

ARTÍCULO ORIGINAL

Neumonía aguda asociada a enfermedad tipo influenza en gestantes y no gestantes del Hospital Nacional de Itauguá, Paraguay

Acute pneumonia associated influenza-like illness in pregnant and nonpregnant in Itauguá National Hospital, Paraguay

Dra. María Raquel Segovia Vázquez⁽¹⁾

1. Médica especialista en Gineco-obstetricia, Departamento de Gineco-obstetricia, Hospital Nacional . Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Itauguá, Paraguay.

Artículo recibido: 31 de agosto de 2011. Aprobado: 16 de setiembre 2011.

RESUMEN

Introducción: La reciente aparición y propagación mundial de la nueva cepa del virus de la gripe A H1 N1 ha resultado en la primera pandemia del siglo XXI. Las mujeres embarazadas están en mayor riesgo de contraer enfermedad severa y complicaciones por la gripe A H1N1. **Objetivo:** determinar la proporción de neumonía aguda de la comunidad asociada a enfermedad tipo influenza en gestantes y no gestantes y comparar las características clínicas y evolutivas en ambos grupos internadas en el Hospital Nacional. **Material y métodos:** diseño retrospectivo de cohortes en que se compararon 67 mujeres gestantes con 27 no gestantes con neumonía aguda de la comunidad, internadas en el Hospital Nacional durante la pandemia de julio a septiembre del 2009. **Resultados:** la proporción de mujeres gestantes con neumonía aguda de la comunidad fue de 67 (71,2%) y en las no gestantes 27 (28,7%), la edad media de ambos grupos fue de 27±10 años. Las mujeres no gestantes presentaron una frecuencia respiratoria superior: 27±4 vs. 24±5 (p=0,01 t Student). En resultados del hemograma y la saturación de O₂ no hubo diferencias. Las mujeres gestantes presentaron en la semiología pulmonar mayor presencia de sibilancias 16 (23,8%) vs. 12 (44,4%) (RR=0,38 IC95% 0,22-0,66 p=0,02), crepitancia 28 (41,8%) vs. 15 (55,5%) (RR=0,62 IC95% p=0,01) y roncus 13 (19,4%) vs. 8 (29,6%) (RR=0,2 IC95% 0,2-1,07 p=0,08). El compromiso pulmonar predominante fue bilateral en ambas cohortes. Requirieron ingreso a terapia intensiva 25 casos (27%) de ambas cohortes, 16 gestantes (23,9%) 9 no gestantes (33,3%). La mortalidad en el grupo de gestantes fue de 6 (8,9%) vs. 5 (18,5%) en las no gestantes. **Conclusión:** la frecuencia de hospitalización por neumonía aguda de la comunidad asociada a enfermedad tipo influenza fue mayor en mujeres gestantes, las características clínicas y evolutivas fueron similares en ambos grupos y la mortalidad global del 11,7%.

Palabras clave: virus de la influenza A, gripe humana, orthomyxoviridae, embarazo, Paraguay

ABSTRACT

Introduction: The emergence and global spread of the new strain of influenza virus A H1 N1 has resulted in the first pandemic of the century. Pregnant women are at higher risk for severe disease and complications from influenza A H1N1. **Objective:** To determine the proportion of community acquired pneumonia associated with influenza-like illness in pregnant and non pregnant woman and compare the clinical characteristics and outcome in both groups of patients admitted to the National Hospital. **Material and methods:** A retrospective cohort design which compared 67 pregnant with 27 non-pregnant with community acquired pneumonia , admitted to the Hospital during the pandemic period from July to September 2009. **Results:** The proportion of pregnant women with community acquired pneumonia was 67 (71.2%) and 27 non-pregnant women (28.7%), the average age of both groups was 27 ± 10 years. Non-pregnant women had a higher respiratory rate 27 ± 4 vs. 24 ± 5 (p = 0.01, t test). Results of hemogram and O2 saturation did not differ. In lung semiology Pregnant women had more wheezing 16 (23.8%) vs. 12 (44.4%) (RR = 0.38 95% CI 0.22 to 0.66 p = 0.02), crepts 28 (41.8%) vs. 15 (55.5%) (RR = 0.62 95% p = 0.01) and rhonchi 13 (19.4%) vs. 8 (29.6%) (RR = 0.2 95% CI 0.2 to 1.07 p = 0.08). The predominant lung involvement was bilateral in both cohorts. Required admission to ICU 25 (27%) of both cohort, pregnant 16 (23.9%), no pregnant 9 (33.3%), mortality in the pregnant group was 6 (8.9%) vs. 5 (18.5%) in non-pregnant women. **Conclusion:** The frequency of hospitalization in community acquired pneumonia associated with influenza-like illness was higher in pregnant women, clinical features and outcome were similar in both groups and the overall mortality was 11.7%.

Keywords: influenza A virus, human influenza, orthomyxoviridae, pregnancy , Paraguay

INTRODUCCIÓN

La reciente aparición y la propagación mundial de una nueva cepa del virus de la gripe A H1N1 ha resultado en la primera pandemia del siglo XXI. En el mes de abril del 2009 los medios de comunicación informaron la ocurrencia de nuevos casos de gripe causados por la nueva variante del virus de la influenza A en Méjico y Estados Unidos.^{1,2} Los primeros casos de la infección por el virus se registraron en Méjico, se extendió a los EE.UU y cerca de 80 países en todo el mundo. La OMS informó que en 29 países se detectaron 4379 casos de infección por el virus y el 11 de junio del 2009, elevó su alerta de pandemia de fase 6, el nivel más alto, que indica la transmisión generalizada de la comunidad en al menos dos continentes. Con su rápida propagación, en un plazo de tres meses, los gobiernos enfrentaron el desafío de mitigar y contener la pandemia de la gripe.³⁻⁵

La gripe es una enfermedad respiratoria aguda causada por un virus de la familia *Orthomyxoviridae*, del que se conocen tres serotipos (A, B y C). El virus que causa la gripe contiene genes de la influenza A humana, porcina y aviar y se caracteriza por

una combinación de genes que no habían sido identificados entre los virus de origen humano y porcino. Hay 16 subtipos conocidos de hemaglutininas (HA) virales y 9 subtipos conocidos de neuraminidasas (NA) encontrados en la superficie del virus de la influenza A. Las propiedades genéticas y la diversidad ecológica del virus, lo hacen un ejemplo clásico de virus re-emergente.^{3,4}

Se presenta a menudo en forma similar a la gripe estacional, con síntomas leves, como dolor de cuerpo, fatiga, escalofríos, rinorrea, conjuntivitis, dificultad para respirar, dolor de cabeza. La diarrea (12%) y vómitos (18%) aparecen con más frecuencia en la infección por influenza A H1N1 que la gripe estacional. Los síntomas se resuelven en una semana, sin embargo, algunas complicaciones como la neumonía pueden aparecer durante la pandemia. Las mujeres embarazadas tienden a presentarse con síntomas similares, aunque manifiestan falta de aire con mayor frecuencia que las no embarazadas en edad fértil y la población general de no embarazadas.^{2,5}

Las mujeres embarazadas están en mayor riesgo de contraer enfermedad severa y complicaciones por la gripe A H1N1.^{5,7} Los cambios mecánicos, inmunológicos y hormonales contribuyen al mayor riesgo de neumonitis e insuficiencia respiratoria grave durante las pandemias. La morbilidad fetal es significativa generalmente por la fiebre materna y por la hipoxemia severa.^{2,8}

Las mujeres embarazadas tienen cuatro veces más probabilidades de ser hospitalizadas que la población general cuando se infectan por el virus.⁹⁻¹² La morbilidad durante el embarazo incluye partos prematuros, abortos involuntarios que enfrentan las mujeres gestantes, especialmente complicadas con neumonía, durante la pandemia.^{13,14}

De abril a mayo de 2009, 34 casos confirmados o probables de gripe pandémica H1N1 fueron reportados al CDC de 13 estados de EE.UU, 11 (32%) fueron admitidas en el hospital. La tasa estimada de ingreso para la pandemia de infección por el virus H1N1 en mujeres embarazadas durante el primer mes del brote fue mayor que en la población general (0,32 /100.000 embarazadas IC95% 0,3-0,52) frente a 0,076 /100.000 habitantes en riesgo (IC95% 0,07-0,09). Entre abril y junio 2009 se registraron 6 muertes en las mujeres embarazadas, todas ellas habían presentado neumonía y posterior síndrome de dificultad respiratoria aguda que requirieron asistencia respiratoria mecánica.¹⁵ Los datos de Nueva Zelanda y Australia indican que el 9% de las pacientes ingresadas a terapia intensiva con influenza pandémica estaban embarazadas y una tasa estimada de mortalidad hospitalaria mayor al 16%, indican la gravedad de esta infección.¹⁶

En el Paraguay, el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social y las sociedades científicas elaboraron un plan nacional de preparación y respuesta a la pandemia de influenza antes del invierno del 2009. La estrategia para enfrentar a la pandemia en el país requería en primer lugar identificar portadores clínicos de la enfermedad tipo influenza y confirmar con estudios laboratoriales, si existieren recursos. Si el caso era sospechoso se recomendaba estadificar el estado clínico del afectado.¹⁷

El Hospital Nacional es un centro de referencia para casos complejos de la Red de Salud Pública donde se elaboró un manual de manejo de infecciones respiratorias agudas con protocolos de asistencia a los afectados por la pandemia. El objetivo era

priorizar los recursos hospitalarios para hacer frente a la pandemia; se crearon sistemas de selección para los casos leves de enfermedad tipo influenza donde se indicaba tratamiento en sus hogares y para los casos de neumonía aguda de la comunidad la internación en pabellones especiales de aislamiento respiratorio o directamente en unidades de terapia intensiva.¹⁸

El propósito de este estudio fue comparar las características clínicas y evolutivas entre mujeres gestantes y no gestantes en edad reproductiva, portadoras de neumonía aguda de la comunidad asociadas a enfermedad tipo influenza internadas en el Hospital Nacional que siguieron el protocolo estandarizado de diagnóstico y tratamiento, durante el tiempo que duró la pandemia de infección por el virus A H1N1.

En nuestro país no se publicaron aun estudios que comparen aspectos clínicos y evolutivos en mujeres gestantes, considerado el embarazo un estado de vulnerabilidad, que las hace más susceptibles de experimentar infección severa que las mujeres no gestantes durante la pandemia que azotó a nuestro país de julio a setiembre del 2009. La literatura internacional publica diferencias significativas de gravedad en ambos grupos, de tal manera a destinar, en un siguiente brote epidémico, si fuesen necesarios mayores recursos para dar una respuesta oportuna de prevención, diagnóstico y tratamiento de este grupo vulnerable de mujeres.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional analítico con muestreo retrospectivo de cohortes, que comparó las características clínicas y evolutivas de mujeres gestantes con neumonía aguda de la comunidad (NAC) asociados a enfermedad tipo influenza (ETI) internadas en el Departamento de Ginecología y Obstetricia con mujeres no gestantes en edad reproductiva de 15 a 47 años con o sin comorbilidades con NAC asociados a ETI internadas en el Departamento de Medicina Interna y Servicio de Terapia Intensiva del Hospital Nacional de Itauguá de julio a agosto del 2009 durante la pandemia de infección por el virus de la influenza A H1N1.

Se incluyeron 94 mujeres con diagnóstico clínico de neumonía aguda de la comunidad, 67 mujeres gestantes y 27 no gestantes con NAC: cuadro clínico de disnea aguda, presencia de rales crepitantes y subcrepitantes a la auscultación, hipoxia determinada por oximetría de pulso asociadas a enfermedad tipo influenza (ETI): cuadro clínico de aparición súbita de fiebre, tos y más de algunos de los síntomas clínicos: mialgias, dolor de garganta, cefalea, con muestreo no probabilístico de casos consecutivos. La variable predictora fue la presencia o ausencia de embarazo (variable dicotómica) y las variables resultantes fueron: signos vitales (variables cuantitativas) y hallazgos semiológicos pulmonares al ingreso (variable nominal), laboratorio de rutina y gasometría (variables cuantitativas), compromiso pulmonar bilateral, ingreso a Unidad de Terapia Intensiva (UTI) y condiciones al egreso (vivo o muerto) (variables cualitativas).

Se reclutaron las pacientes con criterios de neumonía aguda de la comunidad asociadas a sospecha de enfermedad tipo influenza que siguieron el protocolo estandarizado de diagnóstico y tratamiento, tratados con oseltamivir 75 mg cada 12

horas por vía oral, cefalosporina de tercera generación por vía endovenosa y un macrólido, laboratorio de rutina, radiografía de tórax a las no gestantes, realizados el día del ingreso.

Se estudiaron además en ambos grupos: edad, signos vitales al ingreso que incluyen: presión arterial, pulso radial, frecuencia respiratoria, semiología pulmonar: presencia de roncus, sibilancias, rales crepitantes o subcrepitantes y hallazgos de laboratorio: nivel de hemoglobina, leucocitos, linfocitos y gasometría.

Los datos fueron extraídos de los expedientes clínicos, transcritos en una ficha técnica de recolección de datos, registradas en planilla electrónica, sometidas a estadística analítica, con los programas informáticos Excel 2007 y Epi Info 2000 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta). Para la descripción de las variables se utilizó estadística descriptiva expresándose en porcentajes (variables nominales) y en media y desvío estándar. Para el análisis bivariado de las variables continuas se utilizó la prueba del Chi² y para las variables nominales y dicotómicas la prueba t de Student, previa determinación de homogeneidad de las varianzas. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Para el cálculo de tamaño de muestra se utilizó el estadígrafo Z para comparar variables dicotómicas, donde para un valor de $P=0,2$, con diferencia esperada entre P1 y P2 de 0,20 alfa bilateral de 0,05 y beta de 0,20, se estimaron 62 pacientes por cohorte como mínimo.²⁹

Asuntos éticos: se mantuvo la confidencialidad de los resultados de cada paciente y se respetaron los principios básicos de la Bioética.

RESULTADOS

Del total de mujeres, 67 (71,2%) fueron pacientes gestantes y 27(28,7%) pacientes no gestantes en edad reproductiva; la media de edad en ambas cohortes de 27 ± 10 años. Entre los signos vitales al ingreso solo la frecuencia respiratoria de las mujeres no gestantes fue significativamente mayor. (detalles en la tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas al ingreso de pacientes con neumonía asociada a influenza A H1N1. (n = 94)

Características clínicas	Gestantes (n=67)	No gestantes (n= 27)	Valor de p*
Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)	24±5	27±4	0,01
Frecuencia de pulso (latidos por minuto)	95±16	94±12	0,8
Temperatura axilar (° C)	37,2±1,0	38±1,1	0,4
Presión arterial máxima (mm Hg)	116±14	121±18	0,4
Presión arterial mínima (mm Hg)	73±11	76±14	0,4

* *Prueba de t Student*

No se encontró diferencia significativa en los resultados laboratoriales en ambos grupos. (Ver tabla 2)

Tabla 2. Hallazgos laboratoriales de pacientes con neumonía asociada a influenza A H1N1 (n = 94)

Resultados laboratoriales	Gestantes (n=67)	No gestantes (n=27)	Valor de p*
Hemoglobina (g/dL)	12±2,3	13±1,2	0,07
Leucocitos (por mm ³)	8.680±3.080	7.604±3.710	0,2
Linfocitos (%)	22±11	27±14	0,2
Saturación de O ₂ arterial (%)	94,7±4	94,5±5	0,8

**prueba de t Student*

TABLA 3. Características semiológicas de las pacientes con neumonía asociada a influenza A H1N1. (n=94)

Semiología pulmonar	Gestantes (n=67)	No gestantes (n=27)	Valor de p*
Roncus	13(19,4%)	8(29,6%)	0,08
Sibilancias	16(23,8%)	12(44,4%)	0,02
Crepitantes	28(41,8%)	15(55,5%)	0,01
Bilateralidad	58(86,5%)	25(92,6%%)	0,3

* *prueba de chi²*

Las condiciones al egreso fueron similares en ambos grupos, vivos 82 (88%); la mortalidad en el grupo de gestantes fue de 6 (6,5%), en el de las no gestantes 5 (5,4%) RR=1,14 IC95% 0,92-1,41 p=0,1 (Test exacto de Fischer). Requirieron ingreso a UCIA por insuficiencia respiratoria aguda severa, necesidad de asistencia respiratoria mecánica o inestabilidad hemodinámica 25 (27%) pacientes de ambas cohortes, gestantes 16 (64%) y no gestantes 9 (36%) RR=0,72 IC95% 0,36-1,42 p=0,3 (prueba del Chi²), sin diferencia estadísticamente significativa entre las cohortes. Ver tabla 4.

Tabla 4. Características evolutivas de las pacientes con neumonía asociada a influenza n=94

Evolución	Gestantes (n=67)	No gestantes(n=27)	Valor de p
Ingreso a UCIA	16 (23,9%)	9 (33,3%)	0,3*
Fallecieron	6 (8,9%)	5 (18,5%)	0,1**

**Test exacto de Fischer* ** *Prueba del Chi²*

DISCUSIÓN

En este estudio se muestra una mayor proporción en mujeres gestantes 67 (71,2%) que no gestantes 27 (28,7%) hospitalizadas por neumonía adquirida de la comunidad asociadas a enfermedad tipo influenza, durante el tiempo que duró la pandemia, debido que durante la gestación los cambios hormonales, inmunológicos, cursan con un estado de inmunidad deficiente que les hace más susceptibles a desarrollar complicaciones pulmonares secundarias a la infección por el virus influenza A H1N1. Durante el embarazo la madre y su hijo están en mayor riesgo de ser infectados por cualquier pandemia o gripe estacional y presentan mayor riesgo de complicaciones graves por la infección por el virus A H1N1.^{1,2}

La tasa de hospitalización por la gripe A H1N1 fue significativamente mayor entre las gestante. La CDC publicó una proporción mayor de internación entre las mujeres gestantes que la población general y las mujeres embarazadas tenían 4 veces más probabilidades de ser hospitalizadas cuando se infectan con el virus.⁹⁻²⁰ El *New England Journal of Medicine* en su artículo *Severe 2009 H1N1 Influenza in Pregnant and Postpartum Women in California* reporta 94 mujeres embarazadas, 8 mujeres en el post-parto fueron hospitalizadas con la infección por influenza H1N1 2009.^{9,11,19,20}

De mayo a setiembre han consultado 203.350 personas por infección respiratoria aguda en nuestro país de las cuales 5876 han requerido hospitalización con una tasa de letalidad del 0,19%. Esto significó un desafío a la salud pública paraguaya especialmente en el área de vigilancia epidemiológica, servicios de salud de comunicación y promoción que dejó importantes lecciones aprendidas que posibilitan en la actualidad conocer fortalezas para consolidarlas y debilidades para tratar de superarlas realizando ajustes necesarios.¹⁷

La importancia que cobra la pandemia actual es que afectó a personas más jóvenes en comparación a las epidemias estacionales. Embarazadas y mujeres postparto fueron en promedio más jóvenes que las no embarazadas en edad reproductiva.¹⁹ La epidemia muestra un predominio en niños y adultos jóvenes, en el estudio la media de edad en ambos grupos fue de 27 ± 10 años.²⁷

Los signos clínicos al ingreso referidos a presión arterial y pulso radial fueron similares en ambos grupos, solo se encontró diferencia estadísticamente significativa en la mayor frecuencia respiratoria en las mujeres no gestantes, a pesar de que durante el embarazo los cambios fisiológicos producen en las mismas mayor frecuencia respiratoria debido a los efectos mecánicos que produce la elevación del diafragma por el útero grávido. Este aumento sería debido que las mujeres no gestantes presentaron mayor frecuencia de patologías pulmonares previas que las mujeres gestantes, dato no analizado en este estudio. Otros estudios informan también dificultad para respirar más frecuente en mujeres no embarazadas que las embarazadas y en otras publicaciones, las mujeres embarazadas reportaron mayor frecuencia de dificultad respiratoria que las mujeres no embarazadas en edad fértil (RR=1,7) y la población de mujeres no embarazadas en edad fértil (RR=2,3) con la gripe.¹⁹

Los hallazgos laboratoriales fueron similares en ambas cohortes. Entre las alteraciones de laboratorio se han observado de manera uniforme en el hemograma, leucopenia con valores de linfocitos menores a 500/uL, en una buena proporción de pacientes.²¹

Las mujeres embarazadas con infección a influenza A H1N1 parecen tener enfermedad más grave.^{8,16,20,24} En la semiología pulmonar las sibilancias y los rales crepitantes fueron estadísticamente mayores en las mujeres gestantes; pero el compromiso bilateral pulmonar, característica evolutiva relacionada a mayor distress respiratorio, no hubo diferencia significativa en ambos grupos de mujeres. Esto se debería a que en el estudio no se analizó otras comorbilidades, como enfermedades de base pulmonares en la cohorte de mujeres sin embarazo que las ubicó en el mismo nivel de riesgo mórbido que podría considerarse un debilidad del estudio, lo que llevó a resultados diferentes de otras publicaciones.

Requirieron ingreso a unidad de terapia intensiva por insuficiencia aguda severa y necesidad de asistencia mecánica respiratoria, inestabilidad hemodinámica un porcentaje elevado de casos 25 (27%) ambas cohortes, porcentaje similar a otras publicaciones informan 31% y 22%. Pericles Almeida et al, de 574 internaciones en unidad de terapia intensiva 8 eran gestantes (12,7% del total) incluyendo una mujer durante el puerperio, la mortalidad materna en UTI fue del 25%.^{16,26-28}

No se encontró diferencia en la proporción de pacientes gestantes y no gestantes que ingresaron a UTI, dato no concordante con publicaciones internacionales que encontraron un mayor ingreso de mujeres gestantes, informan que de 509 mujeres embarazadas, 115 (22,6%) fueron ingresados a la unidad de cuidados intensivos por la evolución grave de la enfermedad, en este grupo con desarrollo de insuficiencia respiratoria aguda grave requiriendo la mayoría de las veces de asistencia respiratoria mecánica.^{13,14,19,20}

La mortalidad no fue superior en la cohorte de gestantes 6 (6,5%) vs. 5 (5,4%) de no gestantes, no se encontró proporción diferente y no coincide con lo reportado por el CDC, donde fueron notificadas muertes desproporcionalmente mayores en las mujeres gestantes. Se informó la CDC en EE.UU que de 94 mujeres gestantes, 8 murieron, 6 durante el embarazo y 2 durante el post-parto. Éstas presentaban condiciones médicas subyacentes, además del embarazo como hipertiroidismo, asma, diabetes gestacional, linfoma de Hodgkin.¹⁹

En este estudio no se analizó el impacto que tuvo el inicio del oseltamivir relacionado al inicio de los síntomas, teniendo en cuenta las recomendaciones de los estudios que analizaron este enfoque, concluyen que el inicio temprano dentro de las 48 horas de dicha terapia mejoran significativamente la evolución y el pronóstico de estas pacientes.

CONCLUSIONES

Las mujeres gestantes con neumonía asociada a enfermedad tipo influenza se caracterizaron por un aumento significativo en la presencia de crepitancias y sibilancias, en comparación con las no gestantes con la misma patología.

Las mujeres no gestantes portadoras de neumonía asociada a enfermedad tipo influenza tuvieron al ingreso una frecuencia respiratoria significativamente mayor que las gestantes con el mismo cuadro.

Los parámetros laboratoriales de rutina y la gasometría arterial al ingreso no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes de gestantes y no gestantes con neumonía asociada a enfermedad tipo influenza.

Las características evolutivas que comparan compromiso pulmonar bilateral, ingreso a terapia intensiva y condiciones al egreso fueron estadísticamente similares en ambas cohortes de mujeres con neumonía asociada a enfermedad tipo influenza.

CONFLICTO DE INTERÉS: La autora declara no existir conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Hospital Influenza Workgroup. Singapore. Management of novel influenza epidemics in Singapore: consensus recommendations from de Hospital Influenza Workgroup
2. Hemarnt KS, Lindsay M, Kawwass JF. La nueva influenza H1N1 infección por el virus y embarazo. Medicina de post-grado 2009; 121(6): 106-112
3. Machado AA. Infección por el virus influenza A (H1N1) de origen porcino: como reconocer, diagnosticar y prevenir. Journal Brasileiro de neumología 2009; 35(5): 464-469.
4. Petrosillo N, Di Bella S, Drapeau e, Grilli. La pandemia de la nueva influenza A H1N1: actualización. Ann Thorac Med 2009; 4 (4): 163-172
5. Rodríguez A, Socia L, Guerrero JE, Figueira JC, González N, Maravi – Poma E, Lorente L, Martin M, Albaya Moreno A, Algora Weber J, Valles K, León Gill C, Lisboa T, Balasini C, Villabon M, Pérez Padilla R, Barahona D, Pello J. Gripe A Pandémica en una unidad de cuidados intensivos. Experiencia en España y Latino América (Grupo español de trabajo de trabajo de gripe A grave /Sociedad española de medicina intensiva crítica y unidad coronaria) 2010; 34(2): 87-94
6. Dubar G, Azria E, Tesnière A, Hervé D, Le Ray C, Baugnon T, et al. La experiencia francesa de la influenza A H1N1 2009 en mujeres embarazadas. PLoS one 2010; 5(10): e 13112.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Pandemic Influenza A (H1N1) in Pregnant Woman Requiring Intensive Care -New York City 2009; 59 (11): 321-326.
8. Lapinsky SE. H1N1 de la gripe A en embarazadas y pacientes inmunocompetentes. Crit. Care. Med. April 2010; 38(4): 52-7.

9. Centers for disease Control and Prevention (CDC). Pregnant woman and novel influenza A (H1N1). Considerations for clinicians. Atlanta (GA): Centers for disease Control and Prevention (CDC); 2009 May 21.
10. Siston A M, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Williams MC, Louie J et al. Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Illness Among Pregnant Women in the United States. *Jama* 2010; 303(15) 1517-1525
11. Creanga AA, Johnson TF, Graitcer SB, Hartman LK, Al Samarrai T, Shuartz A G, et al. Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2010; 115(4): 717-726
12. Sackotf JE, Jamieson DJ, Bellas A D, De Shapiro Mendoza C K, Jones LE, et al. La gravedad de la pandemia de gripe 2009 infección por el virus H1N1 en mujeres embarazadas. *Ginecol – Obstet*. Abril 2010; 115(4): 717-26
13. Carlson A, Thung SF, Norwithz RE. Influenza H1N1 en el embarazo: lo que todos los proveedores de atención obstétrica deben saber. *Rev Obstet Ginecol* 2009; 2 (3): 139-145
14. Chen XY, Wu TX, Liu CJ, Wang Q, Zhen J, Wei J, Ni J, Zou LK, Duan X, Qiao JQ. Hiervas medicinales chinas para la gripe (Revisión Cochrane traducida) En: *La Biblioteca Cochran Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (traduced The Cochrane Library, 2008, Issue 2 Chichester, UK Wiley & Sons, Ltd).
15. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Biggerstaff MS, Swedlon DL, et. Al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *The Lancet* 2009; 374(9688) 451-8.
16. Web SA, Peffila V, Seppelt, Bellomo R, Bailey M, Cretikos M, et al. Servicios de cuidados críticos y la influenza H1N1 en Australia y Nueva Zelanda. *New England Med* 2009; 361 (120): 1925-34.
17. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Plan Nacional de preparación y respuesta a la pandemia. Cuarta versión. Paraguay Abril 2009, disponible en: www.dgepi.salud.gob.mx/pandemia/ppi.
18. González N, Leguizamón C, León O, Galeano R, Aid J. Características evolutivas de la neumonía asociada a influenza en relación a la presencia de comorbilidades. *Revista Del Nacional* 2010; 2 (1): 14-19.
19. Janice KL, Acosta M, Jamieson JD, Honein MA. Influenza H1N1 severa en embarazadas y mujeres post-parto en California. *New England Journal of Medicine* 2010; 362(1): 27-35.
20. Landts S, Sina F, Kimming R, Smith M, AZNIC Influenza investigators and Australiasan Mternity outcomes surveillance system. Critical Illness due to 2009 A H1N1 influenza in pregnancy and postpartum women population based cohort Study. *JAMA BMJ* 2010; 340: c 1279.
21. Valencini R, Reflexiones desde la terapia intensiva luego de la pandemia del virus de la influenza A H1N1. *Rev Am Med Res* 2009; 9 140-8.
22. Torres RA, La influenza pandémica causada por el virus A H1N1 en las mujeres embarazadas. Consejo Mejicano de Ginecología y Obstetricia. *Ginecol Obstet* 2010; 214 (2): 48-51.

23. Gebutshife Z, H1N1- el embarazo como factor de riesgo. Neonatologos. Epub 2010; 241(2): 48-51.
24. Rey B GJ, Castro G MA, Castillo P JO, Análisis descriptivo de las primeras muertes por influenza pandémica H1N1 en Colombia. Infectio 2009; 13 (4): 254-8.
25. Miranda M AC, Moreira Do Santo, Pereira A, Militao AM, Marcial TM, Rodriguez OV, Finamore T, et al. Experiencia asistencial de Fleming en la atención de las enfermedades respiratorias agudas durante el enfrentamiento de la epidemia de influenza A H1N1 en el Estado de Minas Gerais en el 2009. Rev Med Minas Gerais 2009; 19 (4): 254-8.
26. Periles A DD, Venazzi A, Nazah CH MY, De Oliveira MC, Luana AT, Barros DC, et al. Rev Bras de terapia intensiva 2009; 21(3): 231-6.
27. Carno EH, Oliveira KW, Riesgo de una pandemia del virus influenza A H1N1 Gac Sanit 2000; 25 (6): 1192.
28. Arias PH, Selame R ME, Espina SI, Influenza A, H1N1 características clínico epidemiológicas de 26 pacientes hospitalizados en el Hospital Regional de Talca. Rev Med Maule 2010; 36 (1) 11-5.
29. Hulley SB, Cumming SR. Diseño de investigación clínica. Un enfoque epidemiológico. Edición española, ediciones Doyma S.A; Barcelona España 1993: 232-33.

Correo Electrónico: draraquel.segovia@gmail.com