas en el metabolito activo carboxilasa de oseltamivir, y posteriormente excretado a través de los riñones.<sup>26</sup>

## JUSTIFICACIÓN

Los virus de influenza continúan siendo hoy en día una amenaza a la salud a nivel global. Las mujeres embarazadas poseen mayores tasas de morbilidad y mortalidad, así como aumento en el riesgo de resultados neonatales adversos, por lo que este estudio es de interés para obtener la prevalencia general en nuestro medio para ofrecer diagnóstico y tratamiento oportuno de esta patología.



## **CAPÍTULO III**

### **HIPOTÉISIS**

#### Hipótesis Verdadera

Existe una mayor prevalencia de resultados perinatales adversos en embarazadas con diagnóstico de virus de influenza de Febrero 2017 a Febrero 2020 en el Hospital Universitario “Dr. José E. González” comparado con gestantes sin diagnóstico de virus de influenza.

#### Hipótesis Nula

No existe una mayor prevalencia de resultados perinatales adversos en embarazadas con diagnóstico de virus de influenza de Febrero 2017 a Febrero 2020 en el Hospital Universitario “Dr. José E. González” comparado con gestantes sin diagnóstico de virus de influenza.

## **CAPITULO IV**

### **OBJETIVOS**

#### **OBJETIVO GENERAL:**

Determinar la prevalencia de resultados perinatales adversos asociados en pacientes con diagnóstico de virus de influenza.

#### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- Determinar prevalencia de infección por virus de influenza en pacientes embarazadas.
- Determinar prevalencia de complicaciones en pacientes embarazadas infectadas por virus de influenza.

## **CAPÍTULO V**

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **Tipo de estudio y diseño**

Este es un estudio cohorte transversal, observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo se recopilaron los datos de los expedientes clínicos de pacientes del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, que cursaron durante el desarrollo de la investigación o hubiesen cursado de forma documentada un embarazo con diagnóstico de influenza.

#### **Selección de los participantes**

Se incluyeron expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de virus de influenza durante el embarazo en el periodo de febrero 2017 a febrero 2020 y expedientes clínicos de recién nacidos de madres con diagnóstico de virus de influenza durante el embarazo en el mismo periodo. Se excluyeron expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de embarazo y comorbilidades, expedientes clínicos incompletos de pacientes con diagnóstico de virus de influenza y expedientes clínicos incompletos de recién nacidos de madres con

diagnóstico de virus de influenza durante el embarazo en el periodo de febrero 2017 a febrero 2020.

### **Materiales**

Se revisaron expedientes clínicos proporcionados por el Departamento de Archivo del Hospital Universitario “José E. González” de pacientes con diagnóstico de virus de influenza durante el embarazo y recién nacidos de este grupo. Se incluyeron los casos con datos clínicos de la infección con resultados positivos a la prueba rápida de influenza (QuickVue Influenza Test).

### **Procedimiento**

Con la finalidad de conocer la prevalencia de resultados perinatales adversos en pacientes con diagnóstico de virus de influenza durante el embarazo se solicitó a archivo la información del número total de nacidos vivos y embarazos con diagnóstico de influenza resueltos en la institución de febrero del 2017 a febrero del 2020. Se recopiló la información de las pacientes y sus recién nacidos en un formato con las variables a estudiar y se analizaron e interpretaron dichos resultados.

## **Muestra poblacional.**

Se obtuvo el tamaño de la muestra en base a la cantidad total de pacientes embarazadas con diagnóstico de virus de influenza de febrero 2017 a febrero 2020 en el Hospital Universitario “Dr. José E. González”.

### **Variables, definición operacional y escala de medición**

Las pacientes embarazadas con diagnóstico de influenza se clasificaron por edad materna, trimestre gestacional de infección de virus de influenza, vía de resolución del embarazo (parto o cesárea), resultado perinatal adverso y complicaciones por virus de influenza.

Los recién nacidos se clasificaron por capurro, APGAR, peso producto (kilogramos) y admisión a unidad de cuidados intensivos neonatales.

### **Análisis Estadístico**

Los datos del estudio fueron capturados y validados a través del paquete estadístico SPSS versión 25 para Windows. Se describieron los datos a través de medidas de tendencia central y de dispersión, como la media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil, según correspondía, previa valoración de la normalidad por medio de la prueba

de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas fueron descritas por medio de frecuencias y porcentajes.

Se calculó la prevalencia considerando el número total de pacientes con resultados perinatales adversos en pacientes con diagnóstico de influenza en el embarazo entre el total de pacientes con diagnóstico de influenza durante el embarazo por 100.

### **Aspectos éticos**

El presente estudio fue sometido al Comité de Ética de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León para su aprobación GI20-00006 No existen ganancias financieras o comerciales por la realización del presente estudio, por lo que los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés.

Los autores declaran que todos los autores enumerados cumplen con los criterios de autoría de acuerdo con las directrices del comité internacional de editores de revistas médicas, y que todos los autores están de acuerdo con la versión final del manuscrito.

## **Confidencialidad**

La recopilación de datos para este estudio se limitó solo a los necesarios para los propósitos expuestos en los puntos 3 y 4 sin utilizar información de identificación personal. La información obtenida fue solo la relevante para el propósito del estudio; se evitará su divulgación, será utilizada con responsabilidad y no se pondrá a disposición de personas ajenas a los investigadores.

## **Limitaciones del estudio**

Las pérdidas de registros, así como la falta del cumplimiento en el llenado del expediente clínico dificultaron la trazabilidad de cierto número de pacientes y por consiguiente una pérdida del tamaño de la muestra en algunos de los casos y con variables específicas las cuales se detallan en la sección de resultados.

## **CAPÍTULO VI**

### **RESULTADOS**

#### **Análisis descriptivo**

Durante el estudio se detectaron 79 pacientes con diagnóstico de influenza durante el embarazo, de los cuales se revisaron un total de 45 expedientes clínicos proporcionados por el Departamento de Archivo del Hospital Universitario “José E. González” de pacientes con diagnóstico de virus de influenza durante el embarazo del periodo de febrero 2017 a febrero 2020. Fueron descartados 14 expedientes por falta de información y no resolución del embarazo en este hospital, 20 expedientes no fueron encontrados por archivo.

Se analizaron de forma independiente cada una de las variables de estudio, obteniendo los siguientes resultados de una población de 31 pacientes.

La participante más joven contaba con 14 años al momento de la investigación, mientras que la de mayor edad contaba con 42 años con una media de 22.61 años.

Respecto a la relación entre número de gestaciones, las participantes fueron clasificadas en primigestas (primer embarazo) y multigestas (con más de un embarazo independientemente de su



desenlace). La mayoría de las participantes fueron primigestas, con un total de 17 pacientes y una incidencia de 54.8%.

Respecto al índice de masa corporal al momento de nacimiento, de los 31 expedientes revisados, tres no contaban con esta información, mientras que de los 28 que se analizaron solo 17.85% se encontraba dentro de peso normal, el resto se clasificó en sobrepeso en un 41.3% y obesidad en un 37.9 %, se concentró el mayor número de pacientes en la clasificación de sobrepeso, la media fue  $29.9 \pm 5.6$

Revisando las comorbilidades maternas, al momento del diagnóstico de influenza se encontró que 10 pacientes padecían alguna. La mayor incidencia registrada fue de 50% (n= 5) de diabetes, siendo la gestacional más prevalente en relación a la pregestacional en una relación 4:1. En segundo lugar se registró asma bronquial en un 9.7 % (n= 3) de los casos

Se realizó una búsqueda intencionada respecto al uso de prueba rápida de influenza para corroborar diagnóstico. En el 87.1% (n=27) de las pacientes, la prueba rápida dio un resultado positivo, en 3 (9.6%) pacientes se encontró negativo y en una (3.2%) paciente no se realizó la prueba, sin embargo a pesar de los resultados todas fueron diagnosticadas con influenza en base a síntomas y signos clínicos.

Las semanas de gestación al término se refieren a la edad gestacional cumplida por la madre (independientemente del método de cálculo) al momento de concluir con el embarazo y no se considera la edad gestacional real del producto, el criterio para embarazo a término

se establece para aquel con una duración mayor o igual a 37 semanas. En relación a las semanas de gestación al momento del diagnóstico (divididas por trimestre) la mayor incidencia se registró en el tercer trimestre con 83.8% (n=26) con una media de 31.85 semanas de gestación.

**Tabla 1. Relación de edad gestacional y detección del virus de la influenza**

<b>N = 31</b>	<b>SDG AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE VIRUS DE INFLUENZA</b>	<b>SEMANAS DE GESTACIÓN AL PARTO</b>
<b>Media</b>	31.85	39.06

De las 31 pacientes, 28 (90.3%) llegaron a término, dos (6.4%) se clasificaron como pretérmino y una (3.2%) postérmino.

La vía de nacimiento se exploró en 31 participantes, 17 pacientes terminaron la gestación por parto, mientras que 18 lo hicieron por la vía abdominal, siendo la indicación en su mayoría por cesárea previa en un 94.4% (n=17) y en segundo lugar debido a que el producto se encontraba en presentación pélvica y registró sufrimiento fetal con una incidencia de ambas en un 5.5% (n=1). Solo dos pacientes (11.11%) tuvieron complicaciones postoperatorias, una (50%) paciente con atonía uterina y una (50%) paciente con neumonía.

La prevalencia de influenza en el embarazo en nuestra población es de 0.11% la cual es menor que los parámetros reportados a nivel nacional que es de 3.57 a 1.05%.

De las 31 pacientes que participaron en el estudio, solo 9.7% (n= 3) tuvo complicaciones al término del embarazo; la cual fue oligohidramnios en dos (66.6%) pacientes y en una (33.3%) paciente presentó oligohidramnios con RCIU tipo 3.

## RESULTADOS FETALES

La prevalencia de resultados perinatales adversos asociados en pacientes con diagnóstico de virus de influenza durante el embarazo en nuestra población es de 0.003%.

El capurro, índice de edad gestacional del producto tuvo una media de 38.9, de los 31 pacientes ninguno fue menor de 37 semanas y solo uno nació a las 42 semanas de gestación. Lo que indica que todos los productos nacieron de término y solo uno postérmino.

**Tabla 2. Resultados Fetales**

<b>N =</b>	<b>TALLA PRODUCTO (cm)</b>	<b>PESO PRODUCTO NACER</b>	<b>CAPURRO</b>	<b>Apgar 1</b>	<b>Apgar 5</b>	<b>S/A</b>
<b>31</b>						
<b>Media</b>	49.68	3138.13	38.97	7.90	8.94	0.10

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define «bajo peso al nacer» como un peso al nacer inferior a 2500 g. y «peso normal» de 2500 a 4000 g. De los recién nacidos, 31 (87%) se clasificó como con peso normal y solo cuatro pacientes presentaron bajo peso al nacer. <sup>27</sup>

La prueba de Apgar es un examen rápido que se realiza al primer y quinto minuto después del nacimiento del bebé, la cual se refiere a "**A**specto, **P**ulso, **I**rritabilidad, **A**ctividad y **R**espiración" del recién nacido para evaluar su estado salud. La valoración de Silverman-Andersen (S-A) es un sistema que permite determinar mediante la evaluación de 5 parámetros clínicos, la presencia - ausencia de dificultad respiratoria. <sup>23</sup>

De los 31 recién nacidos, durante el primer minuto solo se registró un paciente nacido a las 37.1 SDG registró APGAR anormal de 5, lo que representa dificultad respiratoria en los primeros minutos de vida, la cual se confirmó con S-A (puntaje de 3 – dificultad respiratoria leve), por lo que fue ingresado a UCIN. El resto de los recién nacidos registraron parámetros normales.

## CAPÍTULO VII

### DISCUSIÓN

La influenza constituye la causa más frecuente de enfermedad respiratoria aguda que requiere atención médica, es una enfermedad altamente infecciosa que supone grandes riesgos a la salud siendo causa de un incremento de la morbilidad y mortalidad materna.

Se ha demostrado que las mujeres embarazadas vs mujeres no gestantes del mismo grupo de edad o con la población en general, muestran un riesgo aumentado para sufrir hospitalizaciones, ingresos a unidad de cuidados intensivos, muerte y otro tipo de complicaciones; todas derivadas de padecer influenza. En un estudio realizado en México por Lorenzo y colaboradores, la incidencia reportada de contraer influenza durante el embarazo es 1.6 por cada 1000 mujeres embarazadas y la prevalencia reportada es de 3.57 a 1.05%. En nuestro estudio, la prevalencia fue de 0.28% la cual es menor que los parámetros reportados.

Se ha visto que las mujeres embarazadas son más propensas a enfermarse gravemente por este virus. En nuestro estudio las pacientes que tuvieron una mayor incidencia de la enfermedad fueron primíparas en un 54.8%, registrando promedio de cerca de 22 años de edad, lo que es consistente con lo estudiado por Siston y cols 2010 que documentaron una media de de 25 años de edad En México la incidencia del embarazo

adolescente se ha incrementado, donde el problema biológico principal es la inmadurez y la falta de preparación para la procreación, lo que con lleva un mal apego en control prenatal y vacunación. En nuestro estudio no se documentó el control prenatal ni vacunación de las pacientes.

La mayoría de las embarazadas que contraen la enfermedad tienen una enfermedad de base. Las comorbilidades frecuentemente reportadas son asma, obesidad, diabetes pregestacional o gestacional, anemia e hipertensión, lo que coincide con lo reportado con otros autores (Siston Alicia M. y cols 2010), ya que se ha documentado que las participantes se encontraban con sobrepeso y obesidad, mientras que en lo relacionado a comorbilidades maternas se registraron en primer lugar diabetes gestacional y en segundo asma bronquial.

La causa del aumento de la susceptibilidad a la infección por el virus de influenza durante el embarazo es provocada por la reducción en la respuesta inmune, particularmente durante el tercer trimestre (Fabiani Massimo y col. 2015). Lo que coincide con nuestros hallazgos, donde la mayor incidencia de la muestra se encontró en el tercer trimestre de un 83.8% con una media de 31.8 semanas de gestación.

El diagnóstico de influenza se realiza comúnmente de forma empírica y presuntamente en hallazgos clínicos. Diversas pruebas se encuentran disponibles para incrementar potencialmente la precisión del

diagnóstico clínico. Las pruebas rápidas de influenza comercialmente disponibles son ampliamente usadas dada su naturaleza de mínima invasión (hisopo nasal vs. hisopo nasofaríngeo) y rápido tiempo de interpretación (generalmente  $\leq 1$  hora). (Beigi Richard H. 2012) En nuestro estudio casi el 90% las pacientes (n=27) la prueba rápida dio un resultado positivo, en 3 pacientes se encontró negativo y en una paciente no se realizó la prueba, sin embargo es importante considerar el criterio clínico también en el diagnóstico de la influenza. Dichas pacientes fueron diagnosticadas con influenza en base a síntomas y signos clínicos.

Las pacientes con diagnóstico de influenza durante el embarazo, se encuentran en alto riesgo de padecer complicaciones por influenza severa y aumento de la tasa de morbi-mortalidad perinatal. De igual manera el parto pretérmino se ha reportado como una complicación común, siendo sus factores de riesgo la infección en el tercer trimestre, admisión a la unidad de cuidados intensivos, así como, la presencia de neumonía. (Rasmussen Sonja A. y col. 2012).

La inflamación juega un papel importante en la patogénesis a nivel tisular y se encuentra acentuada durante los últimos dos trimestres del embarazo debido a cambios en los niveles de citocinas que regulan la tolerancia feto-placentaria, esto suprime algunas citocinas (p.e. IFN- $\gamma$  y VEGF), mientras que se elevan los niveles de otras (p.e. TNF- $\alpha$  y G-CSF). (Littauer Elizabeth Q y col. 2017)

La causa precisa por la cual ocurre ruptura prematura de membranas y parto pretérmino después de la infección por el virus de influenza durante el embarazo aún no ha sido completamente comprendida, sin embargo gracias al empleo de modelos animales (ratones) se ha confirmado que la infección viral altera el ambiente molecular que brinda apoyo al feto en desarrollo con afecciones a la salud del recién nacido y posiblemente involucra una respuesta inmune citotóxica proinflamatoria que resulta en: (i) Fiebre materna e inflamación con activación de citocinas y producción de quimiocinas a nivel de la interfase materno-fetal, lo cual tiene el potencial de estar involucrado fisiopatológicamente en el parto pretérmino y otros efectos adversos prenatales; (ii) Cambios patológicos en la placenta y; (iii) Compromiso del corazón fetal y líquido cerebroespinal, lo que puede causar efectos adversos- (Getahum Darios y col. 2019)

De las 31 pacientes que se valoraron en nuestro estudio al ingreso a sala de labor, dos presentaron parto pretérmino y una postérmino; De ellas solo un 9.7% (n=3) presentó complicaciones del embarazo al momento de ingreso, registrando oligohidramnios en dos pacientes y en un caso de oligohidramnios con RCIU tipo 3. No hubo una diferencia significativa en vía de nacimiento, solo hubo un caso de sufrimiento fetal agudo. Estos resultados al contrario de lo reportado por Rasmussen



Sonja A. y col. 2012 demostraron que no hay un aumento en parto pretérmino, complicaciones maternas ni mortalidad perinatal.

La prevalencia de resultados perinatales adversos asociados en pacientes con diagnóstico de virus de influenza durante el embarazo en nuestra población es de 0.003%.

Según lo descrito por Moniz Michelle H. y cols. 2013 a pesar de la considerable evolución de conocimientos durante la última mitad del siglo, los efectos en el feto y el neonato de la infección por el virus de influenza durante el embarazo son pobremente entendidos. Tanto la viremia, como el paso transplacentario del virus aparentan ser raros. Sin embargo, los efectos fetales pueden observarse, aún en ausencia de infección fetal directa, ya sea debido a efecto viral directo o secundario a inflamación materna.

Sobre las complicaciones fetales, cuatro pacientes presentaron bajo peso al nacer y se registró un paciente con APGAR anormal de 5, quien también presentó S-A con puntaje de 3 (dificultad respiratoria leve), y presentó sufrimiento fetal agudo en trabajo de parto motivando su ingreso a UCIN. No hubo ningún deceso en el grupo estudiado. El producto que presentó complicaciones perinatales no representa una diferencia significativa para ser evaluado como resultado perinatal

adverso de la influenza en el embarazo, lo que concuerda con lo descrito por Moniz Michelle H y cols. 2013.

Una de las debilidades del estudio, es que se descartaron casi una cuarta parte de los expedientes considerados en un inicio dado que no fueron llenados correctamente, es importante el adecuado llenado de expedientes para una futura realización de más estudios donde se pueda incluir un mayor número de pacientes.

## **CAPÍTULO VIII**


### **CONCLUSIONES**


La prevalencia de resultados perinatales adversos asociados en pacientes con diagnóstico de virus de influenza durante el embarazo en nuestra población es de 0.003%.

La prevalencia de influenza en el embarazo en nuestra población es de 0.28% la cual es menor que los parámetros reportados a nivel nacional que es de 3.57 a 1.05%.

La incidencia de resultados perinatales adversos en pacientes embarazadas con diagnóstico de influenza en nuestra población es de 3.22%.

# CAPÍTULO IX

 **UANL**  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

 **FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO**

**DR. JUAN ANTONIO SORIA LÓPEZ.**  
Investigador principal  
Departamento de Ginecología y Obstetricia  
Presente.-

Estimado Dr. Soria López:

Les informo que nuestro **Comité de Ética en Investigación** del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", ha **evaluado y aprobado** el proyecto de investigación titulado: **"Prevalencia de resultados perinatales adversos asociados en pacientes con diagnósticos de virus de influenza durante el embarazo comprendido en los periodos de Febrero 2017 a Febrero 2020 en el Hospital Universitario "Dr. José E. González"**, participando además la Dra. Cristina Garza Hernández, MPSS Nubia Alejandra Wong Arce, Dr. med. Abel Guzmán López y Dr. med. Donato Saldívar Rodríguez como Co-Investigadores.

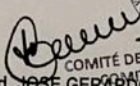

De igual forma los siguientes documentos.

- Protocolo escrito en extenso, versión 1.2 de fecha mayo 2020.


Le reitero que es su obligación presentar a este Comité de Ética en Investigación un informe técnico parcial a más tardar el día en que se cumpla el año de emisión de este oficio, así como notificar la conclusión del estudio. Este protocolo quedo registrado en esta Subdirección con la clave **G120-00006**.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior esté debidamente consignado, en caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el beneficio y seguridad de todo el personal y sujetos en investigación.

Atentamente  
"Alere Flammam"  
Monterrey N.L., 22 de junio de 2020

  
  
**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**  
**COMITÉ DE INVESTIGACIÓN**  
**DR. med. JOSE GERARDO GARZA LEAL**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación

**Comité de Ética en Investigación**  
Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México  
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduaut.com

  
Full Accreditation  
September 18, 2017

## CAPÍTULO X

### REFERENCIAS

1. Dirección General de Epidemiología, Boletín Epidemiológico. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema Único de Información, Secretaria de Salud, 2018; 52(35): 1-63.
2. Coria L. José de Jesús, Ortiz G. Enrique R., Mirón C. Xochitl, et. al., Prevalencia e incidencia de influenza en la mujer embarazada durante las últimas tres temporadas de la misma (2013-2014; 2014-2015; 2015-2016), *Archiv Inv mat Inf*, 2018; 9(2): 43-48.
3. Instituto Mexicano del Seguro Social, Guía de Práctica Clínica: Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Influenza estacional. México. 2015 ; 4 (25-27)
4. Yuen Carol Y. S., Tarrant Marie, A Comprehensive Review of Influenza and Influenza Vaccination During Pregnancy, *J Perinat Neonat Nurs*, 2014; 28 (4): 261-270.
5. Gounder Anshu P., Boon Adrianus C. M., Influenza Pathogenesis: The Effect of Host Factors on Severity of Disease, *J Immunol*, 2019; 202: 341-350.
6. Moniz Michelle H., Beigi Richard H., Influenza infection during pregnancy: virology, pathogenesis and clinical challenges, *Future Virol*, 2013; 8(1): 11-23.

7. Beigi Richard H., Influenza During Pregnancy: A Cause of Serious Infection in Obstetrics, **Clin Obstet Gynecol**, 2012; 55 (4): 914-926.
8. Ruíz-Matus Cuitláhuac, Kuri-Morales Pablo, Narro-Robles José, Comportamiento de las temporadas de influenza en México de 2010 a 2016, análisis y prospectiva. **Gac Med Mex**, 2017; 13: 153-205.
9. World Health Organization. Influenza: signs, symptoms & complications. 2012; 7: 18-20
10. Centers for Disease Control and Prevention, People at High Risk For Flu Complications. Disponible en Web: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/index.htm>
11. Mosby Laura G., Rasmussen Sonja A., Jamieson Denise J., 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of literature, **Am J Obstet Gynecol**, 2011, 205 (1): 10-8.
12. 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): 939-43.
13. Rasmussen Sonja A., Jamieson Denise J., Uyeki Timothy M., Effects of influenza on pregnant women and infants, **Am J Obstet Gynecol**, 2012; 207 (3): 3-8.
14. Fabiani Massimo, Bella Antonino, Rota Maria C., et. al., A/H1N1 pandemic influenza vaccination: A retrospective evaluation of

adverse maternal, fetal and neonatal outcomes in a cohort of pregnant women in Italy, **Vaccine**, 2015; 33 (19): 2240-2247.

15. Memoli Matthew J., Harvery Hillery, Morens David M., et. al., Influenza in pregnancy, **Influenza Other Respir Viruses**, 2013; 7 (6): 1033-1039.
16. Littauer Elizabeth Q., Esser E. Stein, Antao Olivia Q., et. al., H1N1 influenza virus infection results in adverse pregnancy outcomes by disrupting tissue-specific hormonal regulation, **PLoS Pathog**, 2017; 13 (11): 1-27.
17. Getahum Darios, Fassett Michael J., Peltier Morgan R., Association between seasonal influenza vaccination with pre- and postnatal outcomes, **Vaccine**, 2019; 37 (10):16-23.
18. McMillan M., Porrit K., Kralik D., et. al., Influenza vaccination during pregnancy: A systematic review of fetal death, spontaneous abortion, and congenital malformation safety outcomes, **Vaccine**, 2015; 33: 2108-2117.
19. Zerbo Ousseney, Modaressi Shrareh, Chan Berwick, et. al., No association between influenza vaccination during pregnancy and adverse birth outcomes, **Vaccine**, 2017; 35(24): 3186-3190.
20. Torres-Ramírez Armando, La influenza pandémica A(H1N1) en mujeres embarazadas, **Ginecol Obstet Mex**, 2010; 78(2): 121-127.

21. The American College of Obstetricians and Gynecologists, Assessment and Treatment of Pregnant Women with Suspected or Confirmed Influenza, **Obstet Gynecol**, 2018; 132(4): 169-173.
22. Siston Alicia M., Rasmussen Sonja A., Honein Margaret A., et. al., Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) Virus Illness Among Pregnant Women in the United States, **JAMA**, 2010; 303(15): 1517-1525.
23. Laake Ida, Tunheim Gro, Robertson Anna Hayman, et. al., Risk of pregnancy complication and adverse birth outcomes after maternal A(H1N1)pdm09 influenza: a Norwegian population-based cohort study, **BMC Infect Dis**, 2018;18: 525.
24. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, Flu vaccination in pregnancy protects both mothers and babies say doctors and midwives. Disponible en Web: <https://www.rcog.org.uk/en/news/flu-vaccination-in-pregnancy-protects-both-mothers-and-babies-say-doctors-and-midwives/>.
25. Eick Angelia A., Uyeki Timothy M., Klimox Alexander, et. al., Maternal Influenza Vaccination and Effect on Influenza Virus Infection in Young Infants, **Arch Pediatr Adolesc Med**, 2011; 165(2): 104-111.
26. Xie Hai-yan, Yasseen Abdool S., Xie Ri.hua, et. al., Infant outcomes among pregnant women who used oseltamivir for treatment of influenza during the H1N1 epidemic, **Am J Obstet Gynecol**, 2013; 208(4): 293.



27. Organización Mundial de la Salud: Metas mundiales de nutrición

2025. 2017; 1-2

## **CAPÍTULO XI**

### **RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO**

Cristina Garza Hernández

Candidata para el grado de especialidad de Ginecología y Obstetricia

Tesis: Prevalencia de resultados perinatales adversos asociados en pacientes con diagnóstico de virus de influenza durante el embarazo

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

#### **Biografía**

Nacida en Ciudad Mante, Tamaulipas. Hija de Óscar Garza Ramírez y Órfa Esther Hernández Chaverri.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León obteniendo el grado de Médico Cirujano y Partero en el 2015.

Experiencia Profesional: Residente de Cuarto Año (4-4) de la Especialidad de Ginecología y Obstetricia en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León.