



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN
CURSO UNIVERSITARIO EN ESPECIALIZACIÓN EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**IMPACTO DEL TRATAMIENTO SOBRE LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN LA
EMBARAZADA CON COVID 19 EN EL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE CABRERA.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICO
PRESENTADO POR:
DR CASTAÑEDA BAUTISTA WILLIAMS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE CABRERA.
CICLO ACADEMICO
Marzo 2018 – Febrero 2022

DIRECTOR DE TESIS:
DR JUAN CARLOS DE LA CERDA ÁNGELES.

CIUDAD DE MÉXICO -2022-



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN
CURSO UNIVERSITARIO EN ESPECIALIZACIÓN EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**IMPACTO DEL TRATAMIENTO SOBRE LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN LA
EMBARAZADA CON COVID 19 EN EL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE CABRERA.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICO

PRESENTADO POR:

DR CASTAÑEDA BAUTISTA WILLIAMS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE CABRERA.

CICLO ACADEMICO

Marzo 2018 – Febrero 2022

DIRECTOR DE TESIS:

DR JUAN CARLOS DE LA CERDA ÁNGELES.

CIUDAD DE MÉXICO -2022-



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



“Impacto Del Tratamiento Sobre La Morbilidad Y Mortalidad En La Embarazada Con Covid 19 En El Hospital General Dr. Enrique Cabrera”.

Autor: Dr. Williams Castañeda Bautista

Vo. Bo.

Dr. Jesús Raymundo González Delmotte

Profesor Titular Del Curso De Especialización En Ginecología Y Obstetricia, del Hospital General Dr. Enrique Cabrera.

Vo. Bo.

Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano

Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación, **Secretaría de**
Salud de la Ciudad de México



SECRETARÍA DE SALUD DE LA
CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN,
ACTUALIZACIÓN MÉDICA E
INVESTIGACIÓN



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



Dr. Juan Carlos De la Cerda Ángeles
Director de tesis

Director General del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez

Secretaría de Salud de la Ciudad de México

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Dedico con todo mi corazón mi tesis a mi familia, por apoyarme en cada decisión y por creer en mí, para quienes la ilusión de su vida ha sido convertirme en la persona que soy en la actualidad, a quienes nunca podré pagar todo lo que han hecho por mí, aún con las riquezas más grandes del mundo. Porque gracias a su apoyo y consejos he llegado a realizar la más grande de mis metas, la cual constituye la herencia más valiosa que pudiera recibir.

A mi Madre: que es el ser mas valioso del mundo gracias por confiar en mi, por el apoyo moral, por su cariño y su comprensión que siempre me ha brindado. Por guiar mi camino y estar junto a mí en los momentos más difíciles.

A mi Padre: por haberme enseñado que con esfuerzo, trabajo y constancia todo se puede conseguir, gracias por guiar mi vida, esto es lo que ha hecho que sea lo que soy.

A mi Pareja: que estuvo a mi lado durante todo el camino, por el desvelo en todas las noches interminables de estudio y trabajo, porque su ayuda ha sido fundamental en mi desarrollo personal y profesional, además que siempre ha estado conmigo incluso en los momentos más turbulentos, apoyándome de manera incondicional, motivándome y ayudándome más haya de sus alcances, gracias por ser parte de mi vida.

Gracias, pues sin ellos no lo habría logrado.

Williams Castañeda Bautista

ÍNDICE

RESUMEN	1
I. INTRODUCCIÓN.....	2
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Replicación Viral	6
2.2. Transmisión.	7
2.3. Incubación.....	8
2.4. Fisiopatología y respuesta inmune.	9
2.5. Efectos de la infección viral en el Embarazo.....	12
2.6. Clínica.	13
2.7. Diagnóstico.	18
2.8. Manejo y tratamiento de la enfermedad.	29
2.9. Escalones terapéuticos.	34
2.10. Resolución del embarazo	47
2.11. Vigilancia epidemiológica	52
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	55
IV. JUSTIFICACIÓN	56
V. HIPÓTESIS DE TRABAJO	57
VI. OBJETIVO GENERAL	57
VII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	57
VIII. METODOLOGÍA	59
2.1. Tipo de estudio.	59
2.2. Población de estudio.	59
2.3. Muestra	59
2.4. Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento.	59
2.5. VARIABLES	60
2.6. MEDICIÓN E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN	62
IX. PLAN GENERAL DE TRABAJO	63
X. IMPLICACIONES ÉTICAS.....	63
XI. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	64

XII. RESULTADOS.....	65
XIII. ANALISIS DE RESULTADOS	76
XIV. DISCUSIÓN	81
XV. CONCLUSIÓN.....	84
XVI. BIBLIOGRAFÍA	85

ÍNDICE DE TABLAS

• Tabla 1. Clasificación de los coronavirus de importancia humana.....	4
• Tabla 2. Clasificación clínica del COVID 19 según la gravedad	15
• Tabla 3. Q SOFA.....	17
• Tabla 4. Escala SOFA (Sequential Organ Failure Assesment Score).....	17
• Tabla 5. Criterios de ingreso a hospitalización.....	18
• Tabla 6. Criterios de ingreso a UCI (ATS/IDSA).....	18
• Tabla 7. Interpretación de resultado combinado PCR y detección de anticuerpos.	21
• Tabla 8. Evolución tomografía de la infección por SARS-CoV-2.....	25
• Tabla 9. Co-RADS (COVID 19)	26
• Tabla 10. Frecuencia de consultas	30
• Tabla 11. Criterios para iniciar soporte respiratorio.....	36
• Tabla 12. Criterios de Fracaso de VMNI.....	36
• Tabla 13. Factores de riesgo trombótico en la gestación y puerperio.....	38
• Tabla 14. Dosificación de Heparina de bajo peso molecular.....	39
• Tabla 15. Criterios de retirada de aislamiento	51

ÍNDICE DE FIGURAS

• Figura 1. Partícula de coronavirus	5
• Figura 2. Estructura del Genoma del SARS CoV-2.....	6
• Figura 3. Replicación del SARS CoV-2.....	7
• Figura 4. Mecanismo de invasión, replicación y patogenicidad viral.....	10
• Figura 5. Dinámica de la infección por SARS-CoV-2.....	20
• Figura 6. Radiografía de tórax paciente con Covid 19.....	23
• Figuras 7a y 7b. Tomografía de tórax simple con ventana para pulmón.....	25
• Figuras 8a, b, c y d. Ultrasonido en escala de grises del tórax.....	27

ÍNDICE DE ALGORITMOS

- Algoritmo 1. Manejo de paciente con sintomatología COVID-19..... 31
- Algoritmo 2. Embarazo y COVID 19. Manejo ambulatorio..... 33
- Algoritmo 3. Manejo Hospitalario en pacientes COVID 19 y embarazo..... 35
- Algoritmo 4. Manejo UCIA en pacientes con COVID 19 y embarazo..... 42
- Algoritmo 5. Manejo de la paciente en trabajo de parto y COVID 19..... 48

ÍNDICE DE CUADROS

- Cuadro 1. Características clínicas de las mujeres embarazadas infectadas por SARS CoV-2 de marzo 2020 a marzo 2021..... 65
- Cuadro 2. Tipo de dispositivo de apoyo ventilatorio al ingreso..... 66
- Cuadro 3. Soporte ventilatorio durante la estancia hospitalaria..... 67
- Cuadro 4. Porcentaje de pacientes ingresadas a UCIA..... 68
- Cuadro 5. Destino al egreso y uso de oxígeno domiciliario..... 69
- Cuadro 6. Uso de anticoagulantes 70
- Cuadro 7. Uso de betalactámicos..... 70
- Cuadro 8. Uso de tratamiento antipalúdico y retroviral..... 70
- Cuadro 9. Análisis de mortalidad en relación con apoyo ventilatorio..... 74
- Cuadro 10. Análisis de incidencia de soporte ventilatorio y alta..... 74
- Cuadro 11. Análisis de factores de ingreso y la defunción..... 75

ÍNDICE DE GRÁFICAS

- Gráfica 1. Análisis descriptivo de positividad de acuerdo al método diagnóstico.. 65
- Gráfica 2. Curva ROC de comparación entre sensibilidad PCR e imagen..... 66
- Gráfica 3. Estado clínico de las pacientes embarazadas..... 67
- Gráfica 4. Vía de resolución del embarazo..... 68
- Gráfica 5. Uso de antipiréticos y esteroides..... 69
- Gráfica 6. Incidencia de uso de antibióticos..... 71
- Gráfica 7. Uso de medicamentos complementarios.....71
- Gráfica 8. Análisis de relación saturación y egreso hospitalario..... 72
- Gráfica 9. Análisis de sobrevida en pacientes de UCIA..... 72
- Gráfica 10. Análisis de saturación al ingreso y la mortalidad..... 73
- Gráfica 11. Requerimiento de apoyo ventilatorio..... 73
- Gráfica 12. Análisis multivariado de factores de ingreso y su desenlace..... 75

RESUMEN

Las pacientes obstétricas son un grupo vulnerable ante la infección por SARS-CoV-2, en el cual, a pesar de las investigaciones realizadas hasta el momento no existe una pauta de tratamiento específica bien establecida. Por esta razón objetivo es conocer el impacto del tratamiento en pacientes obstétricas con infección por SARS-CoV-2 en la morbilidad y mortalidad materna en el Hospital General Enrique Cabrera.

Se realizó revisión de expedientes de pacientes obstétricas con infección por SARS-CoV-2 con prueba PCR positiva y/o criterios radiológicos sugestivos de COVID-19 atendidas en el Hospital Dr. Enrique Cabrera; se eliminaron aquellas con datos incompletos en variables de interés.

Resultados: Se estudiaron 84 pacientes embarazadas, egresó 15%, 80% se resolvieron por parto, 8.2% fallecieron, al asociar los factores se obtuvo ORa 2.52 (IC95% 0.40-15.78) $p=0.32$, la mascarilla reservorio al ingreso tuvo una ORa de 26.21 (IC95% 1.38-499) $p=0.03$.

Conclusiones: La pandemia por COVID-19 ha sido un evento epidemiológico sin precedentes en la era moderna, se define el uso prematuro de mascarilla o puntas nasales como riesgo de complicaciones o desenlaces adversos en las pacientes.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, embarazo, mortalidad.

IMPACTO DEL TRATAMIENTO SOBRE LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN LA EMBARAZADA CON COVID 19 EN EL HOSPITAL GENERAL DR ENRIQUE CABRERA.

I. INTRODUCCIÓN.

La enfermedad conocida como COVID-19 es causada por el virus SARS-CoV-2, constituyendo una emergencia de salud pública a nivel mundial, debido a su rápido aumento en casos y muertes desde su primera identificación en Wuhan, China en diciembre de 2019. En la infección hay una respuesta inmune exacerbada contra el virus, responsable de las diferentes manifestaciones clínicas y del daño del epitelio respiratorio. Los factores clave para generar esta respuesta inmune son la rápida replicación viral, su capacidad para reclutar células del sistema inmune, de modo que, la interacción entre el virus y el hospedero es decisiva porque depende de la condición de salud del afectado.

Las mujeres embarazadas no son necesariamente más susceptibles a la enfermedad viral, sin embargo, y a pesar de que la información específica relacionada con el COVID-19 y embarazo es escasa, puede asociarse con síntomas más severos y tiene por tanto mayor riesgo de morbilidad y mortalidad materna, por lo que, las gestantes constituyen un grupo que requiere atención especial en cuanto a prevención, diagnóstico y tratamiento.

No existe en la actualidad una pauta de tratamiento específica bien establecida para COVID-19 en la población gestante, la mayoría de las recomendaciones se basan en medicamentos con efectividad demostrada in vitro o en brotes anteriores (SARS-COV y MERS). Varios agentes antivirales se están evaluando para el tratamiento de COVID-19, aunque algunos de los cuales están disponibles para otras indicaciones, existen muy pocos ensayos de medicamentos que incluyan mujeres embarazadas. Por esta razón, es importante conocer el impacto del manejo establecido en el Hospital General Enrique Cabrera sobre la morbilidad y mortalidad materna y así establecer una pauta de tratamiento en esta población.

II. MARCO TEÓRICO

Desde su origen, el hombre ha sido víctima de graves infecciones y pandemias que a través de los tiempos han sido una de las principales causas de muerte. Las más devastadoras son siempre aquellas que surgen en brotes provocados por nuevos microorganismos las cuales afectan un amplio segmento de la población. Desde la plaga de Justiniano en el siglo VI d. C. o la “peste negra” en el siglo XIV, hasta la pandemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el siglo XX, las epidemias han provocado la muerte de cientos de millones de personas. Una nueva pandemia de origen viral era temida y esperada a nivel mundial desde hace años.

Los coronavirus son importantes patógenos en humanos y animales. A finales de 2019, se identificó un nuevo coronavirus como causa de un grupo de casos de neumonía [1]. El brote de la enfermedad fue notificado por primera vez en Wuhan (China) el 31 de diciembre de 2019, cuando se alertó sobre un cuadro de neumonía de etiología desconocida, estos casos que tuvieron origen en el mercado mayorista de mariscos Huanan de Wuhan [2]. EL 7 de enero de 2020 en el Centro Chino para el Control de Enfermedades y la Prevención de Enfermedades (CCDC) se identificó al agente causal de dicho síndrome respiratorio agudo severo como un nuevo Coronavirus (SARS-CoV-2) [3], este nuevo virus fue denominado por consenso internacional como COVID-19.[4]

La rápida diseminación de dicho virus alrededor del mundo generó un problema de salud a nivel mundial, por lo que el 11 de marzo de 2020 fue declarada por la Organización Mundial de la Salud como pandemia, tras alcanzar más de 90 millones de casos notificados en todo el mundo, en más de 114 países y con 4291 muertes. El primer caso reportado en el continente americano surgió el 19 de enero de 2020 en el estado de Washington, en Estados Unidos, en un paciente masculino con historia de tos y fiebre, con antecedente de viaje a China. En América latina el primer caso registrado fue reportado el 26 de febrero de 2020 en Brasil, un hombre de 61 años que viajó a Italia [5].

En México el primer caso se detectó el día 27 de febrero de 2020 en la Ciudad de México, se trataba de un mexicano que había viajado a Italia y presentó síntomas leves, debido a esto, el 28 de febrero se confirmó en México la Fase 1 de COVID 19, la cual comprendía los casos importados del extranjero, sin embargo, en ese momento no había medidas estrictas de salud por lo que para el 18 de marzo se reportaron 118 casos confirmados, así mismo, la Secretaría de Salud confirmó la primera muerte en México y para el 24 de marzo se inició la Fase 2 de la pandemia, tras registrar las primeras infecciones locales, en esta fase se suspendieron actividades económicas y las congregaciones masivas, así como el aislamiento en casa a los grupos de riesgo, para el 26 de marzo se suspenden las actividades no esenciales y para el 30 del mismo mes, se decretó una emergencia de salud nacional, dada la evolución de los casos

confirmados y las muertes por la enfermedad. El día 21 de abril 2020 se inicia **Fase 3**, iniciando con ella la Jornada Nacional de Sana Distancia [7].

Tabla 1. Clasificación de los coronavirus de importancia humana	
Adquiridos en la comunidad (asociados con enfermedad respiratoria leve)	
HCoV 229E	
HCoV OC43	
HCoV NL63	
HCoV HKU-1	
Zoonóticos (asociados con enfermedad respiratoria grave)	
SARS-CoV. Coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS)	
MERS-CoV. Coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS)	
SARS-CoV-2. Coronavirus de COVID-19	

Fuente. Diaz Castrillon J. Toro-Montoya A, SARS-CoV-2/COVID-19: The virus, the disease and the pandemic. Medicina y laboratorio 2020; Editorial Medica Colombiana, Abril 2020.

Los coronavirus son virus clasificados según el comité internacional de taxonomía, como virus del Reino Ribovirie, del Orden Nidovirales, del suborden Comidovirineae, de la familia Coronaviridae. Esta familia se subdivide en cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*, muchos coronavirus de estas familias son causantes de enfermedades en animales, y solo siete son de importancia médica, clasificándose a su vez en dos grupos: el primero, coronavirus adquiridos en la comunidad (HCoV), del cual se estima que produce entre el 10% y el 30% de los casos de resfriado común y el segundo, coronavirus zoonóticos (**Tabla 1**), los cuales pueden generar grandes epidemias de enfermedades respiratorias, [8].

El virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS- CoV-2) proviene de la Subfamilia Orthovirinae, del Genero Betacoronavirus, del Subgénero Sarbecovirus y de la Especie SARS (síndrome respiratorio agudo severo); siendo un virus de RNA de cadena simple trenzado o enrollado con envoltura simple. Los datos acerca del origen o la localización del reservorio natural no se han identificado; sin embargo, se identificó un coronavirus de murciélago y del pangolín RaTG13 que comparten 96.2% de la secuencia del genoma con el COVID-19, sin embargo, no se unen al mismo receptor (ACE2). [1] [3].

El virus tiene forma esférica o irregular, con diámetro aproximado de 125 nm, su genoma está constituido por una cadena simple de RNA, con polaridad positiva, con longitud de 27 a 32 kb, en la cual contienen 29 811 nucleótidos distribuidos en Adenosina (29.8%), Citosina (19.6%) Guanina (19,6%) y Timidina (32%). Tiene una cápsula o envoltura helicoidal con aspecto de corona, la cual contiene una serie de proteínas de

nucleocápside (N). La proteína N es la única presente en la nucleocápside y se une al genoma viral en forma de rosario; se cree que participa en la replicación del material genético viral en la célula y en el empaquetamiento de este en las partículas virales [8] (**Figura 1**).

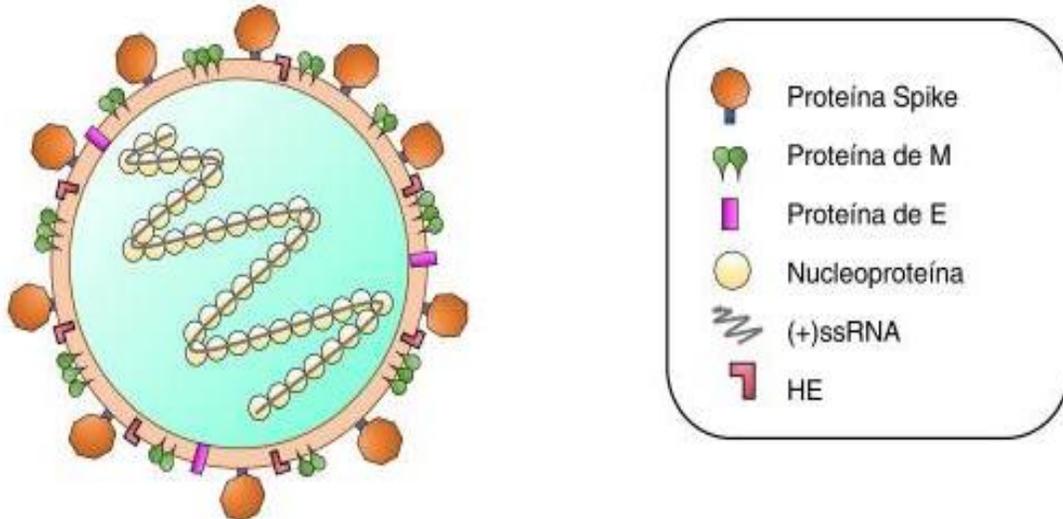


Figura 1. Partícula de coronavirus. Este tipo de virus contiene un material genético de ARN de hebra sencilla de polaridad positiva [(+) ssARN], con un tamaño de 27-32 kilobases. Está constituido por una nucleocápside y esta a su vez está compuesta por (+) ssARN y la Nucleoproteína; esta estructura está cubierta de una bicapa lipídica. Aquí se encuentran otras proteínas estructurales del coronavirus como es la proteína “spike” que cubre esta partícula viral, así como dímeros de Hemaglutinina-Esterasa (HE); también consta la proteína de Envoltura (E) altamente hidrofóbica y la proteína de Membrana (M), la más abundante en la superficie del virión.

Los coronavirus tienen una envoltura lipídica con tres proteínas ancladas en ella, denominadas E (envoltura), M (membrana) y S (del inglés spike o espícula), esta última le da al virión la apariencia de una corona. Las funciones de las proteínas M y E aún no están bien establecidas, pero se considera que podrían participar en el ensamblaje y liberación del virión. El genoma viral es notable por su extensión de aproximadamente 30 kb con 15 marcos de lectura abiertos (ORFs, del inglés, Open Reading Frames) que le permiten formar hasta 28 proteínas, un número inusualmente elevado para un virus con genoma RNA de cadena simple. La mayoría de las proteínas codificadas en dichos ORFs no hacen parte de la estructura del virión, y por lo tanto se denominan no estructurales (NS) [9]. Además, el genoma cuenta con un extremo 5' no codificante, el cual tiene un gorro o *cap*, y un extremo 3' con una cola de poli (A), que le permiten actuar

como RNA mensajero (mRNA) [8]. Aproximadamente las dos terceras partes codificantes del genoma hacia el extremo 5' están ocupadas por los ORFs 1a y 1b, los cuales generan poliproteínas largas, que mediante proteólisis producen una gran cantidad de proteínas no estructurales de tamaño variable. Entre estas se destacan la RNA polimerasa dependiente de RNA (RdRp), una helicasa y dos proteasas; estas últimas se encargan de partir las poliproteínas en sus fragmentos funcionales. La otra tercera parte del genoma, hacia el extremo 3', contiene los ORFs correspondientes a las proteínas estructurales (S, E, M y N) y a otras nueve proteínas pequeñas de función desconocida, que se traducen a partir de mRNAs subgenómicos [8] (**Figura 2**).

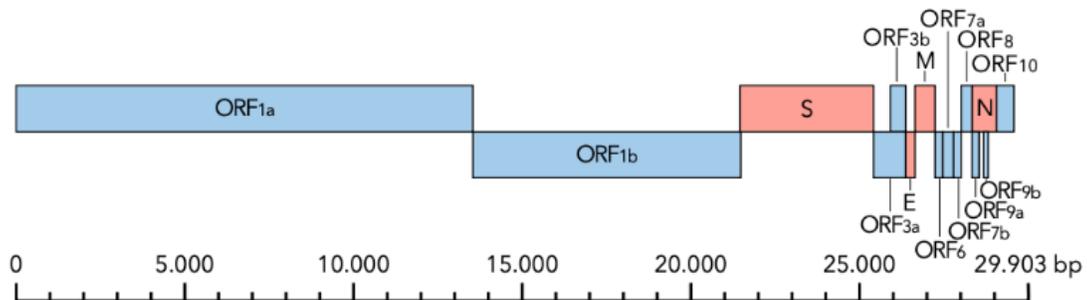


Figura 2. Estructura del genoma del SARS-CoV-2. Dos tercios del RNA viral, ubicados en el extremo 5' (ORF1a y ORF 1b), generan dos poliproteínas no estructurales: 1a y 1ab. La parte restante del genoma del virus codifica para otras proteínas de función desconocida y para las cuatro proteínas estructurales: la S (spike), la E (envoltura), la M (membrana) y la N (nucleocápside).

2.1. Replicación Viral

El SARS-CoV-2 entra a los neumocitos tipo II, y otras células mediante la unión de la proteína S con el receptor a la ECA2, una vez que se unen, estas se internalizan, causando una disminución de la expresión de ECA2. La proteína S es escindida por una proteasa (TMPRSS2 o CatB/L) en S1/S2 y S2', que separa las dos subunidades y produce un cambio de conformación para activar su estado de fusión. Una vez dentro de la célula, el genoma viral se libera al citoplasma y los ribosomas del huésped inician la traducción del gen de la replicasa, que consiste en dos ORF que codifican para dos poliproteínas. Las poliproteínas (pp1a y pp1ab) son escindidas por dos proteasas virales (PLpro y 3CLpro) en 16 proteínas no estructurales (nsp1-nsp16) que conforman el complejo viral de replicación-transcripción (RTC). Las nsps forman vesículas de doble membrana a partir del retículo endoplásmico rugoso (RER), en donde tiene lugar la replicación viral. Dentro de estas vesículas, una RNA polimerasa dependiente de RNA genera moldes de RNA de cadena negativa que utiliza para replicar nuevos genomas y

transcribe siete a nueve RNA subgenómicos, a partir de los cuales se sintetizan las proteínas estructurales. Una vez sintetizadas, las proteínas E, M y S se asocian al retículo endoplásmico mientras que la proteína N forma la nucleocápside, al unirse al RNA viral. Los viriones se ensamblan en el compartimiento intermedio del retículo endoplásmico de Golgi (ERGIC) de donde salen en vesículas que migran hacia la membrana y son liberados de la célula infectada mediante exocitosis [7] (**Figura 3**).

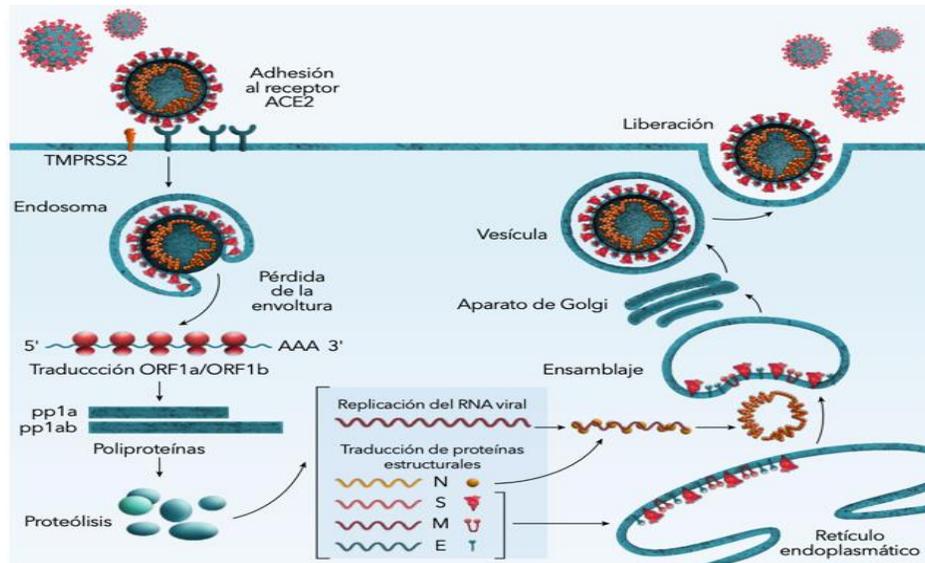


Figura 3. Replicación del SARS-CoV 2. Fuente: Diaz Castillo J. Toro-Montoya A, SARS-CoV-2/COVID-19: The virus, the disease and the pandemic. Medicina y laboratorio 2020; Editorial Médica Colombiana, 26 Abril 2020

A diferencia de otros virus RNA, los coronavirus tienen una exonucleasa (ExoN), encargada de mantener la fidelidad de la transcripción de su genoma y evitar la acumulación de mutaciones. Este control de calidad de la transcripción le hace resistente a la ribavirina y posiblemente a otros antivirales. [16].

2.2. Transmisión.

El modo en el que pudo transmitirse el virus de la fuente animal a los primeros casos humanos es desconocido, todo apunta al contacto directo con los animales infectados o sus secreciones [18]. Generalmente los coronavirus se replican primordialmente en las células epiteliales del tracto respiratorio inferior. Se ha demostrado que la mayoría de los

casos la vía de transmisión de la infección es persona – persona por diferentes vías, siendo las tres principales rutas de transmisión:

1. Transmisión por gotas: ocurre cuando una persona infectada está en contacto cercano (< 1 metro distancia) con alguien que presenta síntomas respiratorios y corre el riesgo de exponer sus mucosas (boca, nariz y conjuntiva) a gotas (de > 5 – 10 μm) potencialmente infecciosas al toser o estornudar y estas gotas liberadas son ingeridas o inhaladas por personas cercanas.
2. Transmisión por contacto: cuando un sujeto tiene contacto con superficies u objetos contaminados con el virus y posteriormente se toca la boca, la nariz o los ojos. Se ha reportado que SARS-CoV-2 es capaz de permanecer hasta 6.8 horas en plásticos, 5.6 horas en acero inoxidable y aproximadamente entre 1.1-1.2 horas en cobre, mientras que en papel tiene una duración de 3 horas, así como 1 a 2 días sobre madera, ropa o vidrio. Después de estos tiempos, el virus demostró disminución exponencial en el título del virus en todas las condiciones experimentales
3. Transmisión por aerosoles: sucede cuando las gotas respiratorias se mezclan en el aire del ambiente de un lugar relativamente cerrado, formando aerosoles sobre todo en procedimientos como intubación endotraqueal, broncoscopia, ventilación manual, ventilación no invasiva de presión positiva, producción de pujo en el expulsivo durante la atención de parto, reanimación cardiopulmonar, entre otros.

En los casos de transmisión vertical, de la madre al hijo, se considera que se producen por el contacto estrecho entre ellos tras el nacimiento. Se ha observado en 15 casos en los que el recién nacido presentaba síntomas de COVID-19 con detección de ARN de SARS-CoV-2, una expresión importante de las proteínas S y N del virus en la placenta, así como en las células fetales mononucleares, lo que demuestra la transmisión vertical del virus. Estas observaciones junto a las epidemiológicas sugieren que si bien la vía de transmisión vertical es posible, la transmisión se produciría fundamentalmente tras el nacimiento por el contacto del bebé con las secreciones respiratorias de la madre. Respecto a la transmisión a través de la leche materna, sólo se ha podido detectar RNA en la leche, no virus viables y en los casos detectados no se ha podido descartar la transmisión por contacto. [5]

2.3. Incubación

El período de incubación de COVID-19 es generalmente dentro de los 14 días siguientes a la exposición, la mayoría de los casos se producen aproximadamente cuatro a cinco días después de esta. En un estudio de 1099 pacientes con COVID-19 sintomático

confirmado, la mediana del período de incubación fue de cuatro días (rango de dos a siete días), con un período medio de incubación, en este estudio, de 5,1 días [49]. Otro estudio realizado en China con 88 casos confirmados reportó un periodo de incubación promedio de 6.4 días (IC95%, 5.6-7.7 días) con un rango de 2.1 a 11.1 días [16].

Utilizando datos de 181 casos confirmados en China con exposición identificable, un estudio de modelos estimó que los síntomas se desarrollaron en el 2,5% de las personas infectadas en 2,2 días y en el 97,5% de las personas infectadas en 11,5 días y después de 14 días fue muy poco probable que desarrollaran síntomas. Por esta razón, muchos organismos internacionales, como la Organización Mundial de la Salud, estipularon que el periodo de cuarentena debía durar dos semanas. [21]

2.4. Fisiopatología y respuesta inmune.

Durante la infección, se inicia una respuesta inmune exacerbada contra el virus, que es responsable de las diferentes manifestaciones clínicas y del daño del epitelio respiratorio. Los factores clave para generar esta respuesta inmune son la rápida replicación viral, su capacidad para reclutar células del sistema inmune, especialmente macrófagos y neutrófilos, la liberación de mediadores de inflamación, así como la disminución del número y la respuesta de los linfocitos T. (**Figura 4**)

Al ingresar a las vías respiratorias, el virus causa disminución del movimiento ciliar y daño celular como consecuencia de su replicación. Aunado a este daño, la disminución en la expresión de ECA2 causa una pérdida de la regulación del RAAS (sistema renina-angiotensina-aldosterona), lo que provoca un incremento en la concentración y actividad de Angiotensina II a través de AT1R, que produce vasoconstricción, aumento en la permeabilidad vascular, infiltración por neutrófilos y daño pulmonar [22].

Después de la entrada del virus a las células, el sistema inmune innato monta una respuesta inmediata e inespecífica en contra del virión, al reconocer el RNA viral. Esto desencadena cascadas de señalización que llevan a la producción de interferones (IFN) de tipo I (IFN- α e IFN- β) y a la activación del factor de transcripción NF κ B (por sus siglas en inglés de: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells). Los IFN de tipo I a través de la vía de señalización de STAT inician la transcripción de proteínas antivirales codificadas en genes estimulados por IFN; mientras que NF κ B induce la transcripción de citosinas proinflamatorias. [23] Éstas, junto con otros mediadores de inflamación liberados como consecuencia del daño citopático, reclutan macrófagos y neutrófilos, lo que resulta en una hiperproducción de citosinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno, similar a la “tormenta de citosinas” descrita en SARS y MERS, que favorecen la vasodilatación, fuga vascular y el edema alveolar, además de

la acumulación de detritos celulares dentro de los alvéolos y la aparición de membranas hialinas, que en conjunto causan hipoxia.

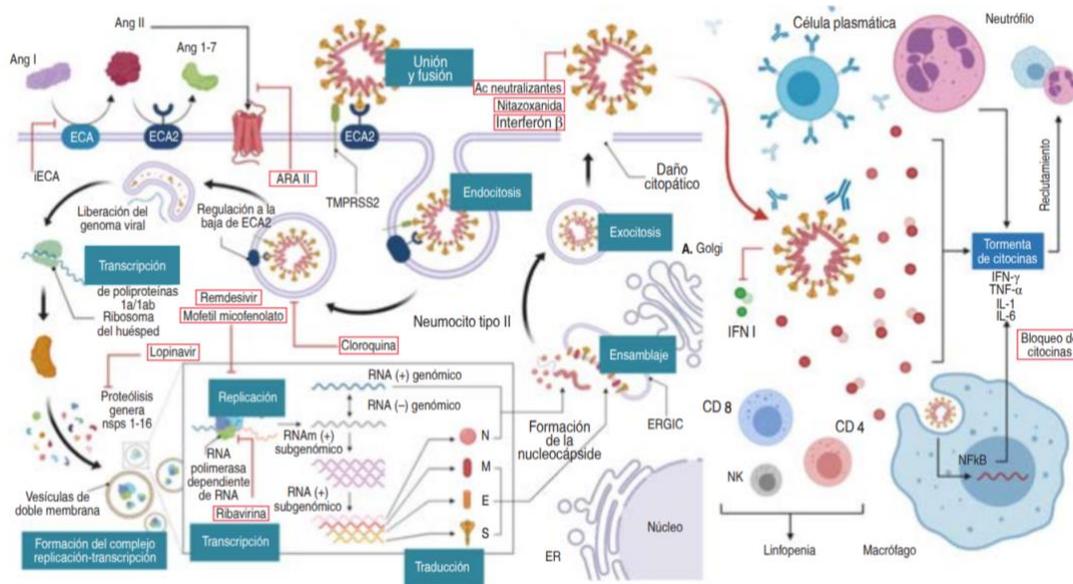


Figura 4. Mecanismo de invasión, replicación y patogénesis viral, así como sitios de acción de diferentes fármacos. Fuente: *Dheni Fernández, Morales Buenrostro L, The biology of SARS-CoV 2, Revista Mexicana de trasplantes, Agosto, 2020.*

La interleucina (IL)-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), al ser pirógenos endógenos, actúan sobre el hipotálamo para producir fiebre [24]. Esta respuesta inmune excesiva o mal regulada podría ser el punto central de la fisiopatología en COVID-19, y la causa del porqué los pacientes presenten síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, choque séptico, falla orgánica múltiple y eventualmente la muerte.[25]. El reclutamiento pulmonar de células inmunes de la sangre y la infiltración de linfocitos en las vías respiratorias pueden explicar la linfopenia y el aumento de la relación neutrófilos-linfocitos observados en alrededor de 80% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2.

La respuesta celular en pacientes con COVID-19 está mediada principalmente por linfocitos T CD8+, que son los responsables de la destrucción directa debido a que son linfocitos citotóxicos y pueden matar a las células infectadas por virus e inducir lesiones inmunológicas graves. [26] Sin embargo, la gran cantidad de IL-6 producida durante la tormenta de citoquinas podría bloquear esta respuesta, al inhibir la secreción de IFN- γ y aumentar la expresión de proteína de muerte celular programada 1 conocida como PD-

1. Por otro lado, la otra subpoblación de linfocitos T, los CD4+, desempeñan también un papel importante en el control del virus al incidir en la generación de la respuesta humoral, promueven la producción de anticuerpos específicos de virus mediante la activación de células B, T-dependientes [16]. Las células T cooperadoras tienen amplios efectos pro inflamatorios porque inducen: a) producción de citosinas responsables de la granulopoyesis y el reclutamiento de neutrófilos o factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), IL-1 β , IL-6, TNF α (causan síntomas inflamatorios sistémicos, incluida la fiebre); b) quimiocinas KC, MIP2A, IL-8, IP10, MIP3A (atraen y reclutando infiltrados inmunes); y c) metaloproteinasas de matriz (que participan en el daño tisular y la remodelación).[27, 28] En los pacientes infectados, acompañando a la respuesta descontrolada de macrófagos, hay una activación patológica de la trombina; por ello se observan múltiples episodios trombóticos que van desde isquemia periférica, tromboembolismo pulmonar hasta coagulación intravascular diseminada (CID)[27].

Durante mucho tiempo se ha sabido que, mientras que las mujeres embarazadas no son necesariamente más susceptibles a la enfermedad viral, cambia su sistema inmune durante el embarazo y puede asociarse con síntomas más severos. Esto es particularmente cierto hacia el final del embarazo [31]. El embarazo modifica el sistema inmune y en este proceso, intervienen múltiples factores que modulan la respuesta inmunológica innata y adaptativa de la madre:

- Inmunidad innata y embarazo: el feto es protegido de forma intrauterina por diferentes barreras mecánicas, como la placenta, el saco vitelino y el moco cervical, este último debido a su gran viscosidad y su alto contenido de péptidos antimicrobianos. Se ha descrito que las células amnióticas producen b-defensinas con actividad antimicrobiana, además de que el líquido amniótico tiene propiedad bacteriostática. Alrededor del 40% de las células deciduales son células de la inmunidad innata (neutrófilos, macrófagos, células NK y células dendríticas). Las células inmunológicas más abundantes en la interfase materno-fetal son las NK uterinas, con función fundamentalmente inmunomoduladora más que citotóxica. Actualmente, se ha establecido que existe un balance de las citoquinas Th1/Th2, el cual es regulado entre otros factores por los niveles hormonales; la pérdida de este equilibrio se asocia con pérdida fetal y desarrollo de preeclampsia, entre otros problemas.
- Inmunidad específica o adaptativa y embarazo: los Linfocitos T reguladores actúan como moduladores de la respuesta inmunológica de la madre. Durante el primer trimestre existe una disminución en los niveles de Linfocitos B (CD19+) y un aumento de los linfocitos T (CD4+) y para finales del tercer trimestre ambas subpoblaciones de linfocitos están disminuidas en sangre periférica. [34]

Dentro de las alteraciones del sistema inmunológico se presentan ciertos cambios con el fin de establecer un equilibrio, los estados inmunológicos maternos se adaptan activamente a las diferentes etapas gestacionales: desde un estado proinflamatorio (beneficioso para la implantación del embrión y placentación) en el primer trimestre a un estado antiinflamatorio (útil para el crecimiento fetal) en el segundo trimestre, y finalmente alcanzando un segundo estado proinflamatorio (preparándose para la iniciación del parto) en el tercer trimestre [32].

Existen cambios fisiológicos asociados al embarazo que hacen a las mujeres con dicha condición más susceptibles a infecciones del tracto respiratorio. Las alteraciones del sistema inmune, el edema de la vía aérea producido por el incremento de estrógenos y progesterona, el aumento del consumo de oxígeno y la restricción de la expansión pulmonar secundaria a la elevación del diafragma, predisponen a infecciones respiratorias con una evolución tórpida, además cursan con poca tolerancia a la hipoxia que puede llevar al desarrollo de neumonías severas [33]

La literatura más reciente señala que la infección por COVID-19 se caracteriza por generar un aumento importante de citoquinas a nivel sistémico (principalmente IL-2, IL-7, IL-10, factor de necrosis tumoral alfa, factor estimulante de colonias granulocíticas, interferón- γ inducible por proteína 10, proteína 1 quimioatrayente de monocitos, proteína inflamatoria 1 alfa y factor de necrosis tumoral α (TNF- α)), por lo que en las mujeres embarazadas que se encuentran bajo un estado proinflamatorio, la tormenta de citoquinas inducida por COVID-19 puede inducir un estado inflamatorio más severo.[33]

2.5. Efectos de la infección viral en el Embarazo.

Con respecto a los casos en los que la enfermedad se diagnosticó durante el segundo y tercer trimestre de la gestación, se ha informado de complicaciones perinatales, como parto pretérmino, preeclampsia, rotura prematura de membrana pretérmino, crecimiento intrauterino retardado, distrés respiratorio y muerte intrauterina, no obstante, aún no se dispone de datos suficientes para establecer una asociación con la infección por SARS-CoV-2. El parto prematuro, la rotura prematura de membranas y el sufrimiento fetal intrauterino se han considerado potenciales complicaciones de la infección materna por COVID-19, posiblemente causada por hipoxemia materna. Es conocido que la infección y la inflamación intrauterinas son contribuyentes importantes al parto prematuro debido al aumento de la expresión de citosinas inflamatorias (TNF- α e IL-1) quimiocinas, aumento de la actividad de las proteasas (MMP-8 y MMP-9), disolución de cementos celulares como la fibronectina y la apoptosis.[35]

Algunas gestantes COVID-19 desarrollan preeclampsia, lo cual también podría tener relación con el estado proinflamatorio causado por el virus. Andrade et al, relacionaron una actividad elevada de IFN tipo I con el desarrollo de preeclampsia en pacientes con LES. Sus hallazgos sugieren que el IFN- α elevado puede contribuir a la patogénesis de la preeclampsia en algunas mujeres con lupus al sensibilizar el endotelio vascular materno a los efectos anti angiogénicos de niveles incluso normales de sFlt1, así como al inhibir la transcripción del VEGF proangiogénico. Otras causas de inflamación como la infección del tracto urinario y la enfermedad periodontal durante el embarazo también se han asociado con un mayor riesgo de preeclampsia. [35]

En un metaanálisis reciente, se describen en gestantes con COVID-19 tasas de parto pretérmino de menos de 37 y 34 semanas de gestación de 41.1% (IC 95% 25.6-57.6) y 15% (IC 95% 3.9-31,7), respectivamente; la rotura prematura de membranas ocurrió en el 18.8% (IC 95% 0.8-33.5), mientras que la tasa de embarazos con preeclampsia fue del 13.6% (IC 95% 1.2-36.0) [35]

2.6. Clínica.

Es importante clasificar el estado clínico de la paciente, si es asintomática o sintomática, para dar tratamiento adecuado, así como vigilancia del desarrollo de los síntomas. La infección por COVID-19 puede ser asintomática hasta en el 75% de gestantes. [37]. En una revisión sistemática, el 7% de las personas embarazadas sometidas a pruebas de detección universal de COVID-19 dieron positivo, y el 73 % de estas personas eran asintomáticas; las personas embarazadas tenían más probabilidades de ser asintomáticas que las personas no embarazadas en edad reproductiva con COVID-19 [27]. En otra revisión sistemática, el 95% (IC del 95%: 45-100%) de las infecciones por COVID-19 en embarazadas fueron asintomáticas y el 59% (IC del 95%: 49-68%) permanecieron asintomáticas durante el seguimiento [38].

Cuando aparecen los síntomas se deben clasificar de acuerdo con la gravedad de la sintomatología. Los signos y síntomas que presentan las pacientes embarazadas con COVID-19 son similares al resto de pacientes. Los síntomas más comunes son los parecidos a un resfriado común leve-moderado, dentro de los que se encuentran tos, fiebre y disnea. A nivel de hallazgos de laboratorio, los más comunes son linfopenia y PCR elevada.

En un informe de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) COVID-19 Response Pregnancy and Infant Linked Outcomes Team que incluyó a más de 23,000 personas embarazadas y más de 386,000 mujeres no embarazadas en edad

reproductiva con infección sintomática del SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio. la frecuencia de los síntomas más comunes en cada grupo fue:

- Tos: embarazadas 50,3 % (no embarazadas 51,3 %)
- Dolor de cabeza: embarazadas 42,7 % (no embarazadas 54,9 %)
- Dolores musculares: embarazadas 36,7 % (no embarazadas 45,2 %)
- Fiebre: embarazadas 32,0 % (no embarazadas 39,3 %)
- Dolor de garganta: embarazadas 28,4 % (no embarazadas 34,6%)
- Dificultad para respirar: embarazadas 25,9 % (no embarazadas 24,8 %)
- Nueva pérdida del gusto u olfato: embarazadas 21,5 % (no embarazadas 24,8 %) [38].

Cuando aparecen los síntomas, la infección se puede clasificar según la gravedad de la sintomatología respiratoria en leve, moderada y severa (**Tabla 2**) La mayoría de los casos sintomáticos durante la gestación presentan una infección leve (85%). Los síntomas más frecuentes en la gestación son fiebre (40%) y tos (39%). Síntomas menos frecuentes son mialgias, disnea, anosmia, expectoración, cefalea y diarrea. Las alteraciones analíticas más comunes incluyen: leucopenia (sobre todo a expensas de linfopenia, presente en un 35% de gestantes), elevación de proteína C reactiva (presente en 50% de gestantes), hipertransaminasemia y proteinuria.

También se han descrito otros síntomas relacionados con distintos órganos y sistemas:

- Neurológicos: en un estudio con 214 pacientes ingresados en un hospital de Wuhan, el 36% tenían síntomas neurológicos: mareo (17%), alteración del nivel de conciencia (7%), accidente cerebrovascular (2,8%), ataxia (0,5%), epilepsia (0,5%) y neuralgia (2,3%). También se han descritos casos de síndrome de Guillain-Barré [40].
- Cardiológicos: la enfermedad puede presentarse con síntomas relacionados en el fallo cardíaco o el daño miocárdico agudo, incluso en ausencia de fiebre y síntomas respiratorios [41].
- Oftalmológicos: en una serie de 534 pacientes confirmados en Wuhan se detectaron en 20,9% ojo seco, 12,7% visión borrosa, 11,8% sensación de cuerpo extraño y 4,7% congestión conjuntival (el 0,5% la presentaron como primer síntoma) [42].

Tabla 2. Clasificación clínica del COVID-19 según la gravedad

INFECCIÓN LEVE
<ul style="list-style-type: none">o Cuadro de vías respiratorias altas (tos, odinofagia, rinorrea), asociados o no a síntomas inespecíficos (fiebre, mialgias), con PCR ≤ 7 mg/dL, linfocitos ≥ 1000 cells/mm³, LDH y ferritina normal). Escala CURB-65=0.
INFECCIÓN MODERADA
<ul style="list-style-type: none">o Neumonía leve: Confirmada con radiografía de tórax (infiltrado intersticial uni o bilateral) y sin signos de gravedad. SaO₂ aire ambiente $\geq 92\%$. No necesidad de vasopresores ni asistencia ventilatoria. Escala CURB-65 ≤ 1.o Alteraciones analíticas: PCR > 7mg/dl, linfocitos < 1000 cells/mm³, ferritina > 400ng/mL, y LDH > 300 U/L.
INFECCIÓN GRAVE
<ul style="list-style-type: none">o Neumonía grave: Fallo de ≥ 1 órgano o SaO₂ aire ambiente $< 90\%$ o frecuencia respiratoria de ≥ 30. Necesidad de vasopresores.o Distrés respiratorio: presencia de hallazgos clínicos o radiológicos sugestivos (disnea, tiraje intercostal, uso de musculatura respiratoria accesorio, infiltrados bilaterales en radiografía de tórax) junto a la evidencia de déficit de oxigenación arterial:<ul style="list-style-type: none">• Si PaO₂ no disponible: Índice de SatO₂/FiO₂ ≤ 315• Si PaO₂ disponible: PaO₂/FiO₂ ≤ 300<ul style="list-style-type: none">• Leve: PaO₂/FiO₂ 200-300• Moderado: PaO₂/FiO₂ 200-100• Grave: PaO₂/FiO₂ ≤ 100o Sepsis: disfunción orgánica y que puede ser identificada como un cambio agudo en la escala SOFA > 2 puntos. Un quick SOFA (qSOFA) con 2 de las siguientes 3 variables clínicas puede identificar a pacientes graves: Glasgow ≤ 13, Presión sistólica ≤ 100 mmHg y frecuencia respiratoria de ≥ 22/min.o Shock séptico: Hipotensión arterial que persiste tras volumen de resucitación y que requiere vasopresores para mantener PAM ≥ 65 mmHg y lactato ≥ 2mmol/L (18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia.o Enfermedad tromboembólicao Otras complicaciones: sobreinfección respiratoria bacteriana, alteraciones cardíacas, encefalitis.

Fuente: *Protocolo: Coronavirus (COVID 19) y Gestación, Protocolos Medicina Materno fetal Hospital Clínic- Hospital Sant Joan De Déu- Universitat De Barcelona actualización 08/03/2021*

- Otorrinolaringológicos: los síntomas más frecuentes son dolor facial, obstrucción nasal, disfunción olfatoria y del gusto. La frecuencia con la que presentan la hiposmia-anosmia y la hipogeusia-disgeusia están descritas entre el 5% y el 65% de los casos según las series, siendo en muchos casos el primer síntoma [43].

La pérdida de gusto y olfato fueron los síntomas que mejor predijeron la enfermedad, entre los referidos por los casos con sospecha de COVID-19 que utilizaron una aplicación de móvil de uso masivo en Reino Unido y EE. UU. [44]. En los resultados preliminares de la encuesta de seroprevalencia en España, con una prevalencia general de 5% (IC95% 4,7-5,4), la prevalencia de las personas que habían tenido anosmia fue 43,3% (IC95% 39,9-46,8) [45].

- Dermatológicos: se han observado manifestaciones muy variadas, desde erupciones tipo rash (principalmente en el tronco), erupciones urticarias vesiculosas similares a varicela o púrpura. En los dedos de manos y pies lesiones acro-cianóticas parcheadas, de pequeño tamaño, a veces confluentes y en ocasiones con ampollas. Estas lesiones son similares a la perniosis (sabañones) y aparecen con más frecuencia en niños y adolescentes sin otros síntomas [46].
- Hematológico: se describen mayor incidencia de fenómenos trombóticos asociados a los casos de COVID-19 que se manifiestan como infarto cerebral, isquemia cardiaca, muerte súbita, embolismos, trombosis venosa profunda. También una mayor incidencia de sangrados [47].

Parece que la gestación se asocia a un mayor riesgo de infección severa respecto a la población no gestante, especialmente en el tercer trimestre y cuando se asocian los siguientes factores de riesgo: edad materna avanzada, IMC elevado, hipertensión crónica y diabetes pregestacional. Otras comorbilidades para tener en cuenta son: enfermedades cardiopulmonares, renales estadios III-IV, inmunosupresión (trasplantadas, infección VIH <350 CD4, tratamientos inmunosupresores o tratamiento con corticoides equivalentes a > 20 mg prednisona durante > 2 semanas). La mortalidad en gestantes se sitúa alrededor del 0,1%. [37]

Las formas graves se pueden presentar como complicaciones de neumonía grave, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), enfermedad tromboembólica, sobreinfección respiratoria bacteriana, alteraciones cardiacas, encefalitis, sepsis y shock séptico. Puede usarse la escala SOFA (Sepsis-related, Organ Failure Assessment) para la valoración de la gravedad de la sepsis. (**Tabla 3** y **Tabla 4**) Aproximadamente un 15% evolucionan a formas graves, requiriendo el 4% de gestantes infectadas ingreso en unidad de cuidados intensivos y un 3% ventilación invasiva. [37]

Debe tenerse en cuenta que las pacientes con infección por COVID-19 pueden presentar un rápido deterioro clínico. La identificación temprana de aquellos casos con manifestaciones graves permite la realización de tratamientos de soporte optimizados de manera inmediata y un ingreso (o derivación) seguro y rápido a la unidad de cuidados intermedios/intensivos. Se utilizarán la escala de gravedad CURB-65 (**Tabla 5**) y la escala de ingreso en UCI ATS/IDSA (**Tabla 6**) como herramienta de ayuda en la decisión inicial de hospitalización y como apoyo al criterio clínico. [37]

Tabla 3. Q SOFA		
Parámetros	Puntos	
	0	1
Presión arterial sistólica (mmHg)	>90	<90
Frecuencia respiratoria	< 25 respiraciones/min	>25 respiraciones/min
Estado mental alterado	Alerta	No alerta

Tabla 3. El estado mental alterado o una puntuación >2 se asocia con un incremento significativo de la morbilidad en las mujeres embarazadas. Fuente: Greer O et al (2019) *Sepsis: Precision-Based Medicine for Pregnancy and Puerperium. Int. J. Mol, Sci* 2019

Tabla 4. Escala SOFA (sequential Organ Failure Assessment Score) >2				
Variables	Puntos			
	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂	<400	<300	<200 con apoyo respiratorio	<100, con apoyo respiratorio
SaO ₂ /FiO ₂	221-301	142-220	67 -141	<67
Plaquetas	<150 000/mm ³	<100,000/mm ³	<50,000/mm ³	<20,000/mm ³
Bilirrubinas	1.2 -1.9 (mg/dl)	2 - 5.9 (mg/dl)	6 – 11.9 (mg/dl)	>12 (mg/dl)
Hipotensión	PAM <70 mmHg	Dopamina <5μ/kg/min, Dobutamina (cualquier dosis)	Dopamina 5-15μ/kg/min Epinefrina <0.1μ/kg/min Norepinefrina <0.1μ/kg/min	Dopamina >15μ/kg/min Epinefrina >0.1μ/kg/min Norepinefrina >0.1μ/kg/min
Escala Glasgow	13-14	10-12	6-9	<6
Creatinina	1.2 -1.9	2- 3.4	3.5 – 4.9 Gasto urinario < 500 (ml/dl)	>5 Gasto urinario <200(ml/dl)

Fuente: IMSS (2018) *Guía de Práctica Clínica Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Sepsis Materna. México*

Tabla 5. Criterios de ingreso a hospitalización

- ⇒ Fiebre persistente > 38°C a pesar de paracetamol
- ⇒ Criterios de infección moderada: Radiografía de tórax con signos de neumonía, alteraciones analíticas como: PCR >7mg/dl, linfocitos < 1000 cels/mm³, ferritina > 400ng/mL y LDH > 300 U/L.
- ⇒ Criterios de infección grave (Tabla 3) o de ingreso en UCI (Tabla 7)
- ⇒ Escala de gravedad CURB-65 con puntuación total ≥1 (Cada ítem puntúa 1):
 - **C** Confusión aguda
 - **U** Urea > 19mg/dl
 - **R** ≥ 30 RPM
 - **B** Presión sistólica ≤90 mmHg o diastólica ≤60 mmHg
 - **65** Edad ≥ 65 (no aplica)
- ⇒ Criterios de ingreso por motivos obstétricos.

Fuente: Protocolo: Coronavirus (COVID 19) y Gestación, Protocolos Medicina Materno fetal Hospital Clínic-Hospital Sant Joan De Déu- Universitat De Barcelona actualización 08/03/2021

Tabla 6 Criterios de INGRESO EN UCI (ATS/IDSA).

Criterios mayores	
Necesidad de ventilación mecánica invasiva	
Shock con necesidad de vasopresores	
Criterios menores	
Frecuencia respiratoria >30	<ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia < 4.000 cel/mm³ • Trombocitopenia: plaquetas < 100.000 cels/mm³ • Hipotermia /Ta central < 36°C • Hipotensión con necesidad de administración agresiva de fluidos.
PaO ₂ /FiO ₂ <250	
Infiltrados multilobares	
Confusión/desorientación	
Uremia (BUN >20mg/DL)	

Fuente: Protocolo: Coronavirus (COVID 19) y Gestación, Protocolos Medicina Materno fetal Hospital Clínic-Hospital Sant Joan De Déu- Universitat De Barcelona actualización 08/03/2021

2.7. Diagnóstico.

En la fase actual de la pandemia, se debe considerar como caso de infección a cualquier embarazada con un cuadro clínico de infección respiratoria aguda u otros síntomas compatibles, determinado primeramente por la identificación de las manifestaciones clínicas descritas. Es fundamental la detección precoz de casos sospechosos de COVID-19 para hacer el diagnóstico en estadio inicial, indicar el aislamiento inmediato y hacer detección de contactos.[37]

Recientemente se han documentado series de casos de mujeres embarazadas asintomáticas que tuvieron pruebas positivas para SARS-CoV-2 en un 13.5% de acuerdo a Sutton et al (2020), de un total de 215 pacientes que ingresaron para resolución obstétrica. Para el caso de México, considerando las limitaciones en términos de sensibilidad de las técnicas de diagnóstico disponibles, el escenario epidemiológico de transmisión comunitaria y la necesidad de implementar estrategias costo-efectivas, no se recomienda realizar sistemáticamente pruebas de detección a personas asintomáticas [48].

Se recomienda que toda embarazada, que se presente con evidencia clínica o radiológica de neumonía, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o fiebre mayor o igual a 37.8 °C con alguno de los siguientes síntomas: tos persistente, descarga o congestión nasal, disnea, odinofagia, o sibilancias deberá ser estudiada para descartar enfermedad [39].

En casos con clínica compatible, la prueba rápida de antígeno únicamente se utilizará para casos con sintomatología < 5 días ya que después pierde sensibilidad. Independientemente de si ha realizado test de Antígeno o no, en caso de ingreso de una paciente con sintomatología compatible, deberemos realizar una PCR urgente.

- En casos con clínica compatible y una prueba negativa de antígeno se debe confirmar siempre con una PCR.
- En casos con sospecha clínica elevada y PCR también negativa se debe repetir la PCR nasofaríngea a las 48h.
- En casos graves con síntomas del tracto respiratorio inferior y PCR nasofaríngea negativa se debe considerar obtener muestra para PCR de esputo, aspirado endotraqueal o lavado bronquio alveolar. [37]

2.7.1. Pruebas moleculares de detección del SARS-CoV-2 para antígenos

RT-PCR: es el método de Reacción en Cadena de la Polimerasa, precedido por transcripción reversa y realizado en tiempo real. Es considerado el estándar de oro para el diagnóstico virológico de la COVID-19. El método consiste en la extracción del ARN viral, realizando una transcripción reversa de este ARN y una PCR. A medida que se acumula producto viral amplificado se genera una emisión de fluorescencia, a menor ciclo de inicio de emisión de señal significa una mayor carga viral. [53]

Hasta el momento el virus puede ser detectado 48 horas antes del inicio de los síntomas (presintomáticos), hasta 12 o 14 días en muestras del tracto respiratorio superior (hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo) y hasta 20 días en muestras del tracto respiratorio inferior como el esputo, el aspirado traqueal, el lavado bronquio alveolar [51] (**Figura 5**).

En este tipo de estudio se ha observado una sensibilidad del 70% cuando la muestra se toma de exudado faríngeo, mientras que para el lavado bronco-alveolar alcanza hasta el 93% [35]

Dinámica de la infección por SARS-CoV-2 (según datos disponibles actualmente)

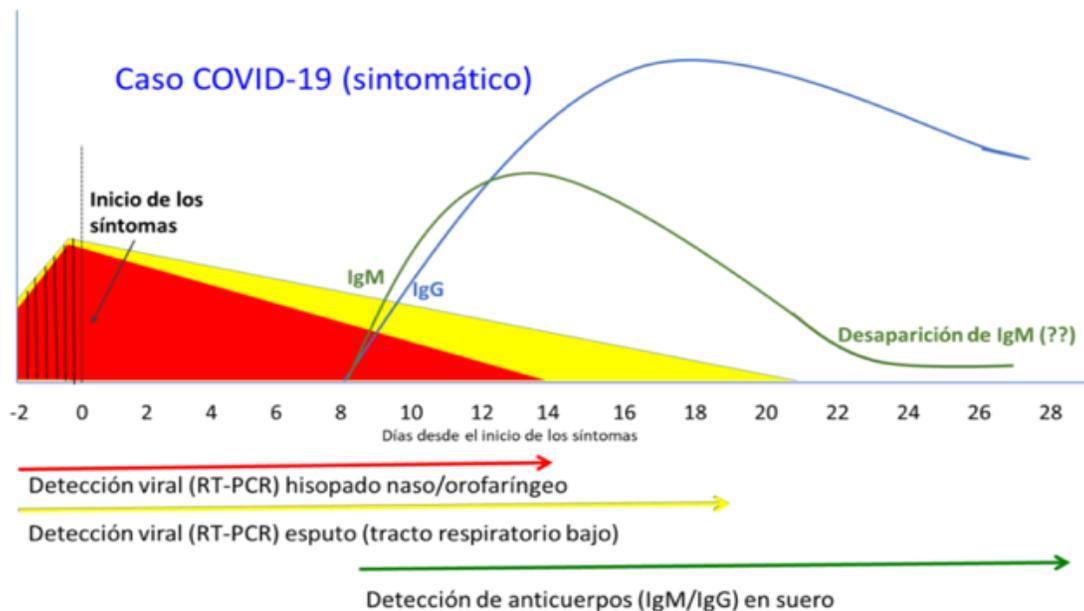


Figura 5. Dinámica de la infección de por SARS – CoV 2. Fuente: Directrices de laboratorio para la detección y el diagnóstico de la infección por el virus responsable de la COVID-19, 8 julio 2020, Organización Panamericana de la Salud,

RT-LAMP: Otro método de detección molecular del ARN viral es la amplificación isotérmica mediada por bucle (Loop-Mediated Isothermal Amplification). Esta amplificación se realiza a una temperatura fija, lo cual simplifica y acorta el tiempo del procedimiento, además no se necesita termocicladores. En un estudio de desarrollo de RT-LAMP para COVID-19, el ensayo mostró una sensibilidad de 89,9% [52].

2.7.2. Pruebas de anticuerpos.

Los ensayos serológicos que detectan los anticuerpos producidos por el organismo humano en respuesta a la infección por el SARS-CoV-2 pueden ser útiles en diversas circunstancias. Ya se dispone de pruebas comerciales y no comerciales que miden los anticuerpos aglutinantes (inmunoglobulinas totales (Ig), IgG, IgM, y/o IgA en diferentes combinaciones) utilizando diversas técnicas, entre ellas el inmunoensayo de flujo lateral (IFL), el ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA) y el inmunoensayo de quimioluminiscencia (CLIA).[54]

- **Pruebas inmunocromatográficas:** también llamadas pruebas rápidas, se basan en la formación de un inmunocomplejo entre antígenos marcados con oro coloidal y anticuerpos del paciente en una fase sólida (tira de nitrocelulosa) que es visualizado como una banda oscura cuando la prueba es positiva [56]. Hay una gran variedad de pruebas desde las que detectan anticuerpos tipo IgM e IgG específicos contra el SARS-CoV-2. Hasta la que detectan anticuerpos totales contra el virus. Su sensibilidad y especificidad es muy variable, 20% hasta 95% dependiendo de la prueba y del tiempo pasado desde el inicio de los síntomas. [57]
- **ELISA:** (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) realiza la detección de anticuerpos contra el SARS-CoV-2, permiten determinar los niveles de anticuerpos específicos en las muestras analizadas, pero tienen varios detalles que limitan su uso: son más laboriosas y demoran más tiempo en arrojar un resultado que las pruebas rápidas y se necesitan equipos especiales para la lectura de los resultados. [58, 59]
- **Inmunoquimioluminiscencia (CLIA):** Algunos de estos ensayos han mostrado poseer sensibilidad y especificidad superior a todas las demás pruebas de detección de anticuerpos anti-SARS-CoV-2. Los ensayos CLIA generalmente son similares en su configuración a los de ELISA, pero a diferencia de estos últimos, se utiliza un sustrato que se transforma en un producto que emite luz visible al ser procesado por la enzima conjugada en los reactivos del equipo.[25]

Tabla 7. Interpretación de resultados combinando PCR y detección de anticuerpos			
Resultados			Significado clínico
PCR	IgM	IgG	
-	-	-	Negativo
+	-	-	Fase precoz de la infección
+	+	-	Fase aguda
+	+	+	Fase aguda (más evolucionada que anterior)
+	-	+	Fase final de la infección
-	+	-	Estadio temprano con falso negativo. PCR de confirmación
-	-	+	Infección pasada
-	+	+	Enfermedad en evolución. PCR de confirmación

Fuente: *Pruebas Diagnósticas para el SARS CoV 2, Orientación provisionales, 11/09/2020, Organización Mundial de la Salud*

Dado que los anticuerpos (IgM/IgG) contra el virus son detectables solo alrededor del día 7 desde el inicio de los síntomas (50% de los casos), un resultado de serología negativo durante los primeros siete días de enfermedad no puede ser usado como criterio para descartar un caso [60]. La sensibilidad en la detección de anticuerpos totales incrementa a partir de la segunda semana tras el inicio de los síntomas; y para el día 14 más de 90% de pacientes ya han desarrollado anticuerpos (detectables por ELISA).[51] La técnica de referencia para el diagnóstico de COVID-19 sigue siendo la RT-PCR. La última recomendación de la OMS es no usar los TDR salvo en el campo de la investigación y en el caso de los anticuerpos también para estudios epidemiológicos [61]. Por lo tanto, IgM e IgG podría usarse de forma complementaria a la PCR para una mayor sensibilidad en el diagnóstico (**Tabla 7**)

Es importante conocer los antecedentes epidemiológicos para establecer cuáles son las mujeres gestantes que están en riesgo de portar infección y de acuerdo con la clínica, así como los resultados de laboratorio se puedan clasificar como:

- **Caso sospechoso:** persona de cualquier edad que en los últimos 7 a 10 días haya presentado al menos uno de los siguientes signos y síntomas: tos, disnea (dato de gravedad), fiebre o cefalea; acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas: Artralgias, Mialgias, Odinofagia, Rinorrea, Escalofríos, Polipnea, Disgeusia, Odinofagia, Conjuntivitis o Dolor torácico [36]
- **Caso de infección respiratoria aguda grave:** toda persona que cumpla con la definición de caso sospechoso de enfermedad respiratoria leve y además presente dificultad respiratoria.[36]
- **Caso confirmado:** Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y cuente con diagnóstico confirmado por laboratorio de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE.[36]
 - Caso con clínica y PCR o test antigénico positivo.
 - Caso asintomático con PCR o test antigénico positivo e IgG negativa o no practicada.
 - Caso que cumple criterios clínicos, con PCR o test antigénico negativo y resultado IgM positivo por serología de alto rendimiento (no tests rápidos) o inmunocromatografía (en este caso es necesario descartar un falso positivo de la IgM).[37]
- **Caso confirmado por asociación epidemiológica:** Persona que cumpla con definición operacional de caso sospechoso, pero que haya estado en contacto con un caso confirmado por laboratorio durante los últimos 14 días a partir de la fecha de inicio de síntomas.[36]

- **Caso descartado:** caso sospechoso con PCR negativa, y sin alta sospecha clínica ni vínculo epidemiológico con un caso confirmado.[37]
- **Caso con infección resuelta:**
 - Caso que ha tenido síntomas compatibles con COVID-19 más de 14 días antes de la fecha de la toma de la muestra para un diagnóstico serológico, que no se haya practicado PCR o con PCR negativa en el momento actual, que esté asintomático y con resultado positivo de infección pasada (IgM negativa y IgG positiva).
 - Caso asintomático con serología IgG positiva, independientemente del resultado de la PCR.

Se recomiendan imágenes diagnósticas de tórax como radiografías y TAC para la evaluación completa en pacientes embarazadas sospechosas de COVID-19. Los estudios radiológicos que se realizan en estas pacientes son iguales que en la población no gestante. Se debe efectuar rayos X de tórax con protección abdominopélvica y tomografía axial computerizada (TAC) de tórax sin contraste para descartar la presencia de neumonía viral.

2.7.3. Radiografía de Tórax.

Los hallazgos más frecuentes en las imágenes de tórax son (**Figura 6**):

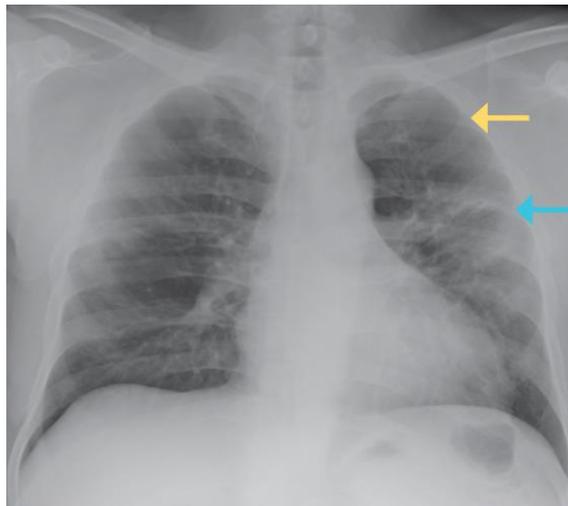


Figura 6. Radiografía tórax paciente con COVID 19. Fuente: Nishuly Y, Arenal J, Infección por SARS- CoV-2 (COVID 19) y sus hallazgos por imagen, agosto 2020, Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. Radiografía de tórax PA donde se observan áreas en vidrio despulido (flecha amarilla) con áreas de consolidación de

distribución periférica (flecha azul). Se observa la menor atenuación del patrón en vidrio despulido que permite la visualización de las estructuras vasculares.

- Opacidad focal, Tenue opacidad focal, Tenue aumento de densidad difuso, Patrón intersticial focal o difuso, Patrón alveolo-intersticial focal o difuso [35]

Las radiografías de tórax pueden ser normales en una enfermedad temprana o leve. En una revisión sistemática de 427 pacientes embarazadas diagnosticadas con COVID-19, se ha reportado que la sensibilidad de la radiografía de tórax es de 69% [62]. De acuerdo con la interpretación radiológica se puede clasificar como:

1. **Compatible/Altamente sugestivo:** Afectación unilateral o bilateral con lesiones de prácticamente de todo tipo de predominio en periferia. Certeza prácticamente absoluta
2. **Sugestivo/Sospechoso de COVID-19:** Menor cantidad de lesiones cuyo aspecto lo sugiere, aunque no necesariamente todas estén en periferia. Alta probabilidad
3. **No concluyente de COVID-19:** Ya sea por el aspecto, localización o la sutileza de las anomalías no podemos asegurar que estemos ante una infección por COVID-19
4. **No sugestivo de COVID-19/Diagnóstico diferencial:** El tipo de hallazgos nos sugieren otro diagnóstico: neumonía bacteriana, tumor, falla cardíaca, etc.
5. **Normal:** Sin hallazgos relevantes. Puede que el paciente o no tenga nada o que su infección por COVID-19 no se haya manifestado radiológicamente aun [63].

2.7.4. Tomografía de tórax.

La tomografía de tórax es el principal método diagnóstico radiológico para COVID 19, debido a su alta sensibilidad detectando alteraciones en todas las pacientes afectadas. El rendimiento de la TAC en COVID-19 ha sido reportado en diferentes series, con un reciente metaanálisis demostrando valores de sensibilidad 95% y especificidad 37%. Los valores predictivos positivo 92% y negativo 42% para la infección asumiendo una probabilidad pre-test en la población de un 85% [64].

Los hallazgos pulmonares encontrados con mayor frecuencia en la tomografía computarizada de tórax fueron opacidades en vidrio deslustrado (77%), compromiso pulmonar posterior (73%), compromiso multilobar (72%), bilateral afectación pulmonar (69%), distribución periférica (68%) y consolidación (41%) [38]. En el reporte de Shi et al, se refiere que la TAC de tórax se ha realizado a 9 embarazadas quienes mostraron hallazgos típicos de múltiples sombras irregulares en vidrio esmerilado a nivel pulmonar [35]. (**Figura 7a y 7b**)

Se han distinguido estadios y patrones por TAC acorde a los cambios durante la evolución y la recuperación de la infección por SARS-CoV-2 (**Tabla 8**) [62].

Tabla 8. Evolución tomografía de la infección por SARS-CoV-2		
Estadio 1	De 0 a 4 días	El patrón en vidrio despulido fue el principal hallazgo radiológico, subpleural en los lóbulos inferiores, unilateral o bilaterales
Estadio 2	De 5 a 8 días	Se observo un patrón de empedrado en 53% de los pacientes. En este estadio se agrava la infección y se extiende bilateral, multilobar con patrón difuso en vidrio despulido, empedrado o patrón de consolidación
Estadio 3	De 9 a 13 días	Se observa un patrón de consolidación en 91% de los pacientes. El área afectada crece lentamente
Estadio 4	> 14 días	Resolución gradual de la consolidación en el 75% de los pacientes. Sin presencia de empedrado, pero puede observarse patrón de vidrio despulido extenso. El periodo de absorción se extiende hasta 26 días desde el inicio de los síntomas

Fuente: Nishuly Y, Arenal J, *Infección por SARS- CoV-2 (COVID 19) y sus hallazgos por imagen*, agosto 2020, *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*

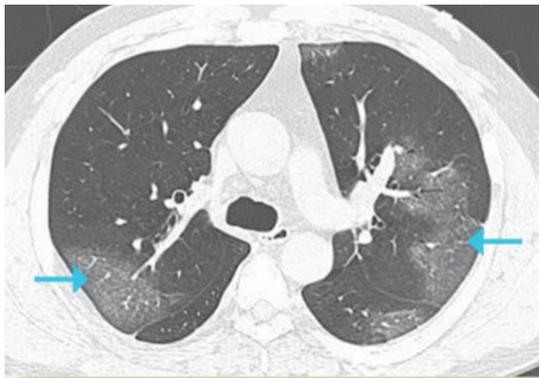


Figura 7a. Tomografía de tórax simple con ventana para pulmón en corte axial, donde se observa el típico patrón en vidrio despulido de distribución periférica por COVID-19 (flechas azules)

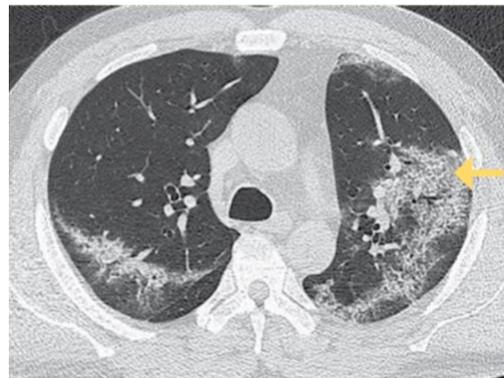


Figura 7b. Tomografía de tórax simple con ventana para pulmón en corte axial, donde se observa patrón en empedrado (flecha amarilla)

Fuente: Nishuly Y, Arenal J, *Infección por SARS- CoV-2 (COVID 19) y sus hallazgos por imagen*, Agosto 2020, *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*

La Sociedad Radiológica Holandesa desarrolló el CO-RADS (de su nombre en inglés COVID-19 Reporting and Data System), el cual establece la probabilidad de afección

pulmonar por SARS-CoV-2. Esta escala se debe usar en pacientes con síntomas de moderados a severos. Establece 7 categorías (**Tabla 9**) [62, 64].

Tabla 9. CO-RADS (COVID 19)		
CO-RADS 0	No interpretable	La técnica fue insuficiente para establecer un puntaje
CO-RADS 1	Sospecha muy baja	Estudio normal o no infeccioso
CO-RADS 2	Sospecha baja	Hallazgos típicos de otra infección, pero no COVID-19
CO-RADS 3	Dudoso	Características compatibles con COVID 19 pero también con otras enfermedades
CO-RADS 4	Alta sospecha	Hallazgos sospechosos de COVID 19
CO-RADS 5	Muy alta sospecha	Hallazgos típicos para COVID 19
CO-RADS 6	Confirmado	RT-PCR positiva para COVID 19

Fuente: Prokop M, Van Everdingen W, Van Rees Vellinga T, et al. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19 Definition and Evaluation.

Por su parte, Yang R et al. desarrollaron un score de severidad (Chest CT severity score) para diferenciar casos leves de severos basado en la extensión del daño pulmonar por COVID-19. Para esto, dividieron los 18 segmentos pulmonares en 20 regiones, asignando a cada una de estas un puntaje según el área comprometida: 0 puntos si no existían opacidades presentes, 1 punto para un compromiso menor a 50%, y 2 puntos si el compromiso es mayor o igual a 50%.

La suma total de puntos indica el score de enfermedad. Demostraron así diferencias en score entre enfermedad clínica leve y severa, la primera con una media de 13 puntos; y la segunda, 23.5, estableciendo un puntaje de corte óptimo de 19.5 que alcanza una sensibilidad de 83% y especificidad de 94% para diferenciar casos leves de graves, con un alto valor predictivo negativo de 96%.[67]

2.7.5. El ultrasonido pulmonar

El ultrasonido es un método seguro, transportable a la cama del paciente, libre de radiación ionizante y de bajo costo, por lo que es útil en el diagnóstico y monitoreo de pacientes con infección por SARSCoV-2 [18]. El hallazgo principal en ultrasonido es la enfermedad intersticial aguda, que produce artefactos hiperecoicos verticales que se apartan de la línea pleural, llamadas líneas B. El pulmón que pierde su contenido aéreo progresa de presentar un patrón pulmonar normal (con líneas A, las cuales se caracterizan por ser horizontales, cortas e hiperecoicas) a observar líneas B no coalescentes, después líneas B coalescentes hasta llegar a la consolidación [62]. (Figuras 7a, 7b, 7c, 7d)

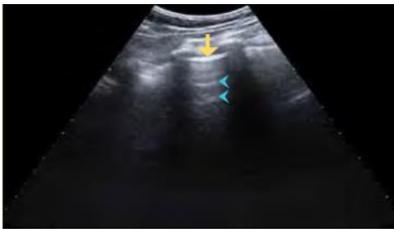


Figura 8a. Ultrasonido en escala de grises del tórax donde se observa la línea pleural (flecha amarilla) y las líneas A (cabezas de flecha), que corresponden al patrón pulmonar ecográfico normal.

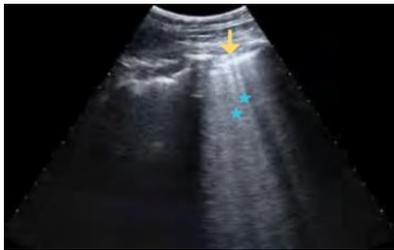


Figura 8b. Ultrasonido en escala de grises del tórax, donde se observa la línea pleural (flecha amarilla) y las líneas B (estrellas azules), estas últimas traducen engrosamiento intersticial.



Figura 8c. Ultrasonido en escala de grises del tórax, donde se observa la línea pleural (flechas amarillas) y las líneas B coalescentes (flechas azules) que traducen mayor engrosamiento intersticial

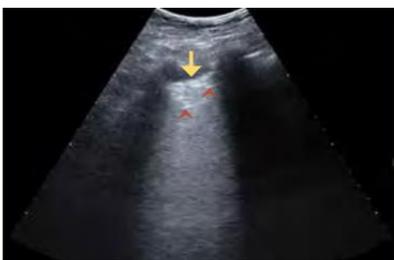


Figura 8d. Ultrasonido en escala de grises del tórax, donde se observa la línea pleural (flecha amarilla) y áreas hiperecoicas irregulares (puntas de flecha) que corresponden al broncograma aéreo en un área pulmonar de consolidación.

Fuente: Nishuly Y, Arenal J, Infección por SARS- CoV-2 (COVID 19) y sus hallazgos por imagen, Agosto 2020, Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM.

Los hallazgos más frecuentes encontrados fueron: línea pleural engrosada e irregular, patrón húmedo o intersticial, el cual se define por la presencia de > 3 líneas B en 2 espacios intercostales explorados [35]

Cabe resaltar que durante la gestación no se ha determinado un parón pulmonar específico, considerado normal una imagen aireada al igual que en una persona no gestante, el ultrasonido pulmonar presenta una sensibilidad del 100% y especificidad del 87% para el diagnóstico de patrón intersticial [35].

Como en otros escenarios clínicos, el laboratorio juega un papel esencial, más allá del diagnóstico etiológico, ya que permite establecer la severidad de la enfermedad, definir el pronóstico y seguimiento, así como ayudar en la monitorización del tratamiento. Las principales alteraciones analíticas en pacientes con COVID 19 [69]:

1. **Gasometrías:** alteraciones en el estado ácido base arterial, por lo que es importante tener presente las alteraciones en la gasometría arterial para poder realizar un correcto diagnóstico y tratamiento.
 - a. PaO₂ disminuida (menor o igual a 60 mmHg).
 - b. Aumento de la PaCO₂
 - c. Acidosis respiratoria, que puede presentarse junto a acidosis metabólica por presencia de ácido láctico.
2. **Linfopenia:** Un recuento linfocitario bajo (<0.4 x 10⁹/L) se asoció de una manera importante al desarrollo de neumonía grave. (Nº Neutrófilos/nº linfocitos >3.13)
3. **Neutrofilia:** El 87% de los pacientes con una cifra de neutrófilos por encima de 7x10⁹/L desarrollaron un peor curso clínico.
4. **Leucocitosis:** El 96% de los pacientes con recuento leucocitario superior a 10x10⁹/L presentaron un cuadro severo
5. **Dímero D:** El 81 % de los pacientes con niveles de Dímero D superiores a 1 mg/L presentaron un cuadro grave de neumonía, valores de mal pronóstico en el momento del ingreso. También se asoció a la aparición de complicaciones trombóticas.
6. **Proteína C reactiva:** Mayores niveles de proteína C reactiva (>150 mg/L) se relacionan con desarrollo de neumonía severa.
7. **Lactato deshidrogenasa (LDH):** El 100% de los pacientes con neumonía grave presentaron niveles por encima de 720U/L.
8. **Ferritina:** Niveles elevados de ferritina (> 2000 ng/mL) se relacionaron con el desarrollo de síndrome hemofagocítico (SHF)
9. **Procalcitonina (PCT):** La procalcitonina es un marcador de utilidad para vigilar la aparición de sobre infección bacteriana. Niveles superiores a 0,5 µg/L corresponden a un riesgo 5 veces mayor de infección severa.

10. **Troponina T:** Durante la hospitalización los pacientes con niveles elevados de TnT tuvieron más frecuencia de arritmias malignas que los que presentaban niveles de TnT normales.
11. **Interleucina -6:** Niveles elevados de IL-6 (>80pg/mL), se asocian al desarrollo de SHF y a fallo respiratorio severo.
12. **Péptidos natriuréticos** (BNP, NT-proBNP): La elevación de péptidos natriuréticos son un factor de riesgo de muerte independiente en pacientes con Covid-19.
13. **El aumento de la actividad de la ALT** se relacionó con peor evolución, especialmente con niveles superiores a 40 U/L.
14. **Albúmina** en suero, se considera un marcador del pronóstico de la enfermedad
15. **Pruebas de coagulación** básicas al ser una de las más graves complicaciones, aumento de riesgo de tromboembolismo.

En toda mujer gestante con clínica compatible con COVID 19 se debe solicitar un hemograma completo, bioquímica con Na, K, Ca, Mg, proteínas totales, Creatinina, perfil hepático con lactato deshidrogenasa (LDH), urea, proteína C reactiva (PCR), Dímero D, perfil de coagulación y gasometría [35].

Los cambios analíticos iniciales incluyen linfopenia, leucopenia y elevación de proteína C reactiva. En el estudio de Chen et al, 5 de 9 pacientes afectadas por COVID 19 que estaban en tercer trimestre de gestación, presentaron linfopenia y 3 registraron aumento de las aminotransferasas [35] En una revisión sistemática de personas embarazadas y recién embarazadas con COVID-19 presunto o confirmado, los hallazgos de laboratorio incluyeron [68]:

- Niveles elevados de proteína C reactiva (49 %)
- Linfopenia (33 %)
- Leucocitosis (26 %)
- Nivel elevado de procalcitonina (23 %)
- Química hepática anormal (15,4 %)
- Trombocitopenia (6,6 %)

2.8. Manejo y tratamiento de la enfermedad.

La evidencia acerca de la evolución y el manejo de la enfermedad por SARS-CoV-2 en pacientes durante el embarazo y postparto, sugiere que el embarazo no aumenta el riesgo de contraer la infección por SARS-CoV-2, pero parece empeorar la evolución clínica del COVID-19 en comparación con las mujeres no embarazadas de la misma edad. El manejo de todas las pacientes debe incluir el aislamiento temprano y el cuidado de soporte brindado por un equipo de especialistas [33]

2.8.1. Cuidado prenatal

La atención prenatal es un servicio esencial que no puede suspenderse debido a que las complicaciones asociadas al embarazo, parto y puerperio [71]. Las medidas de prevención y mitigación iniciales, en el escenario epidemiológico asociado a SARSCoV-2, contemplan que las consultas de control prenatal se lleven a cabo en el primer nivel de atención, con las siguientes consideraciones [48]:

- Espaciar la frecuencia de las consultas y reducir el número de personas citadas por día conforme al esquema (**Tabla 10**)
- Priorizar en la consulta prenatal la atención de mujeres con embarazo de alto riesgo y buscar factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones obstétricas tales como diabetes gestacional o preeclampsia, así como sintomatología para sospecha de COVID-19.
- No deberán suspenderse o postergarse acciones prioritarias como aplicación de vacunas como influenza y TDPA, así como el diagnóstico oportuno de VIH y sífilis.
- A partir de la primera consulta establecer un seguimiento telefónico entre la mujer gestante y la unidad de salud.
- Los casos sospechosos de COVID-19 permanecerán en aislamiento domiciliario por 14 días y podrán retomar las consultas si el cuadro infeccioso se ha resuelto [48].

Consulta	Semanas
1	Primer trimestre
2	24-28 sdg
3	28-32 sdg
4	32-36 sdg
5	>38 sdg

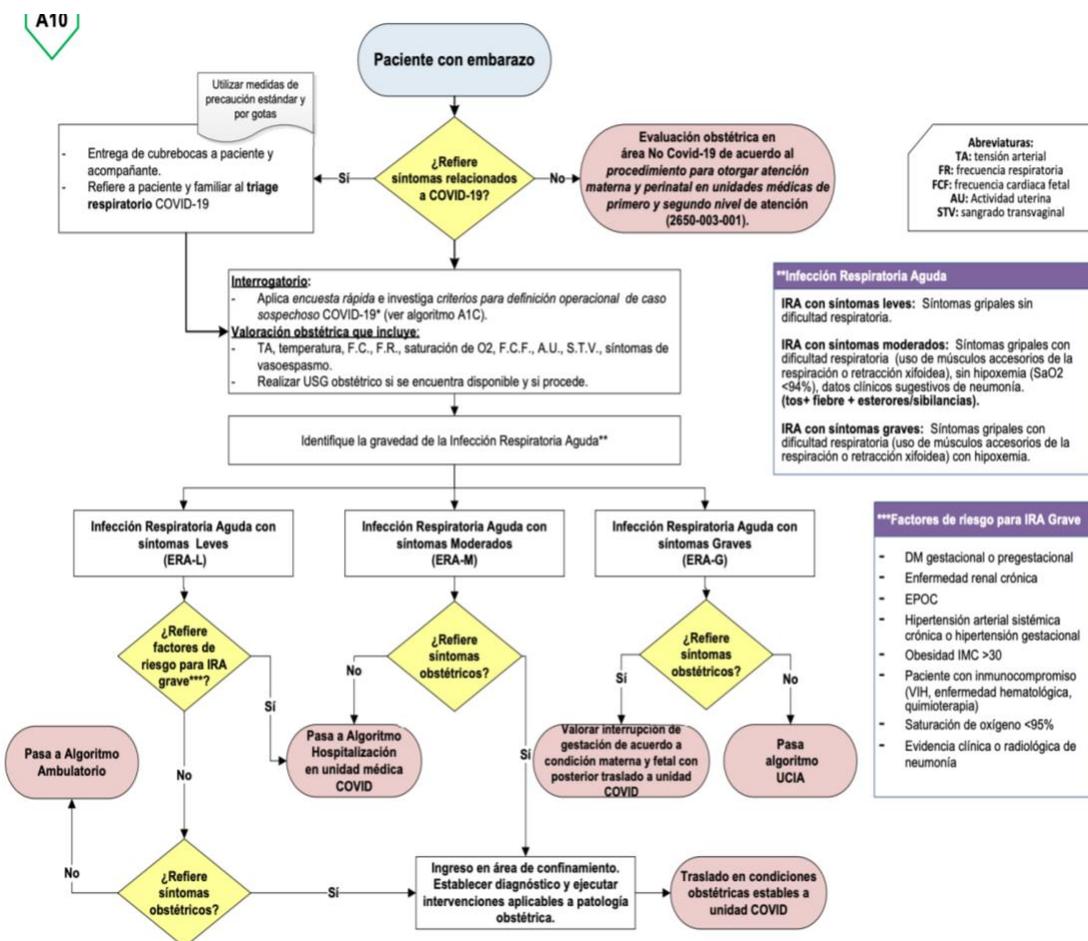
Fuente: Lineamiento para la prevención y mitigación de COVID-19 en la atención del embarazo, parto, puerperio y de la persona recién nacida

Existe información limitada sobre los efectos de estas modificaciones en los resultados maternos, algunos países informaron un aumento de las tasas de mortinatos, que

pueden estar relacionados con interrupciones en la atención prenatal y con una mayor frecuencia de partos domiciliarios [72].

Aunque la mayoría (> 90%) de las embarazadas infectadas se recuperan sin ser hospitalizadas, puede ocurrir un rápido deterioro clínico y las pacientes embarazadas sintomáticas parecen tener un mayor riesgo de enfermedad grave y muerte en comparación con las mujeres no embarazadas sintomáticas en edad reproductiva. Los factores de riesgo de enfermedad grave y muerte en el embarazo incluyen una edad media mayor (≥ 35 años), obesidad y comorbilidades médicas preexistentes (en particular hipertensión y diabetes) [38].

Algoritmo 1. Manejo de Paciente con sintomatología COVID-19



Fuente: Algoritmo internos para la atención del COVID -19. Dirección de prestaciones medicas, Gobierno México, septiembre 2020

Ante cualquier paciente que acude a un centro sanitario con sintomatología de infección respiratoria se le ofrecerá una mascarilla quirúrgica, tanto a ella como a su acompañante y en caso de sospecha de infección por SARS-CoV-2, será conducida a la habitación de aislamiento habilitada para ello. Donde se realizará valoración clínica por parte del especialista, la cual consiste en (**Algoritmo 1**) [37]:

- Historia clínica y exploración física, con toma de constantes, saturación O₂ y frecuencia respiratoria
- Toma de radiografía de tórax en caso de indicación clínica de acuerdo con la sintomatología y hallazgos exploración física (fiebre > 37.8°C, saturación < 95%, frecuencia respiratoria >25x´)
- Toma de laboratorios: Hemograma, bioquímica con Na, K, Ca, Mg, proteínas totales, creatinina, perfil hepático con LDH, urea, PCR, ferritina y D-Dímero y tiempos de coagulación.
- Auscultación de la Frecuencia cardiaca fetal o ecografía fetal para confirmar viabilidad y bien estar fetal
- Obtención de muestras respiratorias para RT-PCR o test rápido de antígeno de SARS-CoV-2 [37].

Tras la valoración se decidirá si se cumplen criterios de ingreso (**Tabla 5 y 6**) según la severidad, la presencia de comorbilidades o factores de riesgo o por motivos obstétricos. Las mujeres embarazadas con sospecha de covid-19 deben ser estratificadas con base en su condición clínica en tres categorías de enfermedad: leve, moderada o grave (**Tabla 2**) [70].

2.8.2. Manejo de la enfermedad leve.

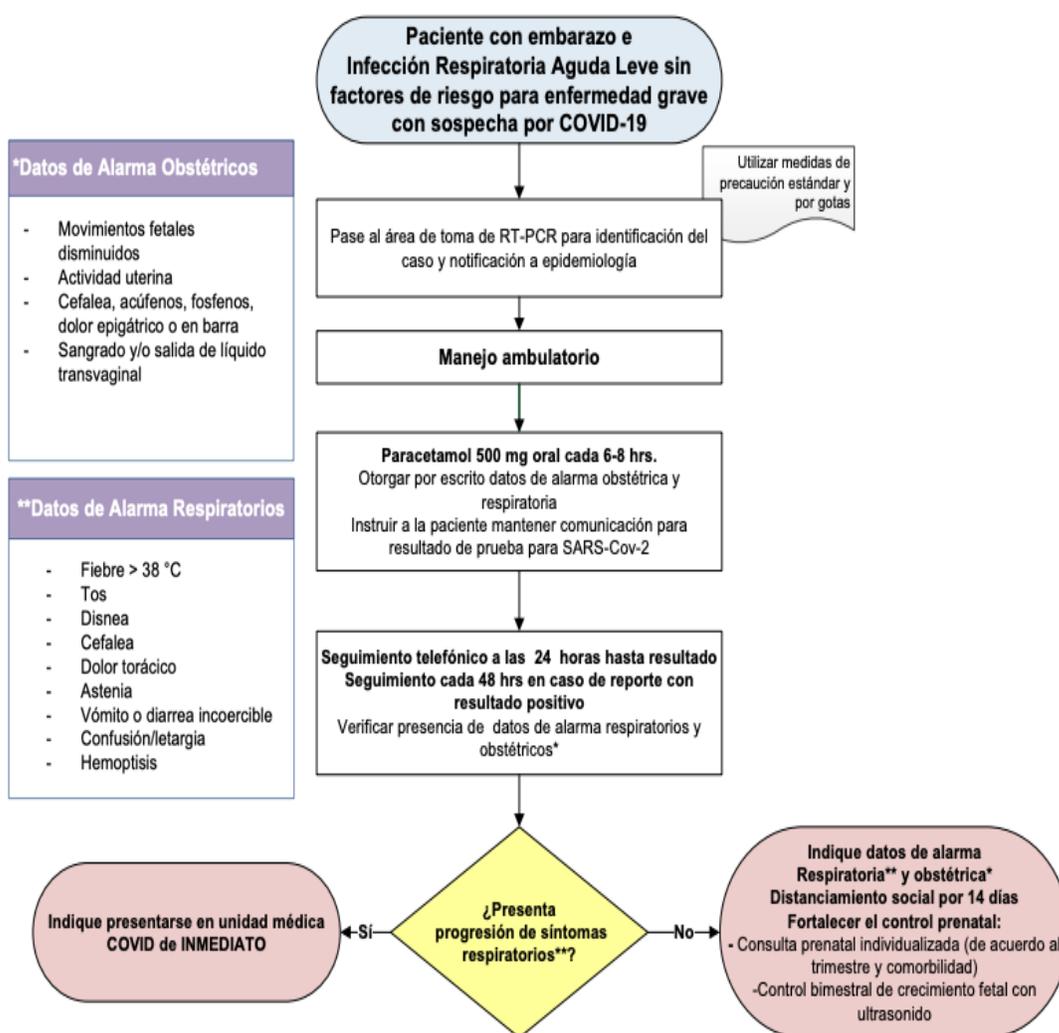
Las mujeres embarazadas que experimentan síntomas leves y han sido confirmadas positivas para covid-19 no requieren ser hospitalizadas, pero sí deben ser aisladas para evitar la diseminación y transmisión del virus. El manejo de estos casos es meramente sintomático, por ejemplo, con el uso de antipiréticos para control de fiebre [71]. Después de la exclusión de criterios de ingreso la paciente podrá ser dada de alta con recomendaciones y medidas de aislamiento domiciliario [37] (**Algoritmo 2**):

- Recomendaciones y tratamiento:
 - Reposo domiciliario y control de temperatura
 - Antitérmicos (paracetamol hasta un máximo de 1g/6h) si precisa.
 - Hidratación adecuada
 - HBPM dosis profilácticas: Está indicado el tratamiento en todas las gestantes asintomáticas o con clínica leve que no requieren ingreso y se

disponga de PCR o test de antígeno positivo. Deberá mantenerse el tratamiento durante un mínimo de 10 días.

- En temporada gripal, se administrará Oseltamivir empírico.
- Medidas de aislamiento domiciliario durante 14 días con medidas de higiene de manos y aislamiento del resto de familiares que se encuentren en contacto con la paciente.
- Seguimiento:
 - Programar visita telefónica en 24 - 48 h para valorar la evolución clínica y dar resultado de RT-PCR si estuviera pendiente.

Algoritmo 2. Embarazo y COVID-19. Manejo Ambulatorio



Fuente: Algoritmo internos para la atención del COVID -19. Dirección de prestaciones médicas, Gobierno México, septiembre 2020.

Las visitas rutinarias del embarazo, análisis y ecografías de screening se pospondrán a ser posible hasta la retirada del aislamiento

Se recomendará acudir a nueva valoración en sala de urgencias en caso de fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ por más de 3 días consecutivos con antipiréticos, sensación de ahogo, dolor torácico, hemoptisis, confusión/letargia, vómitos o diarrea incoercibles o presencia de datos de alarma obstétrica [37].

2.8.3. Manejo de la enfermedad moderada.

La enfermedad moderada se define por la presencia de: frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, saturación arterial de oxígeno (SatO₂) en reposo $\leq 93\%$ con FiO₂ 21%, o la relación presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO₂) sobre concentración de oxígeno del aire inspirado (FiO₂) ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 300 mmHg, fiebre persistente, radiografía con signos de neumonía así como comorbilidades como hipertensión arterial crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes pregestacional, inmunosupresión (trasplantada, infección por el VIH con <350 CD4, tratamiento prolongado con corticoides) se indicara ingreso hospitalario (**Algoritmo 3**) [73].

- Al ingreso se realiza valoración médica adecuada,
- Radiografía de tórax o en caso necesario se podrá realizar tomografía de tórax.
- Toma de paraclínicos: hematología, bioquímica, coagulación, Dímero D y marcadores de severidad (ferritina, procalcitonina, troponina I y coagulación) Solicitar serología VIH y VHB [37]

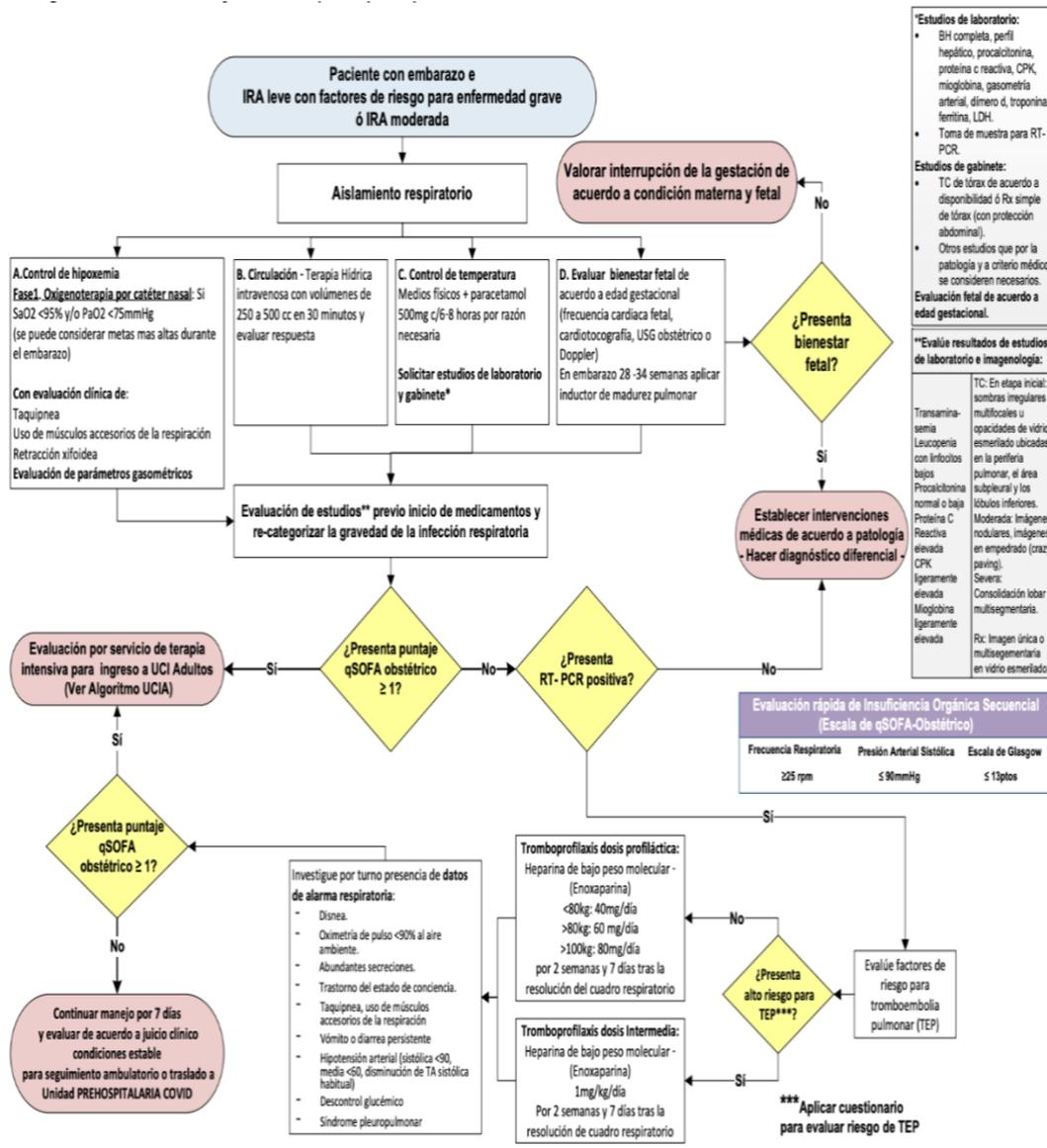
2.9. Escalones terapéuticos.

- Oxigenoterapia convencional a diferentes concentraciones: es el primer escalón terapéutico en pacientes que presenten una situación de hipoxemia (SpO₂) $< 92\%$ respirado a aire ambiente. El objetivo debe ser ajustar la FiO₂ (partiendo de oxigenoterapia con puntas nasales al uso
- de ventimask hasta 0.4 – 40%) para mantener un nivel de oxigenación adecuado [37], la OMS sugiere mantener una SpO₂ materna >92 a 95% una vez que la paciente está estable [71]. Si durante un turno la paciente se mantiene con niveles de SpO₂ correctos se podrá considerar la disminución en estos escalones terapéuticos.

La ventilación mecánica no invasiva (**VMNI**) se refiere a cualquier procedimiento de ventilación que no precise una vía endotraqueal, se dispone de dos modalidades BIPAP

(presión positiva en la vía aérea de doble nivel) y CPAP (presión positiva continua de la vía aérea) (Tabla 11) [75].

Algoritmo 3. Manejo Hospitalario en Pacientes con COVID 19 y embarazo



Fuente: Algoritmo internos para la atención del COVID -19. Dirección de prestaciones médicas, Gobierno México, septiembre 2020

Tabla 11. Criterios para iniciar soporte respiratorio	
Clínicos	Gasométricos
Disnea moderada – grave (uso de musculatura accesoria o movimiento abdominal paradójico)	PaO ₂ /FiO ₂ < 200
Taquipnea > 30 rpm	Fallo ventilatorio agudo (pH < 7.35 con PaCO ₂ > 45 mm Hg)
Ausencia de fallo multiorgánico	

Fuente: Olaya S, Tejeda j, Pérez M, Manejo ventilatorio en una paciente obstétrica con síndrome de dificultad respiratoria del adulto, Journal usco abril 2020

- Se iniciará una PEEP de 10 cm H₂O con un flujo de 14 lpm de oxígeno.
- Se deberá controlar la presión arterial cada 15 minutos, dado que la PEEP elevada puede disminuir la Presión Arterial.
- Circuito de rescate:
 - En el caso que estas medidas antes descritas no sean efectivas (ROX index [(SpO₂/FiO₂) /FR] entre 4 y 8), se consensuará la decisión de traslado e ingreso en UCI con anestesiólogo de guardia y se activará traslado vía SEM.
 - Si la paciente presenta un deterioro respiratorio rápido (ROX index < 4) se trasladará a sala de partos o quirófano y se valorará la intubación orotraqueal e inicio de ventilación invasiva previo al traslado.

Tabla 12. Criterios de Fracaso de VMNI
No mejora el estado mental (letargia > PaCO ₂ / agitación < PaO ₂)
No mejora disnea o trabajo respiratorio
Ausencia de mejoría gasométrica a las 2 ^a hora
Intolerancia paciente
Inestabilidad hemodinámica, IAM, arritmias ventriculares
Necesidad de intubación endotraqueal y ventilación mecánica convencional

Fuente: Olaya S, Tejeda j, Pérez M, Manejo ventilatorio en una paciente obstétrica con síndrome de dificultad respiratoria del adulto, Journal usco abril 2020.

La ausencia de respuesta positiva clínica o gasométrica en las primeras horas, tras haber realizado todos los posibles ajustes de parámetros y correcciones, obliga a valorar la intubación y ventilación mecánica invasiva en UCIA (**Tabla 12**) [37]

Durante la ventilación mecánica de embarazadas se deben tomar en cuenta las siguientes consideraciones fisiológicas y anatómicas: 1) El feto requiere PaO₂ > 70 mmHg, equivalentes a saturación > 95% para evitar hipoxia fetal. 2) La transferencia del CO₂ a través de la placenta depende de la diferencia de 10mmHg entre la circulación materna y fetal, por lo que la hipercapnia materna produce acidosis respiratoria fetal. 3) La PaCO₂ > 60 mmHg genera un aumento de la resistencia en las arterias uterinas y de manera secundaria, disminución de los flujos útero placentarios [37].

2.9.1. Tromboprofilaxis.

La infección por COVID-19 se considera factor de riesgo trombótico además el embarazo y el puerperio aumentan el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) respecto a la población general, por lo que se recomienda administrar tratamiento trombo profiláctico ajustado por peso a todas las embarazadas con infección por COVID-19 confirmada. Además, se recomienda hacer una anamnesis dirigida a la existencia de otros factores de riesgo de ETV en estas pacientes (**Tabla 13**) [76]. Las recomendaciones son las siguientes:

- Paciente con inicio de síntomas < 4 semanas:
 - Gestante con < 4 factores de riesgo trombótico, incluida la infección por COVID-19 como factor de riesgo: HBPM profiláctica durante el ingreso y durante 30 días al alta
 - Gestante con ≥ 4 factores de riesgo trombótico: HBPM profiláctica durante ingreso, en el resto de la gestación y durante 6 semanas posparto.
 - Puérpera con infección COVID en el momento del parto: HBPM a dosis profiláctica ampliada durante el ingreso. Al alta domiciliaria, HBPM profiláctica durante 6 semanas posparto.
- Paciente con inicio de síntomas > 4 semanas antes del ingreso:
 - HBPM profiláctica durante el ingreso. Al alta domiciliaria, HBPM según criterios habituales de trombo profilaxis durante la gestación y el puerperio [76, 37]

Tabla 13 Factores de riesgo trombótico en la gestación y puerperio

RIESGO	GESTACIÓN	PUERPERIO
ALTO	<ul style="list-style-type: none"> - Trombofilia de alto riesgo (homocigoto FVL, déficit AT, PS o PC) sin ETE previa - Cualquier episodio previo de ETE excepto episodio único relacionado con cirugía mayor - ETE recurrente - Paciente en tratamiento con AVK - Deficit de AT y SAF 	<ul style="list-style-type: none"> - Cualquier episodio previo de ETE - Uso de HBPM durante la gestación
INTERMEDIO	<ul style="list-style-type: none"> - Comorbilidad médica (cáncer, enf- cardíaca, LES activo, EII o poliartropatía inflamatoria, Sx. Nefrótico, DM I con nefropatía, drepanocitosis, ADVP) - Ingreso hospitalario - Episodio único de ETE en relación a cirugía mayor - Cualquier cirugía durante el embarazo - SHO (sólo primer trimestre) 	<ul style="list-style-type: none"> - Obesidad (IMC>30) - Hemorragia posparto con pérdida hemática >1L o transfusión - Inmovilización 3 días - Éxitus fetal en gestación actual Fiebre puerperal Preeclampsia + CIR - Reingreso o ingreso prolongado en el puerperio (3 días) - Cualquier procedimiento quirúrgico en el puerperio (excepto reparación inmediata periné) - Cualquier procedimiento quirúrgico en el puerperio (excepto reparación inmediata periné) - Cesárea en curso de parto - Hª familiar de ETE (1º grado) - Trombofilia de bajo riesgo (heterocigoto FVL o mutación gen protrombina G20210A)
BAJO	<ul style="list-style-type: none"> - Edad >35 años - Paridad 3 – Tabaquismo - Paraplejia - Preeclampsia en gestación actual - Obesidad (IMC>30) - Inmovilización 3 días - Hª familiar de ETE no provocado o relacionado con estrógenos - Trombofilia de bajo riesgo (heterocigoto FVL o mutación gen protrombina G20210A) - FIV/ TRA - Factores de riesgo transitorios: deshidratación/ hiperemésis, infección sistémica actual, viajes de larga duración (>4h) 	<ul style="list-style-type: none"> - Grandes venas varicosas - Gestación múltiple - Cesárea electiva - Parto instrumentado - Parto prolongado >24 horas

Fuente: Adaptado de: Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Green-top Guideline No. 37a.London: RCOG;

Asimismo, recordar también la importancia de ajustar las dosis de HBPM profiláctica por peso (**Tabla 14**) [76].

Las contraindicaciones para el uso de HBPM son: no se administrará o suspenderán en aquellas pacientes con riesgo hemorrágico (hemorragia activa o postparto, placenta previa, Enfermedad de Von Willebrand, hemofilia o coagulopatía adquirida, trombocitopenia, accidente vascular cerebral isquémico o hemorrágico en las últimas 4 semanas, insuficiencia renal, hepatopatía grave, hipertensión incontrolada [35].

En las gestantes que cursan con infección por COVID-19 tienen un riesgo elevado de desarrollar coagulopatías trombóticas, debido a que el virus afecta las células endoteliales produciendo endotelitis sumado al estado protrombótico del embarazo, por lo cual se sugiere la administración de trombo profilaxis.

Tabla 14. dosificación de Heparina de Bajo Peso molecular			
DOSIS	Enoxaparina	Deltaparina	Tinzaparina
Profiláctica			
- peso 50-90 kg	40 mg/d	5000 UI/d	4500 UI/d
- peso <50 kg	20 mg/d	2500 UI/d	3500 UI/d
- peso >90 kg	40mg/12h	5000 UI/12h	4500 UI/12h
Dosis ampliada	40mg/12h	5000 UI/12h	4500 UI/12h
Terapéutica	1mg/kg/12h	100/UI/kg/12h	90 UI/kg/12h o 175/UI/kg/24h

Fuente. *Valdes M, Meler E, Cobo T, Guía de actuación para el manejo de la infección por COVID-19 durante el embarazo, Septiembre 2020, Clin Invest Ginecol Obstet*

2.9.2. Antibioticoterapia

En el contexto de un paciente con infección sobre agregada o sepsis, aunque se tenga sospecha de COVID-19, se debe administrar terapia antibiótica empírica en la primera hora y des escalar con base en los resultados microbiológicos [71]. Si no se sospecha sepsis el uso de antibióticos no es rutinario y está indicado solamente si hay evidencia de infección bacteriana secundaria, ya que el daño pulmonar causado por el virus incrementa el riesgo de neumonía bacteriana secundaria [70].

La decisión de adicionar un antibiótico se debe basar en una evidencia razonable de sobre infección bacteriana (presencia de infiltrado alveolar, procalcitonina elevada > 0.5 ng7ml, leucocitosis con neutrofilia) valorar iniciar **Ceftarolina** (600mg/ 8-12 hrs.) en

monoterapia o **Ceftriaxona** (1-2 g/24 h IV) + Teicoplanina (400 mg/12 hrs 3 dosis y seguir 400 mg/24 hrs). En estos casos será necesario pedir un cultivo de esputo y antígeno de *neumococo* y *Legionella* en orina [37]. Los lineamientos del INPER recomienda el siguiente esquema al no contar con datos microbiológicos **Ceftriaxona** 2g IV cada 24 hrs, la duración debe ser individualizada por el especialista y ser reajustada una vez que se cuente con los datos microbiológicos cultivados [78]. En caso de sospecharse resistencia: 1) Meropenem 0.5 a 1 g IV cada 8 hrs. (2) Vancomicina 15 – 20 mg/kg/IV cada 8 -12 hrs. La duración y ajuste debe ser individualizada por médico especialista en infecciones [78].

Otro esquema propuesto por FIMMF es Azitromicina, (categoría B de FDA), dosis 500mg vía oral inicio, posteriormente 250 mg/24 hrs por 4-5 días según evolución clínica. Importante considerar riesgo de toxicidad cardíaca y prolongación de intervalo QT [3].

Las características clínicas de la influenza estacional y COVID-19 se superponen y solo pueden distinguirse de manera confiable mediante pruebas microbiológicas. Además, es posible la coinfección con ambos, por lo que el diagnóstico de COVID-19 no descarta la posibilidad de influenza. El Panel de Pautas de Tratamiento de COVID-19 de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH), recomienda la terapia empírica para la influenza para pacientes hospitalizados con COVID-19 sospechoso o documentado en lugares donde circula el virus de la influenza [80]. El Oseltamivir, (categoría C FDA), es un antigripal, el cual actúa inhibiendo la neuroaminidasa, posee actividad contra influenza A y B, utilizado en la epidemia virus H1N1. La posología: Oseltamivir: 75 mg VO cada 12 hrs por 5 días [3, 78].

El monitoreo de estas pacientes buscando signos de deterioro clínico (sepsis, falla respiratoria rápidamente progresiva) debe ser periódico y estricto. Para ello, se utilizan los signos vitales y escalas médicas estandarizadas de alerta temprana [71]. Además, en las pacientes embarazadas, los cambios en la frecuencia cardíaca fetal pueden ser indicadores tempranos de deterioro respiratorio. La OMS menciona el National Early Warning Score (NEWS2) como ejemplo de escala de alerta temprana en el monitoreo de adultos con forma severa de Covid-19. Sin embargo, de acuerdo con el Royal College of Physicians, esta escala no está diseñada para su uso en pacientes con embarazo mayor a 20 semanas y, en su lugar, se recomienda utilizar escalas obstétricas específicas como el Maternity Early Warning Score (MEWS) [74]. Ninguna de estas herramientas debe reemplazar el juicio clínico. Una vez la paciente ha sido ingresada a un centro de atención de la salud, se debe obtener analítica bioquímica y hematológica y electrocardiograma, y estas pruebas deben ser repetidas según indicación clínica para monitorizar por complicaciones (falla hepática aguda, daño renal agudo, injuria cardíaca aguda o shock) [71]. Finalmente, el manejo de estas pacientes incluye el conocimiento de las comorbilidades, ajuste del tratamiento crónico, y el control de posibles infecciones

simultáneas. La analítica incluye hemograma, gases arteriales, lactato, función renal, enzimas cardíacas y función hepática [70].

2.9.3. Manejo de la enfermedad grave

Si la paciente con Covid-19 presenta dificultad respiratoria que no tiene mejoría con la terapia de oxígeno estándar, se debe sospechar falla respiratoria hipoxémica severa y presencia de choque con falla orgánica que requiere soporte ventilatorio avanzado delimitándola como una paciente grave (**Algoritmo 4**) [71]. Existen consideraciones a tomar en la ventilación mecánica obstétrica para asegurar la adecuada perfusión y oxigenación en la unidad materno fetal: se debe alcanzar una mayor concentración materna de oxígeno (PaO_2 meta $> 70\text{mmHg}$) y menores concentraciones de dióxido de carbono (PaCO_2 meta $28\text{-}32\text{mmHg}$) [79].

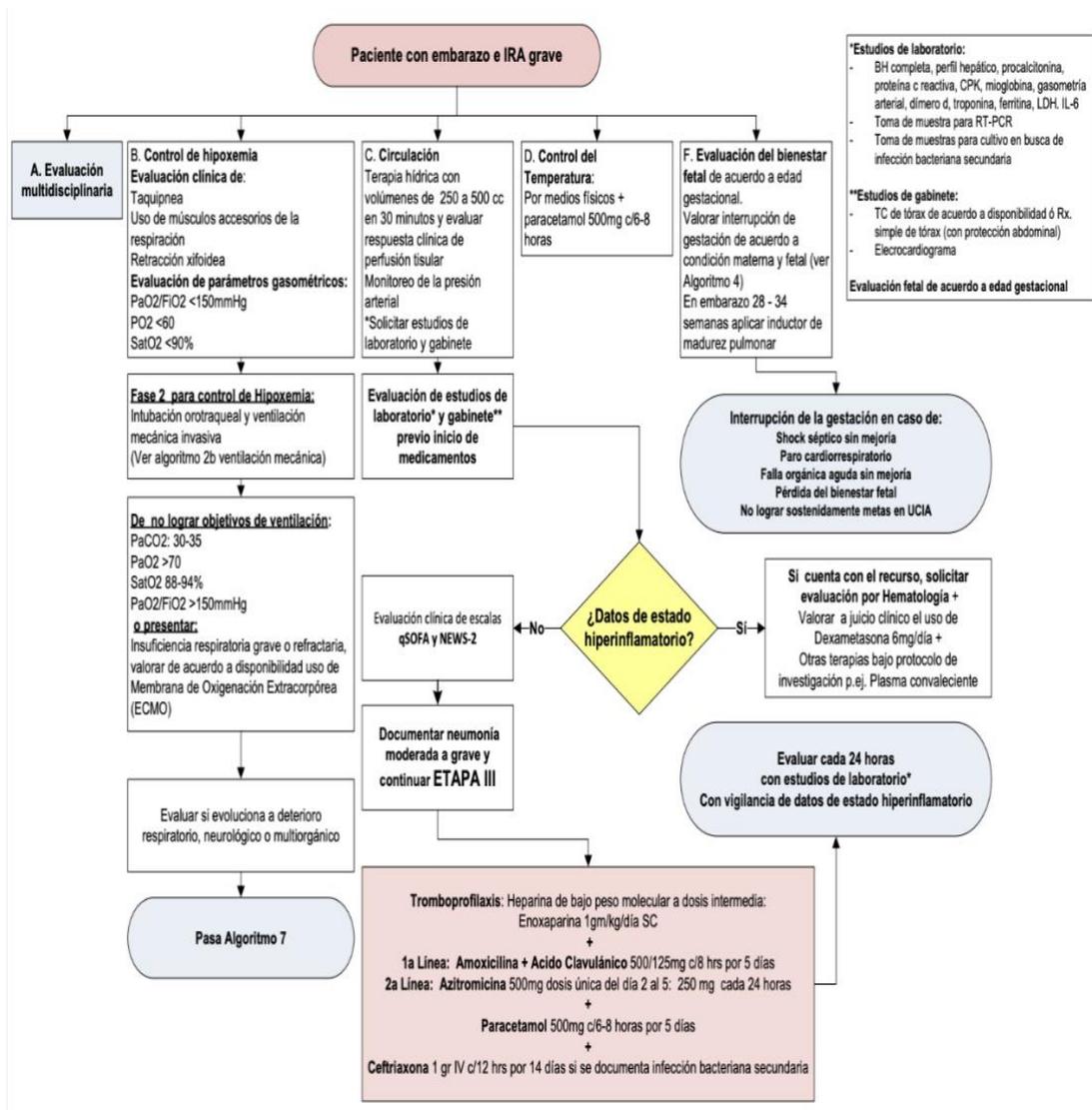
La ventilación mecánica, aunque vital para apoyar la función respiratoria en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, puede promover el daño pulmonar, un fenómeno conocido como lesión pulmonar inducida por ventilador. Las directrices de ventilación de protección pulmonar por ELSDE hacen hincapié en:

- Un volumen tidal inferior o igual 6 ml/kg peso corporal previsto (este puede iniciarse a 8 ml/kg y posteriormente ajustar el objetivo final a 6 ml/kg)
- Una frecuencia respiratoria inferior a 35 respiraciones/minuto
- Una presión de las vías respiratorias de la meseta inferior o igual $30\text{ cm H}_2\text{O}$
- Una presión positiva de la espiratoria final (PEEP) mayor o igual a $5\text{ cm H}_2\text{O}$ [78]

Así mismo en los casos más severos, la ventilación mecánica puede no ser suficiente para mantener una adecuada oxigenación y en adultos está fuertemente recomendada la ventilación en posición de decúbito prono [50]. Otra indicación si se encuentra con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor 150 es la posición prona y mantenerla en esta posición por un lapso de al menos 16 hrs [3]. No obstante, en la mujer embarazada hay poca evidencia de la ventilación en posición prona y podrían beneficiarse de posición en decúbito lateral [71].

En casos de no lograr los objetivos de ventilación PaCO_2 entre 30 a 35, $\text{PaO}_2 >70$, SatO_2 entre 88 y 94% o una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 >150$, insuficiencia respiratoria grave o refractaria se recomienda recurrir a la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) con técnica veno-venosa (V-V) a excepción de signos de Falla Cardíaca en los que se recomienda la técnica veno-arterial (V-A) [3,50].

Algoritmo 4. Manejo UCIA en Pacientes con COVID 19 y embarazo



Fuente: Algoritmo internos para la atención del COVID -19. Dirección de prestaciones médicas, Gobierno México, septiembre 2020

2.9.4. Corticoesteroides

Estos son típicamente utilizados para tratar infecciones respiratorias agudas graves de etiología vírica, debido a sus propiedades antiinflamatorias e inmunorreguladoras. Los glucocorticoides inhiben diferentes aspectos de la inflamación al estimular o inhibir la transcripción de genes y la expresión de mediadores, receptores, moléculas de adhesión y de citosinas. El principal efecto antiinflamatorio se basa en la inhibición de la síntesis de numerosas citosinas y en múltiples células, ya sea inhibiendo la transcripción mediante la interacción del receptor de glucocorticoides o evitando la traducción a proteínas al destruir ARNm. También se ha descrito que estimulan la síntesis de lipocortina, la cual inhibirá el efecto de la fosfolipasa A y la cascada del ácido araquidónico [35].

La OMS recomienda no administrar corticoesteroides sistémicos de forma rutinaria para el tratamiento de la neumonía viral [71]. La Federación Nórdica de Sociedades de Obstetricia y Ginecología y numerosos autores coinciden en esta recomendación, ya que el uso de esteroides podría conllevar disminución del aclaramiento viral sin beneficio para la sobrevivida [70].

Sin embargo, la Sociedad Americana de Enfermedades infecciosas recomienda el uso de esteroides en ciclos cortos en casos de gestantes con más de 7 días de sintomatología de disnea, hipoxemia severa, presencia de infiltrados bilaterales con necesidad de oxigenoterapia y alteraciones analíticas con marcadores de severidad (PCR >7mg/dl, Linfocitos < 1000 cel/mm³, Ferritina > 400ng/mL, HDL > 300 U/L) [37, 70]. Otras indicaciones para administrar esteroides pueden ser exacerbación asmática o de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y shock séptico [71].

Pauta: Metilprednisolona 40 mg/24h IV durante 10 días según evolución (no tiene paso transplacentario). En caso de que sea necesario realizar maduración pulmonar fetal: Dexametasona 6mg/12h iv durante 48h y posteriormente pasar a metilprednisolona 40mg/24h IV si sigue gestante (en púerperas, mantener Dexametasona a dosis de 6mg/24h IV) [37].

Los datos de los ensayos aleatorios de población general, se apoya el uso de los glucocorticoides para el COVID-19 grave. En un metaanálisis de siete ensayos que incluyeron 1703 pacientes críticamente enfermos con COVID-19, los glucocorticoides redujeron la mortalidad a los 28 días en comparación con la atención estándar o placebo (32 frente al 40 por ciento, razón de posibilidades [OR] 0,66, IC del 95%: 0,53 a 0,82) y no se asociaron con un mayor riesgo de eventos adversos graves [80].

Finalmente, estas pacientes deben recibir las intervenciones adecuadas para prevenir complicaciones propias del cuidado del paciente crítico: neumonía asociada al

ventilador, tromboembolismo venoso, infección de catéter venoso central, úlceras por presión, úlceras de estrés y sangrado asociado [71].

Hasta el momento no se ha demostrado que algún medicamento sea 100% efectivo para prevención o el tratamiento, la mayoría de las recomendaciones se basan en medicamentos con efectividad demostrada in vitro o en brotes anteriores (SARS-COV y MERS). No existe en la actualidad una pauta de tratamiento específica bien establecida para COVID-19 en la población gestante [3, 37]. Varios agentes antivirales se están evaluando para el tratamiento de COVID-19, aunque algunos de los cuales esta disponibles para otras indicaciones, existen muy pocos ensayos de medicamentos que incluyan mujeres embarazadas (Solidarity y Recovery) [81].

Remdesivir: Es un análogo de nucleótido que tiene actividad contra SARS-CoV-2 in vitro y contra los coronavirus relacionados (SARS y MERS-CoV). Se usa sin toxicidad reportada en mujeres embarazadas con enfermedad por el virus del Ébola y Marburg [81]. La posología recomendada es de 200 mg como dosis carga (primer día), y dosis de mantenimiento de 100 mg cada 24 horas por nueve días [37]. Indicada si cumple con los siguientes criterios:

- Infiltrado pulmonar con necesidad de oxigenoterapia de bajo flujo.
- Infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR, serología o test de antígeno < 7 días de síntomas.
- Que al menos cumpla 2 de los siguientes: 1) FR \geq 24 resp/min, 2) Sat O₂ basal \leq 94% o 3) PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg. [37]

Se debe considerar utilizar sólo en mujeres en las que se ha informado de beneficios (pacientes hospitalizados que requieren oxigenoterapia, especialmente en las primeras etapas del curso de la enfermedad y no en pacientes que están ventilado mecánicamente) [85].

Lopinavir-ritonavir: es un inhibidor de la proteasa antirretroviral utilizado en el tratamiento del VIH, incluso durante el embarazo. Atraviesa la placenta y puede aumentar el riesgo de parto prematuro, pero no se ha observado mayor riesgo de efectos teratogénicos en humanos. Clasificación C durante el embarazo. Su seguridad no está determinada, por lo que su uso se limita de acuerdo con el posible beneficio materno. La posología recomendada es de 400 mg/100 mg cada 12 horas por 6 a 15 días [83]

Tocilizumab: Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado al receptor de interleucina 6 (IL-6), inhibiendo la señalización de la IL-6. Se ha descrito su utilidad en el tratamiento de la tormenta de citosinas presente en los pacientes con COVID-19. La dosis es de 4 a 8 mg/kg/dosis, se puede aplicar hasta un total de tres dosis. El tocilizumab se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo, por lo que debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio justifica el posible riesgo para el feto [82]. Para

mujeres que cumplen los criterios hipoxia (SatO₂ <92%) y evidencia de inflamación sistémica (PCR >75 mg/l) el uso de tocilizumab debe ser considerado [85].

2.9.5. Hidroxicloroquina o Cloroquina

Es un antipalúdico con actividad antiviral e inmunomoduladora, es capaz de interrumpir la glucosilación de los receptores celulares del SARS-CoV en cultivos celulares, así como también provocar la alcalinización del fagolisosoma, lo cual produce inhibición de la replicación viral [3]. A continuación, se describen las principales opciones terapéuticas disponibles en México que se han utilizado [78].

- Hidroxicloroquina: 400 mg/c 12 hrs dosis de impregnación, posteriormente 200mg/12 hrs VO durante 4 días.
- Fosfato de Cloroquina: 600mg impregnación, posteriormente 300 mg cada 12 hrs durante 4 días.

Los datos de los ensayos aleatorios generalmente no sugieren ningún beneficio en la administración de hidroxicloroquina o cloroquina. Además, los efectos maternos adversos incluyen ritmos cardíacos anormales (prolongación del intervalo QT y taquicardia ventricular), especialmente en pacientes que toman otros medicamentos asociados con la prolongación del intervalo QT. La hidroxicloroquina atraviesa la placenta. Se ha observado acumulación en tejido ocular fetal, pero no se ha observado mayor riesgo de anomalías oculares fetales en humanos. Sin embargo, los datos disponibles son limitados y no se puede descartar un riesgo para el feto cuando se usa en diferentes dosis para otras indicaciones.[82]

2.9.6. Plasma convaleciente

Es obtenido de personas que se han recuperado de COVID 19 y puede proporcionar inmunidad pasiva basada en anticuerpos. Se cree que los anticuerpos neutralizantes son el principal componente activo; también pueden contribuir otros mediadores inmunitarios en el plasma [80].

El plasma convaleciente se ha utilizado con éxito en algunas mujeres embarazadas, incluso asociado a Remdesivir. Se debe administrar como parte de un ensayo clínico que pueda evaluar la seguridad y la eficacia. En los Estados Unidos, dos ensayos en la Universidad de Pensilvania están estudiando los efectos del plasma convaleciente en pacientes con COVID-19 y están abiertos a mujeres embarazadas que cumplen con los criterios de inclusión [84].

2.9.7. Vitamina D

Debido a que el receptor de vitamina D se expresa en células inmunitarias como las células B, las células T y las células presentadoras de antígenos, y debido a que estas células pueden sintetizar el metabolito activo de la vitamina D, la vitamina D también tiene el potencial de modular las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. La razón fundamental para el uso de vitamina D se basa en gran medida en los efectos inmunomoduladores que potencialmente podrían proteger contra la infección por COVID-19 o disminuir la gravedad de la enfermedad. No hay datos suficientes para recomendar a favor o en contra del uso de vitamina D para la prevención o el tratamiento de COVID-19 [87].

2.9.8. Vitamina C

La vitamina C (ácido ascórbico) es una vitamina soluble en agua que se cree que tiene efectos beneficiosos en pacientes con enfermedades graves y críticas. Es un antioxidante y eliminador de radicales libres que tiene propiedades antiinflamatorias, influye en la inmunidad celular y la integridad vascular y actúa como cofactor en la generación de catecolaminas endógenas. Debido a que la infección por SARS-CoV-2 puede causar sepsis y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), se está estudiando el papel potencial de altas dosis de vitamina C en la mejora de la inflamación y la lesión vascular en pacientes con COVID-19.[87]

2.9.9. Vacunas

La Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) emitió una Autorización de uso de emergencia (EUA) para las siguientes vacunas:

- Vacuna de ARNm de Pfizer-BioNtech (BNT162b2): para uso en personas mayores de 16 años como un régimen de 2 dosis administradas con 3 semanas (21 días) de diferencia.
- Vacuna Moderna mRNA-1273: para uso en personas mayores de 18 años como un régimen de 2 dosis administradas con 1 mes (28 días) de diferencia.
- Vacuna Ad26.COV2. S de Janssen Biotech, Inc. (Johnson & Johnson): para uso en personas mayores de 18 años como un régimen de dosis única.

Los estudios realizados en animales que recibieron la vacuna de Moderna, Pfizer-BioNTech o Janssen de Johnson & Johnson (J&J/Janssen) contra el COVID-19 antes o durante el embarazo no detectaron problemas de seguridad. Los CDC y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) han implementado sistemas de monitoreo de seguridad para recabar información acerca de la vacunación durante el embarazo y monitorearán de cerca esa información. La mayoría de los embarazos registrados en estos sistemas están en curso, por lo que aún no tenemos información sobre los resultados de estos embarazos. Se necesitan continuar realizando el seguimiento de estos embarazos a largo plazo para comprender los efectos sobre el embarazo y el bebé [86].

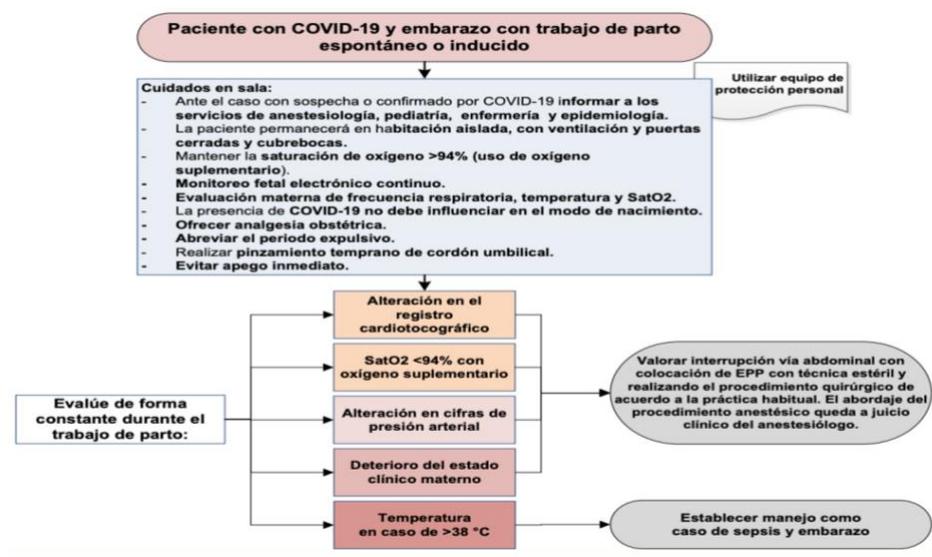
Actualmente, los CDC están inscribiendo a embarazadas en un registro de embarazos V-safe y, al 19 de febrero de 2021, se inscribieron más de 1.800 embarazadas. Los datos recopilados hasta el 18 de febrero del registro de embarazos de v-safe indican que el perfil de reactogenicidad y los eventos adversos observados entre las mujeres embarazadas en v-safe no indicaron ningún problema de seguridad, ni se han observado diferencias al comparar a las mujeres embarazadas que participan en el registro de embarazos v-safe con las tasas de antecedentes de resultados adversos del embarazo [88]. Por lo tanto, en aras de la autonomía del paciente, el ACOG recomienda que las mujeres embarazadas sean libres de tomar sus propias decisiones con respecto a la vacunación COVID-19 [88].

2.10. Resolución del embarazo

En una gestante con infección COVID-19 o sospecha y clínicamente estable no hay indicación de adelantar el parto o realizar una cesárea. De preferencia el parto se debería producir cuando la paciente haya finalizado el periodo de contagiosidad [37].

En caso de una paciente con enfermedad crítica, el continuar con el embarazo podría poner en peligro la vida de la madre y el feto, por lo cual algunas indicaciones para interrumpir el embarazo incluyen: el rápido deterioro materno, la dificultad para la ventilación mecánica debido al útero grávido y el sufrimiento fetal. No obstante, la interrupción del embarazo en aras de mejorar la condición materna en una paciente embarazada con falla respiratoria es controversial ya que la evidencia es contradictoria y pequeña. [70]

Algoritmo 5. Manejo de la paciente en trabajo de parto y COVID 19



Fuente: Algoritmo internos para la atención del COVID -19. Dirección de prestaciones médicas, Gobierno México, Septiembre 2020

En las gestantes con infección COVID-19 sin criterios de gravedad con inicio espontáneo del parto, o con indicación de finalizar la gestación por causas obstétricas (RPM, gestación prolongada, profilaxis de pérdida de bienestar fetal, etc.) la vía de parto dependerá de las condiciones obstétricas y del estado fetal. En caso de requerir la inducción del parto por causa obstétrica, se priorizará el uso de prostaglandinas con dispositivos de liberación continua (tipo Propess) para minimizar los desplazamientos y exploraciones de la paciente [37]

Siempre que las condiciones de la mujer y del establecimiento de salud así lo permitan, así como tener en cuenta las siguientes consideraciones (**Algoritmo 5**):

- En pacientes de bajo riesgo y sospecha SARS-CoV-2 se recomienda el ingreso a partir de la fase activa (5 a 6 cm de dilatación)
- Todo el proceso del parto se realizará en una única sala de partos de preferencia con presión negativa.
- La paciente deberá utilizar mascarilla quirúrgica durante todo el proceso.
- La mujer en trabajo de parto puede y debe acompañarse de una persona de apoyo constante, que cuente con la protección mínima de contacto y por gotas.

- De igual forma, la sola condición de sospecha o confirmación de SARS-CoV-2 no justifica la implementación de maniobras dirigidas a abreviar el trabajo de parto.
- Se sugiere que la frecuencia en las exploraciones durante el trabajo de parto, se limiten y que el tiempo que dure el período expulsivo para pacientes multíparas sea de una hora sin analgesia obstétrica y de dos horas con ésta. En el caso de las pacientes nulíparas, puede ser de dos y tres horas, sin y con analgesia, respectivamente.
- No hay evidencia sólida que indique evitar el pinzamiento tardío del cordón umbilical, el apego inmediato y el contacto piel a piel que facilite iniciar la lactancia materna en la primera hora de vida [48], Será la gestante quien decida la realización de contacto piel con piel, en recién nacidos > 35 semanas que no precisen ingreso en la Unidad Neonatal [37].
- La analgesia no está contraindicada en gestantes con sospecha o infección confirmada por COVID-19, y de preferencia se debería administrar de forma precoz para minimizar el riesgo de una anestesia general en caso de necesidad de finalización urgente. [48]
-

2.10.1. En caso de parto vaginal:

- Monitorización FCF continua por posible riesgo aumentado de pérdida de bienestar fetal.
- Si RCTG sospechoso o patológico se indicará finalización inmediata de la gestación por la vía más oportuna según las condiciones obstétricas.
- Control de la temperatura, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno horaria.
- Se minimizarán las exploraciones vaginales y se minimizarán las amniotomías.
- Considerar abreviar el expulsivo (vacuum o fórceps) según criterios obstétricos. Los pujos pueden verse dificultados por la necesidad de utilización de mascarilla por la paciente.
- Debería facilitarse que el manejo del trabajo de parto lo realice la misma matrona, para minimizar el riesgo de exposición a un número mayor de personal sanitario.
- No se recogerán huellas de identificación materno filial para evitar documentos que puedan actuar como posibles fómites.
- Los cuidados del RN se realizarán en la misma sala de parto/quirófano donde se atiende el parto.
- No se contemplará la donación de sangre de cordón.[37]

2.10.2. Puerperio

Durante la estancia hospitalaria en el puerperio inmediato se deberán implementar medidas de prevención y mitigación.

- La recuperación postparto y recuperación post-anestésica tras cesárea se realizará en las mismas condiciones de aislamiento y en el mismo box de partos o quirófano y bajo la vigilancia del personal de enfermería que ha atendido el parto o cesárea y supervisión por anestesiólogo y obstetra, hasta su ingreso en sala. [37]
- Respecto a la analgesia posparto, en todos los casos se dará preferencia al paracetamol y se deberá valorar evitar el tratamiento con AINES [37]. Aun así, no existen datos confirmados que indiquen que no se deban usar los antiinflamatorios no esteroideos para el tratamiento del dolor postoperatorio en pacientes COVID-19 [76].
- Está indicado el tratamiento con HBPM a dosis ampliada durante el ingreso (en infecciones moderadas/graves) y a dosis profilácticas al alta hospitalaria durante un mínimo de 6 semanas. En puérperas con infecciones leves/asintomáticas la dosis de HBPM será profiláctica [37].

2.10.3. Lactancia materna

En el caso de una puérpera con infección COVID-19 y lactancia establecida, no hay indicación de interrumpir la lactancia, pero sí de aplicar las medidas preventivas de transmisión respiratoria y de contacto (uso de mascarilla quirúrgica, lavado correcto de manos antes y después del contacto, limpieza de la piel a nivel mamario y de las superficies cercanas). Una alternativa sería la extracción de leche con un extractor propio o de uso individual con estrictas medidas de higiene. La decisión final sobre el tipo de lactancia deberá consensuarse entre la paciente y los neonatólogos en base al estado de salud de la madre y el recién nacido [37].

2.10.4. Alta domiciliaria y seguimiento.

Las principales recomendaciones son el egreso hospitalario temprano (24 hrs postparto y 48hrs post cesárea). Así mismo está indicado el aislamiento preventivo en domicilio, por lo que se deberá considerar la provisión de medicamentos para continuidad de su manejo en casa, así como entregar las recomendaciones por escrito, los datos de alarma obstétrica y asociados a COVID 19 [48].

Serán considerados criterios de alta hospitalaria:

- Criterios de estabilidad clínica: temperatura < 37,3°C en dos determinaciones consecutivas separadas por 8 horas, frecuencia respiratoria <22 rpm, frecuencia cardíaca <100 lpm, PAS > 92 mmHg, SaO2 basal ≥ 94%, no alteración del estado mental y capacidad para la ingesta oral.
- Criterios de buena evolución analítica: recuento linfocitario normal o en aumento respecto al valor basal, PCR, ferritina y LDH normales o en descenso [37].

Para poder ser dada de alta hospitalaria, la paciente debe seguir las indicaciones de alta de cualquier persona infectada por COVID-19, y permanecer en aislamiento domiciliario según criterios de alta epidemiológica (**Tabla 15**).

- En gestantes, el alta se dará en función de la complicación que motivó el ingreso hospitalario (no por el criterio de infección por Covid-19).
- En púerperas (parto/cesárea), el alta se dará después del cribado neonatal (48h) [37].

Tabla 15. Criterios de Retirada de Asilamiento	
Clínica	Días de aislamiento domiciliario
Asintomática	10 días desde la fecha de diagnóstico
Sintomática Leve/moderada	14 días desde el inicio de los síntomas, siempre que hayan transcurrido 72 hrs asintomática y afebril (sin uso de antipiréticos)
Sintomática Grave o inmunosuprimida	28 días desde el inicio de síntomas o en caso de disponer de 2 PCR negativas y con paciente > 72 horas asintomática se puede suspender entre los 14 y los 28 días.

Fuente: Coronavirus (COVID 19) y Gestación, Protocolos Medicina Materno fetal Hospital Clínic- Hospital Sant Joan De Déu- Universitat De Barcelona

Tras la alta domiciliaria de las gestantes con infección por COVID-19, se recomienda un seguimiento telefónico o telemático de las pacientes para asegurar su buena evolución clínica [76].

El análisis de la morbilidad y mortalidad materna en México ha orientado a la relevancia del seguimiento durante el puerperio, estimando necesarias dos visitas posparto. Dado que la indicación principal es el aislamiento domiciliario preventivo, será necesaria la valoración de cada caso. De manera general, se ha recomendado una consulta en el

primer nivel de atención a las dos semanas para realizar una valoración integral con énfasis en la vigilancia de la tensión arterial, síntomas de vasoespasmo, revisión de herida quirúrgica (en caso de cesárea o cirugía abdominal) y descartar datos de infección en el puerperio. En esta consulta no debe pasarse por alto continuar con la asesoría y el seguimiento al contraceptivo elegido o administrado a la paciente, si así fuera el caso. De no existir complicaciones ni factores de riesgo, el resto de las consultas pueden diferirse [48].

2.11. Vigilancia epidemiológica

Debido a que actualmente la enfermedad por COVID-19 es considerada como una enfermedad emergente con riesgo alto para el territorio mexicano, en que la muerte materna continua representando un indicador de calidad de vida y desarrollo de los países, y a que se desconoce el impacto que la enfermedad por SARS-CoV-2 tiene en las primeras etapas de la gestación sobre el producto y el desenlace materno, la vigilancia epidemiológica de las muertes maternas que sucedan durante esta pandemia, así como el seguimiento de los casos confirmados de COVID-19 en mujeres embarazadas, es una intervención esencial.

De acuerdo con el “Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de la Enfermedad Respiratoria Viral”, las acciones de vigilancia epidemiológica tienen un sustento legal aplicable a todo el sector salud, por lo que todos los niveles de atención (pública y privada) deben asegurar el registro adecuado de la información que permita la detección oportuna de casos, el monitoreo y análisis que posibilite conocer y alertar de eventos importantes en el comportamiento epidemiológico de la enfermedad por SARS-CoV-2. En apego a dicho lineamiento se emiten las siguientes recomendaciones:

- Todas las unidades que conforma el SUIVE deberán realizar la notificación del 100% de los casos que cumplan con definición operacional
- Debe notificarse al SISVER (Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedad respiratoria Viral) de acuerdo con la impresión clínica del médico.
- Para las defunciones confirmadas se deberá notificar en su totalidad al Sistema Epidemiológico y Estadístico de las Defunciones (SEED) en la Plataforma del Registro Electrónico de Defunciones en Vigilancia Epidemiológica (REDVE), así como al SISVER, en un periodo no mayor a 48 horas después de haber ocurrido la defunción o de haberse emitido el resultado por laboratorio [48].

La vigilancia epidemiológica de la enfermedad por COVID-19 en el embarazo, puerperio y en la persona recién nacida es de suma relevancia, ante la falta de evidencia específica a nivel internacional y dada la importancia de que México avance en la generación de su propia evidencia, así como en el análisis de información para la toma de decisiones y para la implementación de medidas eficaces de control, prevención y atención, apropiadas para reducir los potenciales daños a la salud de la población.

Para ello, el Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva (CNEGSR) ha trabajado de manera conjunta con la Dirección General de Epidemiología (DGE) en la estrategia de seguimiento de casos confirmados en el embarazo y puerperio, así como de las defunciones maternas asociadas a COVID-19 [48]

La muerte materna es definida como la muerte de una mujer embarazada o dentro de los 42 días siguientes a la terminación del embarazo, independientemente de la duración y el sitio del embarazo, debida a cualquier causa relacionada o agravada con el embarazo mismo o su atención, pero no por causas accidentales o incidentales [89]

En caso de que se presente una defunción materna, confirmada o sospechosa de COVID-19, se debe notificar por el equipo de Epidemiología al Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Muerte Materna Severa (SIVEMMS), anidada en el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE).

Desde la notificación de los primeros casos de COVID-19 en las Américas hasta el 14 de enero de 2021, fueron notificadas 139.016 embarazadas positivas a SARS-CoV-2, incluyendo 802 defunciones (1%) en 19 países, cifra que representa un incremento de 18.065 casos nuevos y 105 nuevas defunciones, al comparar estos datos con los publicados en la Actualización epidemiológica de la Enfermedad por Coronavirus (COVID-19), publicada por la OPS/OMS el 11 de diciembre de 2020. [90]

Con base a la información notificada de casos y defunciones de embarazadas con COVID-19 a la OPS/OMS, y que se encuentran publicados por el Centro Latinoamericano de Perinatología, Salud de la Mujer, y Reproductiva (CLAP/SMR); los países que presentan mayor RMM en la Región de las Américas son México (10.5), Perú (10.3), Bolivia 10.1 y República Dominicana (9.2) [90].

De acuerdo con el SISVER (Sistema de Vigilancia de Enfermedades Respiratorias) hasta el día 31 de diciembre del 2020, se registraron un total de 31,253 casos de mujeres embarazadas y en puerperio con la infección por COVID-19. En lo que va del 2021 el 33.6% (10,504) de las pacientes sospechosas notificadas a SISVER, han dado resultado positivo al virus SARSCoV-2; identificándose en este grupo, 203 defunciones maternas por COVID-19, lo que significa una letalidad del 1.93%. Las entidades federativas con la RMM más elevadas durante el 2020 son: Tabasco (28.9), Quintana roo (27.3), Baja

California (26.1) y Sinaloa (23.4). La Razón de Mortalidad Materna para COVID-19 es de 10.5 x 100,000 RNV y representa el 21.7% de las muertes maternas reportadas a la semana epidemiológica 53 del 2020 [89].

Para la semana epidemiológica #12 la razón de mortalidad materna calculada es de 56.7 defunciones por cada 100 mil nacimientos estimados, lo que representa un incremento del 100.3% en la razón respecto a la misma semana epidemiológica del año anterior.

Las principales causas de defunción son:

- COVID-19, registran 118 (46.3%) con virus SARS-Cov2 confirmado.
- COVID-19, virus no identificado 11 (4.3%)
- Edema, proteinuria y trastornos hipertensivos que complican el embarazo, el parto y el puerperio (11.8%)

Las entidades con más defunciones maternas son: Edo. De México (48), CDMX (26), Jalisco (20), Puebla (15), Coahuila y Nuevo León (13) cada una, en conjunto suman el 52.9% de las defunciones registradas.

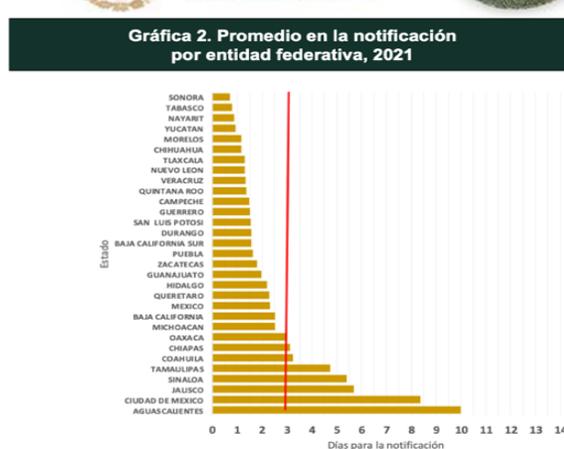
En medio de una pandemia originada por un virus letal es importante considerar las condiciones particulares de la población en riesgo. Se conoce cada vez más acerca de COVID-19 y embarazo; sin embargo, existen muchas interrogantes que aún no tienen respuesta. Dentro de los aspectos más importantes está la atención médica que reciben las pacientes embarazadas y las medidas de protección por parte del personal de salud, así como los criterios para definir la severidad de la enfermedad, el manejo y tratamiento médico.

Semana Epidemiológica 12



Tabla 3. Defunciones maternas y Razón de Muerte Materna por causa agrupada, 2021

Grupo ^a	Total	RMM	%
COVID-19 confirmado	118	26.2	46.3
Probable COVID-19	11	2.4	4.3
Edema, proteinuria y trastornos hipertensivos en el embarazo, parto y puerperio	30	6.7	11.8
Hemorragia obstétrica en embarazo, parto y postparto	20	4.4	7.8
Aborto	9	2.0	3.5
Enf. del sistema respiratorio que complica el embarazo, parto y puerperio	9	2.0	3.5
Complicaciones del embarazo, parto y puerperio	10	2.2	3.9
Sepsis y otras infecciones puerperales	7	1.6	2.7
Trauma obstétrico	2	0.4	0.8
Embolia obstétrica	1	0.2	0.4
Muerte obstétrica de causa n.e.	1	0.2	0.4
Otras causas	1	0.2	0.4
Tumor de comportamiento incierto del útero	1	0.2	0.4
Causas maternas indirectas no infecciosas	21	4.7	8.2
Causas maternas indirectas infecciosas	3	0.7	1.2
Sin clasificar	11	2.4	4.3
Total general	255	56.7	100.0



III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta el momento no se ha demostrado que algún medicamento sea 100% efectivo para el tratamiento de la enfermedad por COVID 19, la mayoría de las recomendaciones se basan en medicamentos con efectividad demostrada in vitro o en brotes anteriores (SARS-CoV y MERS). No existe en la actualidad una pauta de tratamiento específica bien establecida para infección por SARS-CoV-2 en la población gestante. Por lo cual es importante conocer el impacto del manejo establecido en el Hospital General Enrique Cabrera sobre la morbilidad y mortalidad materna y así establecer una pauta de tratamiento en esta población.

De acuerdo con los datos previamente establecidos, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el impacto del tratamiento establecido en las pacientes obstétricas del Hospital General Dr. Enrique Cabrera con COVID-19 y los resultados en la morbilidad y mortalidad materna?

IV. JUSTIFICACIÓN

Desde su origen, el hombre ha sido víctima de graves infecciones y pandemias. A finales de 2019, se identificó un nuevo coronavirus (COVID 19), como causa de un grupo de casos de neumonía, notificado por primera vez en Wuhan (China) el 31 de diciembre de 2019. Su rápida diseminación alrededor del mundo generó un problema de salud a nivel mundial, por lo que el 11 de marzo 2020, fue declarada por la Organización Mundial de la Salud como pandemia, tras alcanzar más de 90 millones de casos notificados en todo el mundo, en más de 114 países y 4 291 muertes.

En la infección hay una respuesta inmune exacerbada contra el virus, responsable de las diferentes manifestaciones clínicas y del daño del epitelio respiratorio. Los factores clave para generar esta respuesta inmune son la rápida replicación viral, su capacidad para reclutar células del sistema inmune, especialmente macrófagos y neutrófilos, la liberación de mediadores de inflamación, así como la disminución del número y la respuesta de los linfocitos T. Las mujeres embarazadas no son necesariamente más susceptibles a la enfermedad viral, sin embargo, puede asociarse con síntomas más severos y tiene por tanto mayor riesgo de morbilidad y mortalidad materna. Debido a que existen cambios fisiológicos asociados al embarazo que hacen a las mujeres con dicha condición más susceptibles a infecciones del tracto respiratorio. Desde las alteraciones del sistema inmune, el edema de la vía aérea producido por el incremento de estrógenos y progesterona, el aumento del consumo de oxígeno y la restricción de la expansión pulmonar secundaria a la elevación del diafragma predisponen a infecciones respiratorias con una evolución tórpida, además cursan con poca tolerancia a la hipoxia que puede llevar al desarrollo de neumonías severas

Desde la notificación de los primeros casos de COVID-19 en las Américas hasta el 14 de enero de 2021, fueron notificadas 139.016 embarazadas positivas a SARS-CoV-2, incluyendo 802 defunciones (1%) en 19 países de acuerdo a estadísticas de la OMS. En México de acuerdo con el Sistema de Vigilancia de Enfermedades Respiratorias hasta el día 31 de diciembre del 2020, se registraron un total de 31,253 casos de mujeres embarazadas y en puerperio con la infección por COVID-19, identificándose en este grupo, 203 defunciones maternas por COVID-19, lo que significa una letalidad del 1.93%. Para la semana epidemiológica 12 la razón de mortalidad materna calculada es de 56.7 defunciones por cada 100 mil nacimientos estimados, lo que representa un incremento del 100.3% en la razón respecto a la misma semana epidemiológica del año anterior.

Durante la pandemia por COVID 19 el Hospital General Enrique Cabrera se eligió para reconversión hospitalaria para la atención de pacientes infectados por COVID19, dentro de dicho grupo se encuentran las pacientes obstétricas (embarazo y puerperio). Se conoce cada vez más acerca de COVID y embarazo; sin embargo, existen muchas interrogantes que aún no tienen respuesta. Dentro de los aspectos más importantes está

la atención médica que reciben las pacientes embarazadas, el manejo y tratamiento médico sobre el impacto en la estancia hospitalaria, los criterios para definir la severidad de la enfermedad, definir la tasa de ingreso a unidad de cuidados intensivos, determinar la necesidad de oxígeno suplementario, así como intubación endotraqueal y conocer la mortalidad materna asociada a COVID-19.

No obstante, la evidencia acerca de la evolución y el manejo de la enfermedad por SARS-CoV-2 en pacientes durante el embarazo y postparto es escasa, es decir, no se cuenta con un tratamiento médico estandarizado para la enfermedad por COVID-19 en pacientes embarazadas, es por ello que mediante este trabajo se busca hacer una comparación entre el manejo de las pacientes obstétricas con COVID19 en el Hospital General Enrique Cabrera en relación a los lineamientos médicos internacionales con la finalidad de valorar la eficacia del tratamiento establecido, así como la incidencia de dicho tratamiento sobre la morbilidad y mortalidad maternas asociadas a infección por COVID-19 para poder generar pautas para un tratamiento eficaz.

V. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Al ser un estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo, no aplica la realización de hipótesis.

VI. OBJETIVO GENERAL

Conocer el impacto del tratamiento administrado en pacientes obstétricas con infección por SARS-CoV-2 en la morbilidad y mortalidad materna.

VII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer el número de casos de pacientes embarazadas y puérperas con infección COVID-19 atendidas en el Hospital Enrique Cabrera
- Identificar el total de pacientes que amerito el manejo avanzado de vía aérea en pacientes obstétricas con infección COVID-19
- Analizar los esquemas antibióticos administrados a pacientes obstétricas con infección COVID-19.
- Identificar el porcentaje de pacientes obstétricas tratadas con corticoesteroides con infección COVID 19.

- Conocer la frecuencia de uso de tratamiento complementarios pacientes obstétricas con infección de COVID 19.
- Identificar la frecuencia, dosis y uso de trombo profilaxis en pacientes obstétricas con infección de COVID 19.
- Establecer el porcentaje de embarazadas con COVID-19 que ameritaron ingreso a unidad de cuidados intensivos adjuntos.
- Identificar el tiempo promedio de estancia hospitalaria en paciente por COVID 19.
- Identificar la vía de resolución de embarazo más frecuente en pacientes obstétricas con infección COVID 19.
- Establecer el porcentaje de mortalidad por infección de COVID-19 en pacientes embarazadas y en puerperio.

VIII. METODOLOGÍA

2.1. Tipo de estudio.

- Área de investigación: clínica.
- Diseño: Observacional, Analítico, Transversal y Retrospectivo.

2.2. Población de estudio.

- Definición de universo: Expedientes de pacientes obstétricas que recibieron atención por casos confirmados o sospechosos de covid-19 el Hospital Dr. Enrique Cabrera en el periodo del 01/03/2020 al 31/03/2021.

2.3. Muestra

- Censo (se revisó la base de datos de pacientes embarazadas con prueba positiva a SARS CoV 2 o criterios radiológicos de SARS CoV 2, Atendidas en el Hospital General Dr Enrique Cabrera en un periodo de 1 año.

2.4. Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento.

- No probabilístico consecutivo

	Grupo de estudio:
1.2.2.1. Criterios de integración:	Pacientes obstétricas con infección por SARS-CoV-2 con prueba PCR positiva o criterios radiológicos y/o bioquímicos sugestivos de infección COVID 19 ingresadas para atención hospitalaria en el Hospital General Dr. Enrique Cabrera
1.2.2.2. Criterios de no integración:	Pacientes que acudieron a atención ginecológica, no obstétrica al Hospital General Dr. Enrique Cabrera
1.2.2.3. Criterios de interrupción:	Mujeres embarazadas que acudieron a atención obstétrica sin padecer enfermedad por SARS CoV 2 al Hospital General Dr. Enrique Cabrera
1.2.2.4. Criterios de eliminación:	Pacientes sin registro de PCR para SARS CoV-2 o con falta de acceso dicha información

2.5. VARIABLES

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Edad Materna	Independiente	Edad cronológica en años cumplidos por la madre al momento del parto	Cuantitativa	Años
Caso confirmado infección por SARS COV -2	Independiente	Caso con clínica respiratoria y PCR o test antigénico positivo. Caso asintomático con PCR o test antigénico positivo.	Cualitativa dicotómica	Positivo Negativo
Edad Gestacional	Independiente	Edad de un embrión, feto o recién nacido desde el primer día de la última menstruación (la duración del embarazo normal es de 280 días, 40 semanas o 10 meses lunares)	Cuantitativa	Semanas de gestación
Porcentaje de saturación al ingreso	Independiente	Porcentaje de oxígeno presente en sangre de un individuo	Cuantitativa	Porcentaje
Manejo de la vía aérea	Independiente	Entendido como la realización de maniobras y la utilización de dispositivos que permiten una ventilación adecuada y segura para pacientes que lo requieran y mejoren su condición respiratoria	Cualitativa nominal	Uso de mascarilla Uso de puntas nasales Uso de ventilación mecánica
Uso de antipiréticos	Independiente	Fármaco con la capacidad de reducir la elevación de temperatura corporal mediante la inhibición de síntesis de prostaglandinas a nivel hipotalámico	Cualitativa dicotómica	Si No

Antibiótico terapia	Independiente	El tratamiento farmacológico a base de usos de sustancias químicas que desarrollen una actividad antimicrobiana,	Cualitativa dicotómica	Si No
Uso Corticoesteroides	Independiente	Los glucocorticoides o corticoesteroides son fármacos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores derivados del cortisol, utilizados en COVID-19 para disminuir la respuesta inflamatoria y maduración pulmonar fetal.	Cualitativa dicotómica	Si No
Trombo profilaxis	Independiente	Se entiende como la prevención de eventos trombóticos con la utilización de fármacos anticoagulantes.	Cualitativa nominal	Enoxaparina Heparina Dabigatran
Otros tratamientos	Independiente	Todos aquellos esquemas de tratamiento en el cual no se ha encontrado una evidencia significativa para ser utilizado como pauta de tratamiento principal, incluyendo vitamínicos, antipalúdicos, retrovirales)	Cualitativa dicotómica	Vitaminas Antipalúdicos
Defunción materna	Dependiente	Muerte de una mujer embarazada dentro de los 42 días siguientes a la terminación del embarazo, independientemente de la duración y sitio del embarazo, debida a cualquier causa relacionada o agravada con el embarazo mismo, o su atención, pero no por causas accidentales o incidentales	Cualitativa dicotómica	Si No
Ingreso a UCIA	Dependiente	Pacientes obstétricas que requirieron y cursaron con infección por COVID 19 o que requirieren de atención y días de hospitalización en Unidad de Cuidados Intensivos Adultos	Cualitativa dicotómica	Si No

Días de estancia hospitalario	Independiente	Número de días que permanece la paciente en el centro hospitalario	Cuantitativa	Días
Vía de Nacimiento	Independiente	Vía de resolución por la cual se resolvió el embarazo ya sea parto por vía vaginal o por vía abdominal (cesárea)	Cualitativa dicotómica	Parto Cesárea
Gravedad de la enfermedad	Dependiente	Las mujeres embarazadas con sospecha de covid-19 deben ser estratificadas con base en su condición clínica en tres categorías de enfermedad: <ul style="list-style-type: none"> • Leve: síntomas respiratorios sin dificultad respiratoria • Moderada: síntomas gripales + dificultad respiratoria + sin hipoxemia + datos de neumonía • Grave: Síntomas gripales + dificultad respiratoria + uso de Ventilación mecánica invasiva 	Cualitativa ordinal	Leve Moderada Severa

2.6. MEDICIÓN E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

- Plan de tabulación: Se capturaron los datos en una base de datos de Excel con la codificación de las variables, posteriormente se analizó por medio del programa estadístico SPSS.
- Las gráficas se realizaron con el paquete estadístico GraphPad Prism7
- Estadística descriptiva: CUANTITATIVA: media, mediana y moda, CUALITATIVA: tasa porcentaje y rango, análisis de sensibilidad por medio de curva ROC
- Estadística analítica: MULTIVARIADA: regresión logística no condicionada

IX. PLAN GENERAL DE TRABAJO

Se recolectaron datos de atención hospitalaria a pacientes embarazadas con sospecha diagnóstica de COVID-19 atendidas en el Hospital Enrique Cabrera entre marzo de 2020 y marzo de 2021. Se conjuntó información contenida en los expedientes electrónicos (Sistema de Administración Médica e Información Hospitalaria – SAMIH) de los casos que fueron cumpliendo de forma consecutiva con los criterios de selección del estudio identificando en ellos las notas de ingreso a Urgencias, en los primeras 24 horas de estancia hospitalaria, posteriormente se evaluó la gravedad de la paciente durante la estancia hospitalaria y finalmente se evaluó el desenlace de la paciente, tanto como egreso hospitalario, traslado, defunción, ingreso a terapia intensiva. Durante la estancia hospitalaria se evaluó el uso de oxígeno suplementario por medio de puntas nasales, mascarilla reservorio o intubación, uso de terapia antimicrobiana, antiviral y terapias alternativas: multivitamínicos, antipalúdicos, entre otros.

X. IMPLICACIONES ÉTICAS

- Riesgo de investigación: Sin riesgo.

De acuerdo con la Declaración de Helsinki de la 64ª asamblea general de la Asamblea Médica Mundial 2013, el presente trabajo no afecta los derechos humanos, ni las normas éticas y de salud en materia de investigación, por lo tanto, no se comprometen la integridad física, moral o emocional de las personas.

Conforme al «Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud» artículo 17, fracción II, se considera esta investigación “**sin riesgo**”, ya que se la obtención y recolección de datos se llevó a cabo únicamente mediante revisión de expediente clínico electrónico.

- Medidas de bioseguridad: Medidas estándares de protección para evitar contagio (aseo de manos, uso de guantes y cubrebocas, distanciamiento social).

XI. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos: Comprendido por los investigadores para la realización de todas las actividades que involucraron la ejecución del estudio, con la asesoría del investigador principal.

Recursos materiales:

- 1 Laptop con paquetes estadísticos y procesador de textos (para captura y análisis de información)

Recursos físicos: Área de trabajo de médicos con acceso al expediente electrónico SAMIH (Sistema de Administración Médica e Información Hospitalaria)

Financiamiento: Esta investigación se realizó con recursos propios y de la unidad, por lo que no requirió financiamiento externo.

Factibilidad: El presente estudio conforme al análisis de la propuesta de trabajo fue factible ya que no necesitó financiamiento económico, recursos institucionales, fármacos ni ningún otro insumo cuya adquisición generara conflicto de intereses en el estudio o retrasos en el mismo.

XII. RESULTADOS.

Cuadro 1. Características clínicas de las mujeres embarazadas infectadas por SARS COV2 de marzo 2020 a marzo 2021.

Variable	Media	Desviación estándar
Edad	28.068	6.7110
SDG ingreso	34.046	8.1691
SAT ingreso	93.753	7.2472
Días de evolución previos	5.23	6.838
Días de estancia hospitalaria	9.740	14.5010

Cuadro 1: Datos descriptivos de la población. Los datos se presentan en media y desviación estándar de acuerdo con la variable. SDG: semanas de gestación, SAT: saturación.

Gráfico 1.

Análisis del número de pacientes con diagnóstico de SARS COV-2 por medio de la PCR versus imagen sugestiva en mujeres embarazadas de 2020 a 2021.

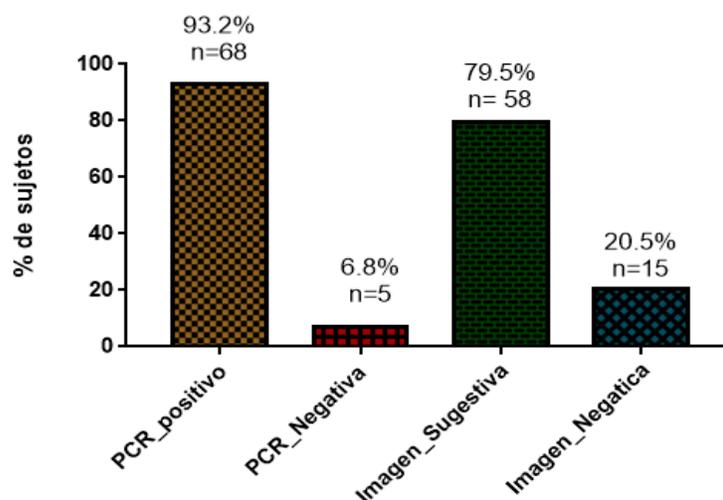


Gráfico 1: Análisis descriptivo de positividad de acuerdo con el método diagnóstico. Los datos se expresan en número de casos y porcentaje de acuerdo con el método.

Gráfico 2.

Curva ROC comparando el diagnóstico de SARS COV-2 por medio de la PCR versus imagen sugestiva en mujeres embarazadas de 2020 a 2021.

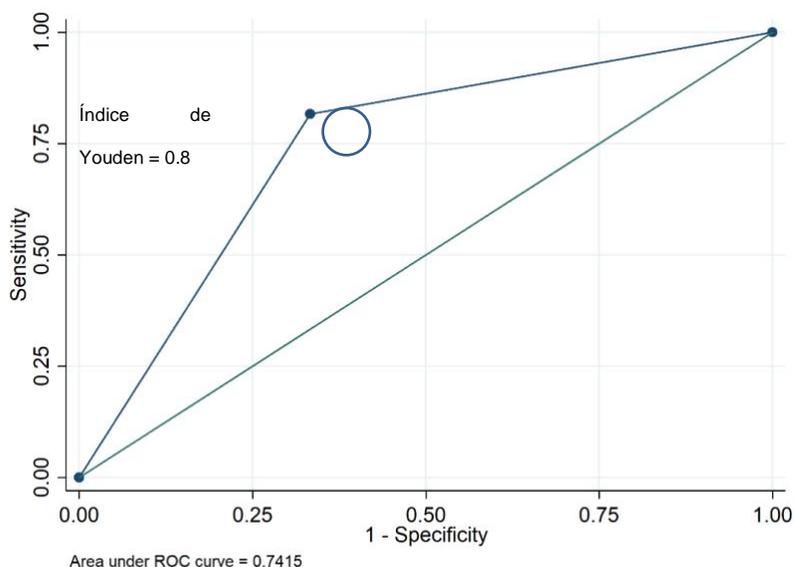


Gráfico 2: Análisis ROC de comparación entre la sensibilidad del diagnóstico de SARS-CoV-2 por PCR y método de Imagen (TAC y Rx).

Cuadro 2. Tipo de dispositivo de apoyo ventilatorio al ingreso en las pacientes embarazadas con diagnóstico de SARS CoV-2 de 2020-2021.

Dispositivo ventilatorio	Positivo	Negativo
Puntas	15 (20.5%)	58 (79.5%)
Mascarilla	6 (8.2%)	67 (91.8%)
Intubada	2 (2.7%)	71 (97.3%)

Cuadro 2: Análisis de incidencia de acuerdo con el requerimiento de dispositivos ventilatorios en el ingreso de las pacientes. Los datos se expresan en número de casos y porcentajes correspondientes al dispositivo de interés.

Cuadro 3. Soporte ventilatorio durante la estancia hospitalaria de mujeres embarazadas con diagnóstico de SARS CoV-2 de 2020-2021.	
Dispositivo ventilatorio	n (%)
Sin apoyo ventilatorio	34 (46.6%)
Puntas	19 (26.0%)
Mascarilla	2 (2.7%)
Intubada	4 (5.5%)
Puntas + mascarilla	3 (4.1%)
Mascarilla + intubada	3 (4.1%)
Puntas + mascarilla + intubada	8 (11.0%)

Cuadro 3: Análisis de incidencia de acuerdo con el requerimiento de dispositivos ventilatorios de soporte para las pacientes durante su estancia hospitalaria. Los datos se expresan en número y porcentaje de acuerdo con el grupo.

Gráfico 3.
Análisis del estado clínico de las pacientes embarazadas con diagnóstico de SARS CoV-2 de 2020-2021.

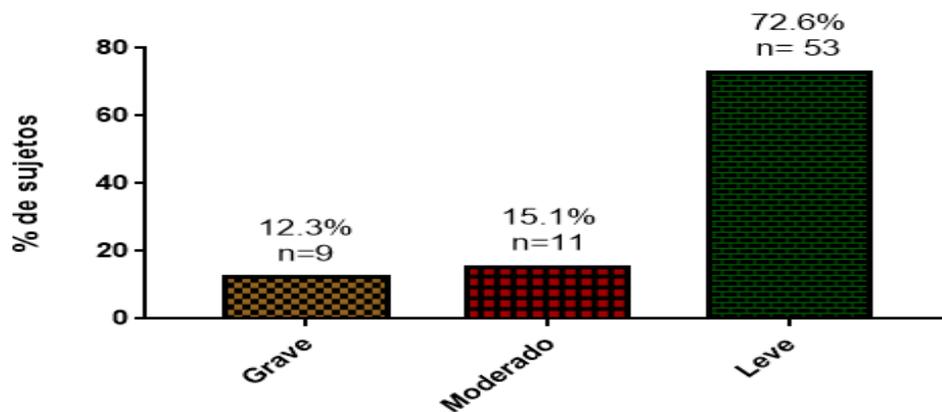


Gráfico 3: Análisis en torno a la gravedad del cuadro de las pacientes con SARS-CoV2. Los datos se expresan en números de casos y porcentaje.

Cuadro 4. Porcentaje de pacientes embarazadas con diagnóstico de SARS CoV-2 que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos.

Ingreso a UCIA	n (%)
Positivo	34 (46.6%)
Negativo	19 (26.0%)

Cuadro 4: análisis de incidencia de acuerdo al requerimiento de la unidad de cuidados intensivos. Los datos se expresan en números y porcentajes. UCIA; unidad de cuidados intensivos.

Gráfico 4.

Vía de resolución del embarazo en mujeres embarazadas con infección de SARS CoV-2 de 2020 a 2021.

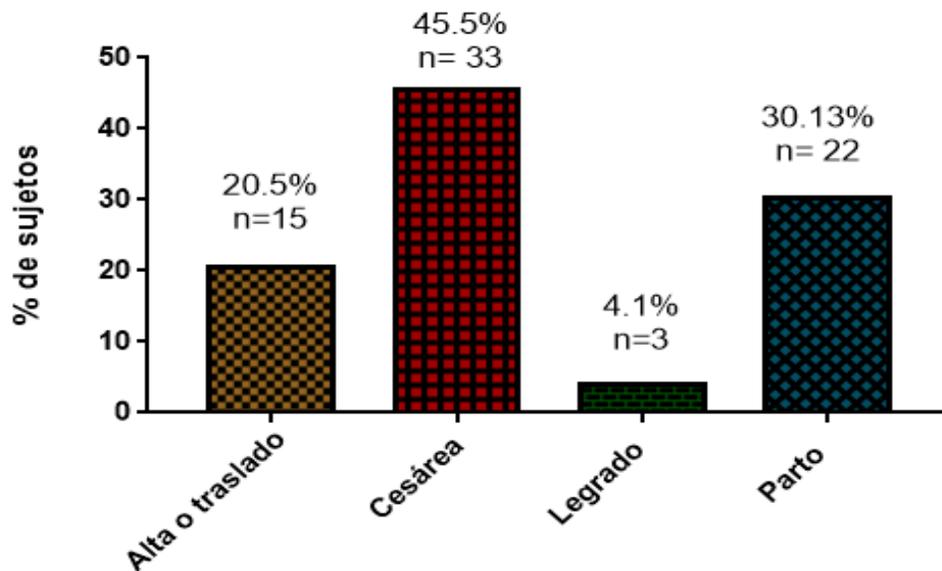


Gráfico 4. Análisis en torno a la vía de resolución, alta o traslado de las pacientes con SARS-CoV2. Los datos se expresan en número de casos y porcentaje de acuerdo al grupo de interés.

Cuadro 5. Porcentaje de pacientes embarazadas con diagnóstico de SARS CoV-2, de acuerdo al destino y aquellas que requirieron oxígeno posterior al alta hospitalaria.

Variable	n (%)
Destino	
Defunción	6 (8.2%)
Casa	54 (74.0%)
Traslados	13 (17.8%)
Oxígeno domiciliario	
Positivo	7 (9.6%)
Negativo	66 (90.4%)

Cuadro 5: Análisis de incidencia de acuerdo al destino de las pacientes y la indicación de oxígeno domiciliario. Los datos se expresan en números de caso y porcentajes.

Gráfico 5.

Análisis en torno al uso de fármacos con actividad antipirética o esteroideos en pacientes con SARS-CoV2 de 2020 a 2021.

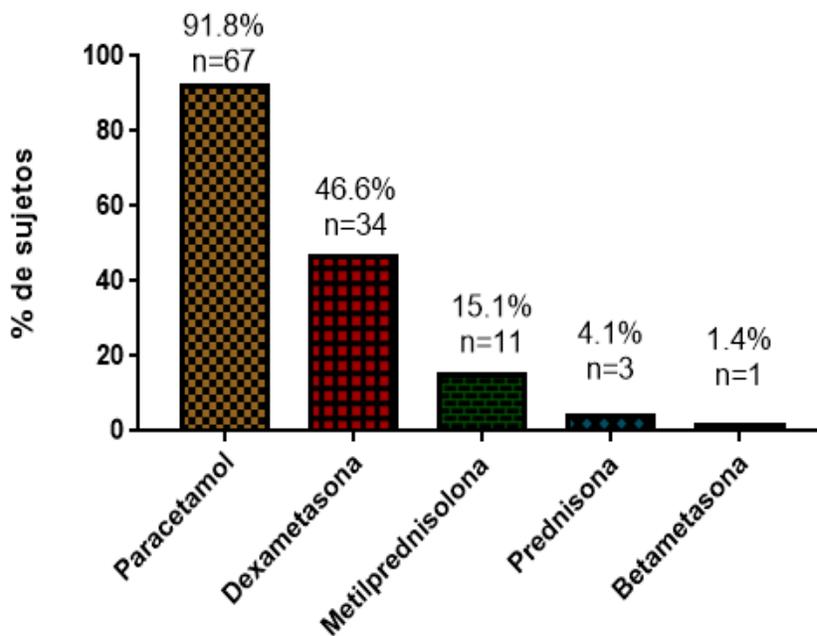


Gráfico 5: Análisis en torno al uso de fármacos con actividad antipirética o esteroideos en pacientes con SARS-CoV2. Los datos se expresan en número de casos y porcentaje de acuerdo a la positividad de su implementación.

Cuadro 6. Porcentaje de anticoagulantes de mayor prescripción en pacientes embarazadas con diagnóstico de SARS CoV-2 de 2020 a 2021.

Fármaco	Indicación n (%)
Enoxaparina	48 (65.8%)
Dabigatran	19 (26.0%)
Heparina	2 (2.7%)
Rivoraxavan	2 (2.7%)

Cuadro 6: Análisis de incidencia de acuerdo al tratamiento anticoagulante implementado en las pacientes. Los datos se expresan en número de casos y porcentaje de acuerdo al agente farmacológico.

Cuadro 7. Análisis de la indicación de diferentes betalactámicos en mujeres embarazadas con infección de SARS CoV-2 de 2020 a 2021.

Número de betalactámicos	n (%)
Ninguno	24 (32.9%)
1 agente	42 (57.5%)
2 agentes	6 (8.2%)
3 agentes	1 (1.4%)

Cuadro 7: Análisis de incidencia de acuerdo a la indicación del número de betalactámicos en las pacientes con SARS-CoV2. Los datos se expresan en número de caso y porcentaje de acuerdo al grupo.

Cuadro 8. Porcentaje de pacientes embarazadas con infección de SARS CoV-2, que recibieron tratamiento retroviral o antipalúdico de 2020 a 2021.

Tipo de fármaco	n (%)
Antipalúdico	11 (15.1%)
Retroviral	8 (11.0%)

Tabla 8: análisis de incidencia de acuerdo a la indicación de antipalúdico y retroviral en las pacientes con SARS-CoV2. Los datos se expresan en número de caso y porcentaje de acuerdo al grupo.

Gráfico 6.

Porcentaje de pacientes embarazadas con diagnóstico de SARS CoV-2, que recibieron diferentes esquemas antibióticos de acuerdo a la familia.

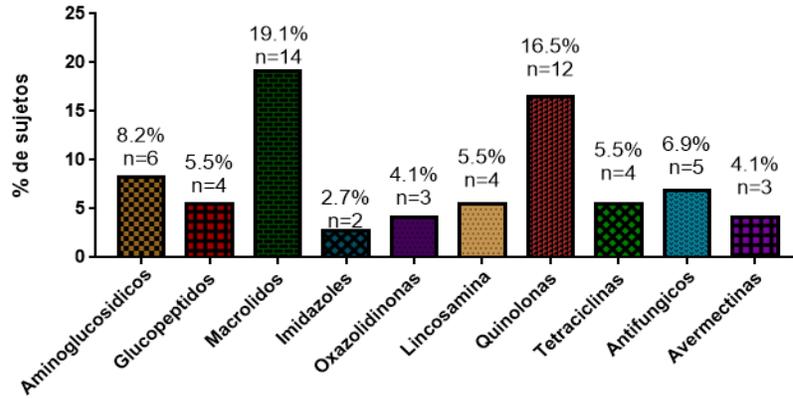


Gráfico 6: análisis de incidencia de acuerdo a la indicación de las familias de antibióticos. Los datos se presentan en número y porcentaje de acuerdo al grupo o familia.

Gráfico 7.

Análisis del uso de suplementos en mujeres embarazadas con diagnóstico de SARS CoV-2 de 2020 a 2021.

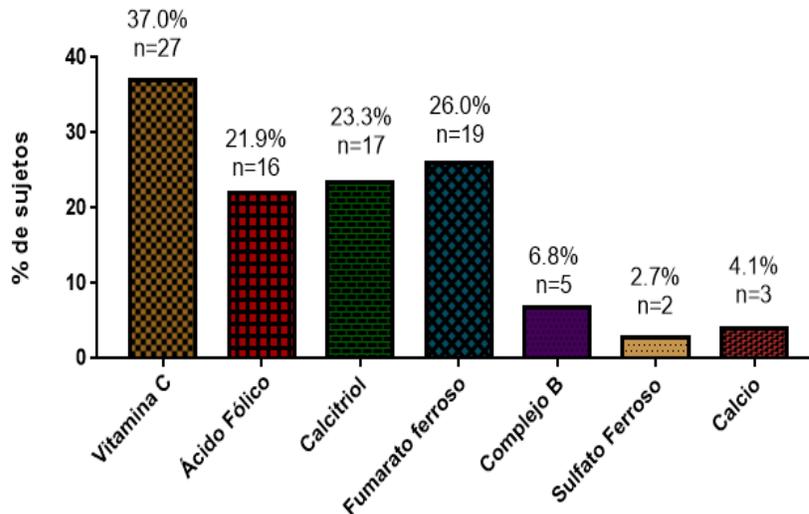


Gráfico 7: análisis de incidencia de acuerdo con la indicación de los suplementos. Los datos se presentan en número y porcentaje de acuerdo con el grupo o familia.

Gráfico 8.

Análisis del volumen de saturación de oxígeno al ingreso con el desenlace de las pacientes embarazadas con diagnóstico de SARS CoV-2 de 2020 a 2021.

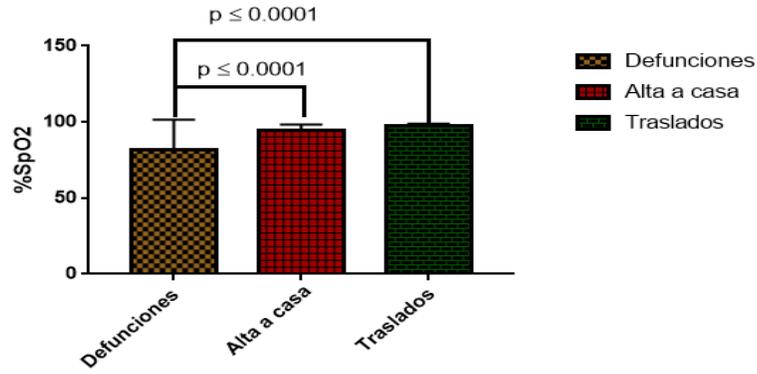


Gráfico 8: Análisis en relación con la saturación de ingreso entre el grupo de interés de acuerdo a su destino o alta médica. Los datos se analizaron por una ANOVA de una vía y se consideró un valor de $p \leq 0.05$ como significativo.

Gráfico 9.

Análisis de sobrevida en pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos

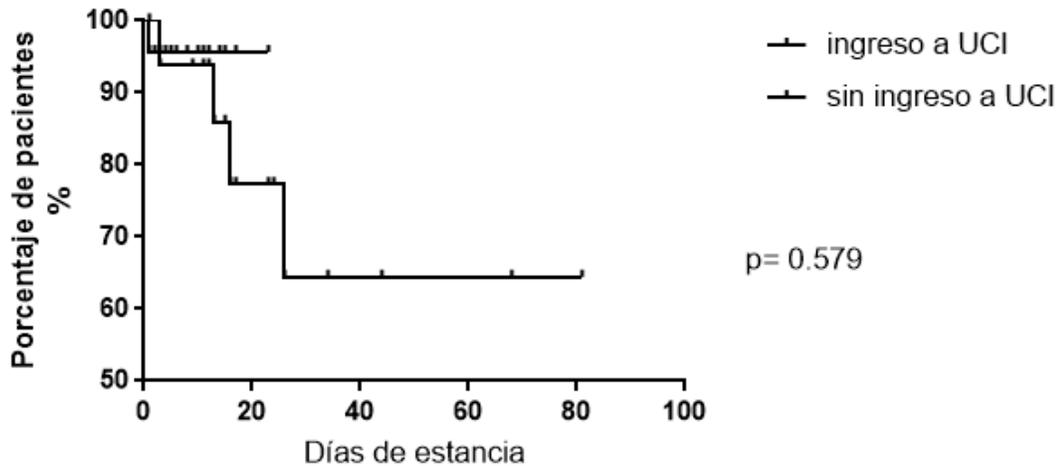


Gráfico 9: Análisis en relación al ingreso UCI y la mortalidad de las pacientes. Los datos se analizaron por una curva de Kaplan Maier de una vía y se consideró un valor de $p \leq 0.05$ como significativo.

Gráfico 10.

Análisis de saturación al ingreso y su relación con la mortalidad en mujeres embarazadas con diagnóstico se SARS CoV-2. De 2020 a 2021.

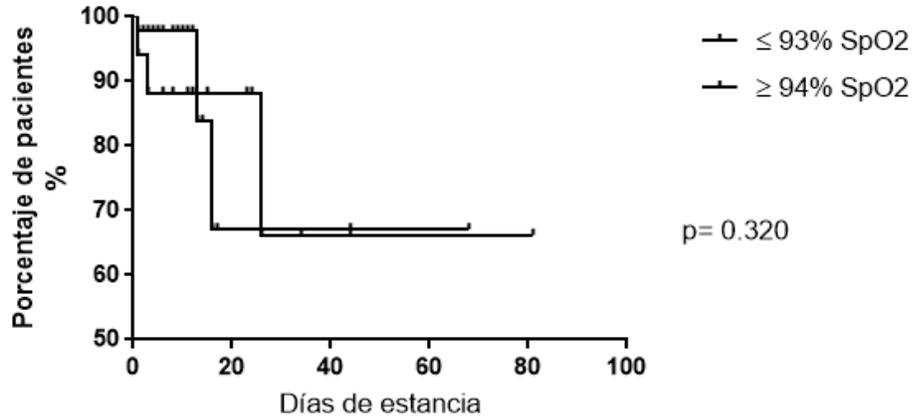


Gráfico 10: Análisis en relación con la media de saturación de ingreso y la mortalidad de las pacientes. Los datos se analizaron por una curva de Kaplan Maier de una vía y se consideró un valor de $p \leq 0.05$ como significativo.

Gráfico 11.

Requerimiento de apoyo ventilatorio al ingreso, en mujeres embarazadas con SARS CoV-2 de 2020 a 2021.

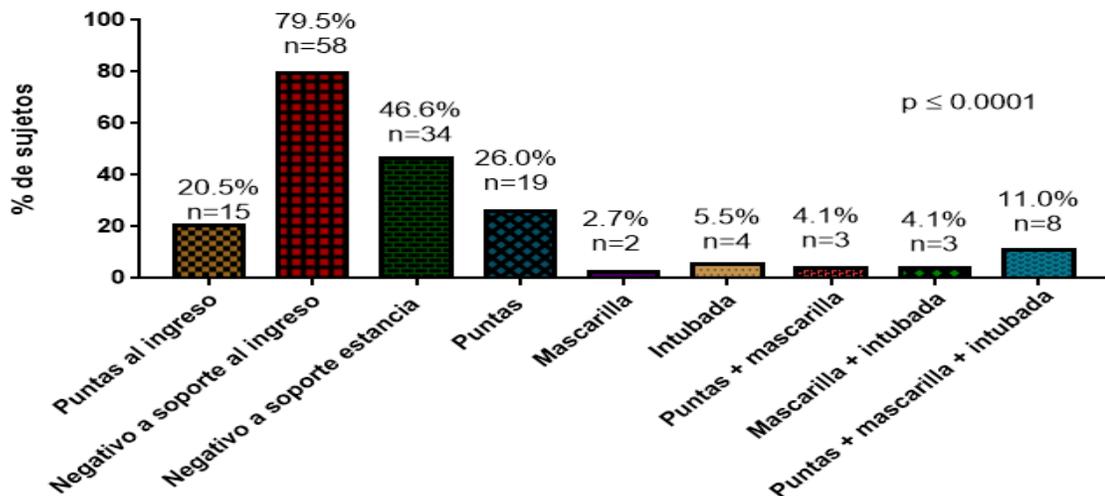


Gráfico 11: Análisis en relación al requerimiento de tipo de soporte ventilatorio durante la estancia hospitalaria. Los datos se analizaron por una χ^2 con bondad de ajuste y se consideró un valor de $p \leq 0.05$ como significativo.

Cuadro 9. Análisis de mortalidad y su relación con el apoyo ventilatorio en mujeres embarazadas con SARS CoV-2.

Variable	Destino			P
	Defunción	Casa	Traslado	
Sin ventilación	0 (0.0%)	24 (32.9%)	10 (13.7%)	≤ 0.0001
Puntas	0 (0.0%)	19 (26.0%)	0 (0.0%)	
Mascarilla	0 (0.0%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	
Intubada	2 (2.7%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	
Puntas + mascarilla	0 (0.0%)	2 (2.7%)	1 (1.4%)	
Mascarilla + intubada	3 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Puntas + Mascarilla + intubada	1 (1.4%)	6 (8.2%)	1 (1.4%)	

Cuadro 9: Análisis en relación al requerimiento de tipo de soporte ventilatorio durante la estancia hospitalaria y el destino de las pacientes. Los datos se analizaron por una Chi² con bondad de ajuste y se consideró un valor de p ≤ 0.05 como significativo.

Cuadro 10. Análisis de la incidencia de soporte ventilatorio y su relación con el alta

Dispositivo ventilatorio	n (%)
Sin apoyo ventilatorio	34 (64.2%)
Puntas	14 (26.4%)
Intubada	1 (1.9%)
Puntas + mascarilla	2 (3.8%)
Puntas + mascarilla + intubada	2 (3.8%)
Destino	
Casa	40 (75.5%)
Traslado	13 (24.5%)

Cuadro 10: Análisis de incidencia de acuerdo al requerimiento de dispositivos ventilatorios de soporte y destino posterior a la hospitalización para las pacientes con criterio de severidad. Los datos se expresan en número y porcentaje de acuerdo al grupo.

Cuadro 11. Análisis del impacto de factores al ingreso de la paciente y el riesgo de defunción			
Variable	ORa	IC95%	p
Puntas nasales al ingreso	2.52	(0.40-15.78)	0.32
Uso de mascarilla reservorio al ingreso	26.21	(1.38-499)	0.03
Estancia hospitalaria > 9 días	0.08	(0.01-0.64)	0.02
Estancia en UCI > 4 días	0.84	(0.14-4.91)	0.85
Evolución de cuadro clínico > 5 días	0.16	(0.04-0.69)	0.01

Cuadro 11: Análisis multivariado de factores involucrados en el ingreso hospitalario y estancia con la defunción como desenlace en pacientes obstétricas. Los resultados se expresan en OR (Razón de Momios) obtenida por regresión logística no condicionada, Intervalos de confianza al 95% de la OR y valor de p con significancia <0.05

Gráfico 12.

Análisis multivariado sobre factores asociados al ingreso de pacientes a la unidad médica y su desenlace como defunción. 2020-2021

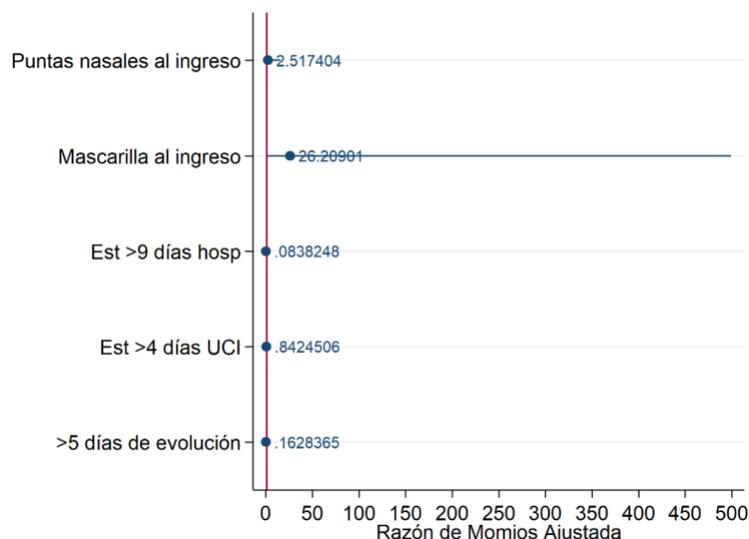


Gráfico 12: Diagrama de Forest del análisis multivariado entre los factores asociados al ingreso con el riesgo de defunción, los valores están expresados en Razón de Momios ajustada (ORa), por medio de regresión logística no condicionada se realizó ajuste por edad, resultado de PCR e imagen; se presenta en líneas el Intervalo de Confianza al 95% (IC95%)

XIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se incluyeron un total de 84 pacientes, sin embargo, 11 pacientes fueron excluidas por no contar con los datos confirmatorios o sugestivos de SARS-CoV2 a través de un examen de imagen correspondiente a un CORADS ≥ 4 o PCR positiva. Los datos analizados pertenecieron a 73 pacientes.

En cuanto a los datos la edad promedio de las pacientes fue 28.06 ± 6.71 (42 – 13) años con un promedio de 34.04 ± 8.16 (41 – 6.2) semanas de gestación. En cuanto a la evolución del cuadro de SARS-CoV2 previa a la hospitalización se reportó una media de 5.23 ± 6.83 (33 – 0) días y a su vez la estancia hospitalaria presentó un valor de 9.74 ± 14.50 (81 – 0). Finalmente, la saturación de ingreso presentó un valor promedio de 93.75 ± 7.24 (100.0 – 47.0) (**cuadro 1**).

Análisis descriptivo de las variables clínicas

- Pruebas diagnósticas

Para la inclusión de las pacientes, fue imprescindible tomar en cuenta que contaran con datos de imagen sugestivos o PCR confirmatoria de COVID. Específicamente, en imagen sólo 15 (20.5%) pacientes resultaron negativas; en tanto, tan sólo 5 (6.8%) pacientes resultaron con PCR negativa (gráfico 1).

Al analizar la sensibilidad que ofrece el diagnóstico de imagen en relación al PCR, esta ofrece en estos sujetos una sensibilidad del 97.6% (IC95% 87.1% - 99.9%), sin embargo, una especificidad de 18.2% (IC 95% 2.3 – 51.8%), por lo que al compararlas directamente la interpretación radiográfica por CORADS en la Tomografía Axial Computada o bien la imagen sugerente en Radiografía de Tórax de los sujetos clasifica adecuadamente en un 80% a los sujetos con PCR positivo para SARS-CoV-2. (Índice de Youden = 0.8). (Gráfico 2)

- Ayuda ventilatoria al ingreso y estancia hospitalaria

Durante el primer contacto con las pacientes en instancias hospitalarias en su mayoría no requirieron procedimientos invasivos en cuanto a las soporte ventilatorio. No así durante su estancia donde incrementó la incidencia del uso de dispositivos para el soporte ventilatorio en las pacientes.

Al ingreso hospitalario solo 15 pacientes (20.5%) requirieron el uso puntas nasales con un flujo promedio de 3 a 5 litros, mientras que una ventilación de alto flujo como fue el uso de mascarilla simple o con reservorio, sólo se instaló en 6 pacientes (8.2%), y por ultimo, el uso de soporte ventilatorio al ingreso hospitalario sólo se presentó en 2 pacientes (2.7%) (cuadro 2).

Durante la estancia hospitalaria tomando en cuenta que hubo pacientes que se trasladaron o se derivaron a otras unidades, así como pacientes requirieron de una atención de soporte ventilatoria compuesta, todo esto dependiendo de la gravedad del cuadro de SARS-Cov2. Específicamente en este grupo se presentaron 8 pacientes (11.0%) que requirieron en primera instancia puntas, posteriormente el uso de mascarilla y finalmente de acuerdo al deterioro clínico tuvieron que ser intubadas. En cambio, 34 de las pacientes (46.6%) no requirieron ningún tipo de soporte ventilatorio durante su estancia hospitalaria (cuadro 3).

- **Severidad de la enfermedad**

En cuanto a la clasificación clínica de la severidad de la infección por SARS-CoV2 la cual se dividió en 3 niveles “Grave, Moderado y Leve” al momento de su ingreso, sin tomar en cuenta su evolución clínica durante su estancia en la unidad. En donde destacó que sólo 9 (12.3%) pacientes ingresaron un cuadro grave, mientras que 53 (72.6%) pacientes se clasificaron con un cuadro leve (gráfico 3).

- **Ingreso a UCIA**

Durante la estancia hospitalaria 17 (23.3%) pacientes requirió ingreso a la unidad de cuidados intensivos, mientras que el resto no demandó de estas instancias hospitalarias 56 (76.7%) (Cuadro 4).

- **Vía de resolución**

Del total las pacientes destacaron que 15 (20.5%) de ellas se fueron de alta domicilio aun embarazadas o fueron trasladadas a otra unidad hospitalaria. Mientras, que de las restantes 58 (79.5%) resolvieron dentro de la unidad hospitalaria, existieron 3 (4.1%) casos donde se efectuaron legrados a las pacientes. Se efectuaron atención de parto por vía vaginal en 22 pacientes (30.13%), sin embargo la incidencia de resolución del embarazo por vía abdominal (cesárea) se presentó en el 45.5% de los casos, con un total de 33 pacientes (gráfico 4).

- **Egreso de las pacientes y requerimiento de oxígeno en casa**

De las 73 pacientes, destacó que a pesar de su diagnóstico 13 (17.8%) pacientes fueron trasladadas a otras instancias hospitalarias, así mismo, 54 (74.0%) se dieron de alta una vez pasada la gravedad de la enfermedad y lamentablemente 6 (8.2%) de ellas fallecieron durante la atención hospitalaria. En cuanto al requerimiento de oxígeno en casa se indicó sólo en 7 (9.6%) de las pacientes que obtuvieron el alta médica (cuadro 5).

Uso o implementación de la terapia farmacológica en pacientes con SARS-CoV2.

- Paracetamol y esteroides

En cuanto a las terapias farmacológicas con actividad antipirética se empleó el paracetamol en la mayoría de las pacientes con 67 (91.8%) de los casos. En tanto los fármacos con actividad desinflamatoria o esteroideos el de mayor recurrencia fue la dexametasona con 34 (46.6%) casos, seguido metilprednisolona 11 (15.1%) y con una menor recurrencia prednisona 3 (4.1%) pacientes y betametasona con sólo 1 caso (gráfico 5).

- Trombo profilaxis.

El uso de anticoagulantes fue una terapia por demás habitual en las pacientes. El agente de mayor recurrencia debido a su disponibilidad en cuadro básico fue la enoxaparina con 48 (65.8%) casos, seguido de Dabigatran 19 (26.0%), heparina y Rivoraxavan con el mismo número de pacientes cada uno 2 (2.7%) (Cuadro 6).

- Uso de antibióticos

Debido a la gran cantidad de antibióticos utilizados en la población, para fines de realizar su análisis de una forma óptima y precisa se optó por mostrar los datos de acuerdo a la familia de antibiótico. Destacó que 12 (16.4%) pacientes no requirieron indicación de antibióticos. Sin embargo, en el resto de las pacientes se utilizaron por lo menos 2 agentes antibióticos. Específicamente, los betalactámicos se emplearon en la mayoría de la población; sin embargo la mayoría de los pacientes requirió uso de mas de un esquema antibiótico. Pacientes con 1 fármaco 42 (57.5%), 2 fármacos 6 (8.2%) y 3 fármacos 1 (1.4%) pacientes (cuadro 7).

En cuanto a la incidencia de otros agentes farmacológicos con actividad microbicida de otras familias disminuyó significativamente, donde los macrólidos y las quinolonas se reportaron en 14 (19.1%) y 12 (16.5%) respectivamente. Otras familias como aminoglucósidos, gluco péptidos, Imidazoles, Oxazolidinonas, Licosamina, tetraciclinas, avermectinas y antifúngicos reportaron una incidencia de < 6 pacientes cada uno (gráfico 6).

- Análisis de antipalúdicos y retrovirales

En cuanto a los medicamentos antipalúdicos específicamente la hidroxicloroquina sólo se indicó en 11 (15.1%) de las pacientes. Así mismo los tratamientos antivirales el de mayor uso fue el oseltamivir con 8 (11%) de las pacientes (cuadro 8).

- **Análisis de los antioxidantes indicados**

En cuanto a los antioxidantes utilizados o moduladores de la respuesta inmune, se detectó que el de mayor frecuencia fue el ácido ascórbico (vitamina c) con 27 (37.0%) casos. En tanto los números fueron muy similares con el ácido fólico, calcitriol y fumarato ferroso con 16 (21.9%), 17 (23.3%) y 19 (26.0%) respectivamente. Finalmente, complejo b y sulfato ferroso reportaron incidencias < 5 pacientes cada uno (figura 6).

Análisis inferenciales de mortalidad

En relación con la mortalidad como un objetivo extra del presente protocolo, se planteó en un inicio estudiar la relación de la saturación que reportó la paciente al ingreso en torno a si se egresó a casa la paciente, trasladó o desafortunadamente falleció. Específicamente, los valores de saturación en la 6 pacientes que fallecieron fueron estadísticamente menores al compararlo con los otros grupos; con una media de 82.0 ± 19.43 vs altas a casa 94.22 ± 4.03 y los traslados 97.2 ± 1.69 ; $p \leq 0.0001$ (figura 7).

Seguido de lo anterior, a fin de profundizar los análisis de mortalidad se efectuaron un par de curvas de Kaplan Maier, donde se estudió la estancia hospitalaria en días y el ingreso a UCI respecto a la mortalidad; así mismo se realizó lo propio al dividir las pacientes de acuerdo a la media de SpO2 al ingreso a fin de determinar si este criterio era decisivo en el desenlace.

En cuanto a la gravedad de las pacientes se reportaron casos donde fue inminente el ingreso de la paciente a UCI, sin embargo, al momento de analizar la incidencia de mortalidad no se logró obtener un p estadísticamente significativa; dado que 2 (2.7%) pacientes que no ingresaron fallecieron vs 4 (5.5%) que si lo hicieron (figura 9).

En cuanto a la saturación de las pacientes, se estimó la media a fin de describir la relación que esta presentaba con la mortalidad de las pacientes. El punto de corte tomado en cuenta fue 93% SpO2; en donde con un valor inferior a este se presentaron 3 (4.1%) defunciones vs 3 (4.1%) en el grupo con una saturación mayor, esto representó un resultado no significativo con una p: 0.320 (figura 10).

- **Análisis del requerimiento ventilatorio**

Con el objetivo de obtener mayores conclusiones respecto al requerimiento ventilatorio, se decidió comparar las pacientes al ingreso y su evolución en cuanto al apoyo con puntas, mascarilla de alto flujo o incluso intubadas. Específicamente, en un inicio sólo 15 (20.5%) pacientes tenían puntas como apoyo ventilatorio y 58 (79.5%) no requirieron ningún tipo de apoyo.

El número en la estancia hospitalaria sin soporte ventilatorio disminuyó a 34 (46.6%) pacientes. En cuanto al requerimiento de soporte total o ser intubada 1 (1.4%) paciente que ingresó con puntas requirió de este y 3 (4.1%) más que en un inicio no tenían puntas. Finalmente, en cuanto al requerimiento de puntas + mascarilla y finalmente tubo 3 pacientes que presentaron puntas de un inicio lo requirieron y 5 pacientes que no presentaban algún dispositivo para el apoyo ventilatorio lo requirieron (gráfico 11).

- **Análisis de mortalidad y su relación con el requerimiento ventilatorio.**

En lo que respecta al análisis del requerimiento ventilatorio y su destino de las pacientes; destacó que 24 (32.9%) obtuvo el alta médica, aunque no requirió ventilación o soporte. Específicamente los casos donde las pacientes fallecieron correspondieron 2 (2.4%) casos de manejo invasivo de la vía aérea, 3 casos (4.1%) se requirió de uso de mascarilla + manejo endotraqueal y sólo un caso en pacientes que tuvieron requerimiento escalonado desde puntas + mascarilla + intubada (cuadro 9)

- **Análisis de asociación entre las pacientes con cuadro leve al ingreso y requerimientos ventilatorios y/o mortalidad.**

Finalmente, como parte de los análisis se realizó un subanálisis al sustraer sólo la población con cuadro leve al ingreso con un total de 53 (72.6%) y se registró su requerimiento ventilatorio y mortalidad.

En cuanto a los requerimientos ventilatorios, destacó que 34 (64.2%) no requirió ninguno de estos dispositivos. Mientras que 1 (1.9%) paciente fue intubada, y 2 pacientes (3.8%) requirió de manera escalonada el uso de puntas + mascarilla + intubación endotraqueal. Y de estas pacientes, no se registró ningún deceso; 40 (75.5%) fueron egresadas con alta médica y 13 (24.5%) se trasladaron a otro centro hospitalario (cuadro 10).

Dentro del análisis de asociación entre las variables predictoras del desenlace ocurrido en la población, denominado como "Defunción", se construyó un modelo logístico que explica la asociación que este conjunto de variables tiene sobre el efecto, encontrando que el uso de puntas nasales al ingreso tuvo una Razón de Momios ajustada (ORa) de 2.52 con Intervalos de Confianza al 95% (IC95% 0.40-15.78) $p=0.32$, por otro lado el uso de mascarilla reservorio al ingreso a la unidad médica tuvo el mayor riesgo con una ORa de 26.21 (IC95% 1.38-4.99) $p= 0.03$, se realizaron puntos de corte con los promedios de estancia hospitalaria, en UCI y de la evolución con el cuadro clínico de la enfermedad previo al internamiento, no encontrando una asociación importante entre estos factores asociados con el riesgo de defunción en pacientes obstétricas (Cuadro 11 y Gráfico 12)

XIV. DISCUSIÓN

Los coronavirus en los últimos 10 años han sido de importancia, esto debido a la patología que generan. En el 2002-2003 SARS-CoV, se reportó en mujeres embarazadas, se relacionó con una enfermedad respiratoria grave que requirió de cuidados intensivos, algunos casos de ventilación mecánica, se reportó para este padecimiento y en esta población una tasa de mortalidad de 22%. En el 2012 un nuevo coronavirus MERS-CoV ocasiono mayor mortalidad para mujeres embarazadas, debido a que la mayoría de las pacientes requirió de UCI, desarrollo insuficiencia renal y muerte (1). Ahora en el 2019 SARS-COV2 causa COVID 19 padecimiento que se caracteriza por generar neumonía grave(2), la fisiopatología se caracteriza por el reconocimiento del virus mediante su proteína S (espiga) por los receptores ECA2, internalizando al virus dentro de los neumocitos tipo II(2-4)., y ocasionando durante la fase aguda la tormenta de citoquinas, la cual es responsable de la inflamación generada en el pulmón y de sus complicaciones, principalmente daño al endotelio vascular el cual se caracteriza por la generación de fibrina y aumento de la agregación plaquetaria, resultado de esto microtrombos pulmonares y en otros órganos, fenómeno denominado como coagulación intersticial diseminada(3), por todo lo mencionado es importante realizar un diagnóstico oportuno, el cual es complicado, puesto que clínicamente hablando los datos del paciente infectado serán muy variables ya que van desde asintomáticos, a fiebre, tos seca, dolor de garganta, de cabeza, astenia, adinamia, mialgias, artralgias, dificultad para respirar, algunos pueden presentar conjuntivitis y otitis, lo que lo hace indistinguible el cuadro al compararlo con cualquier padecimiento de vías respiratorias(2,5).

La ruptura prematura de membranas tiene como factor de riesgo padecimientos pulmonares (6) entre algunas otras causas (enfermedades de transmisión sexual, partos pretérminos, conización cervical, polihidramnios, embarazo múltiple, amniocentesis, trastornos de tejido conectivo.) es importante señalar que este padecimiento se puede dividir en 3: 1) cercano a término 34-37 SDG, 2) lejos de termino 24-34 SDG y 3) antes de las 24 SDG previables (6,7). La importancia de este padecimiento radica en que la ruptura prematura de membranas representa el 30% de la morbilidad y mortalidad neonatal ya que se asocia a síndrome de dificultad respiratoria, infección neonatal, prolapso de cordón umbilical, desprendimiento prematuro de placenta (6). Actualmente la información sobre la asociación de ruptura prematura de membranas y SAR-COV2 es escasa, en la literatura se pueden encontrar algunos casos que asocian a la enfermedad COVID 19 con un riesgo de complicación del embarazo como sufrimiento fetal 10%, ruptura prematura de membranas 10% (8), un estudio realizado en china siguió a pacientes en hospitales embarazadas con un rango de edad de 22-36 años con diagnóstico de COVID 19, sin ninguna comorbilidad, ellos observaron que de 13 pacientes estudiadas 5 fueron intervenidas y el nacimiento de los niños fue por cesárea, 3 por sufrimiento fetal y 1 por ruptura prematura de membranas y uno presento muerte

fetal(9),un metaanálisis reporta que 8% de los artículos revisados reporta a la ruptura de membranas como una complicación de las mujeres embarazadas y con diagnóstico de COVID 19 (10).

En el presente estudio el contar con una muestra limitada al número de pacientes que recibieron atención obstétrica en el Hospital General Dr Enrique Cabrera y tratarse de una población reducida, disminuye la precisión en los resultados y las estimaciones de asociación calculada, por medio de intervalos de confianza amplios y que en algunos casos atraviesan la unidad, por lo que dichas asociaciones deben manejarse con cautela.

Por otro lado, en cuanto a la validez del estudio el reconstruir la exposición de los pacientes en forma retrospectiva puede ocasionar la falta de información específica debido a que la fuente de obtención de la misma, el expediente clínico puede tener diversidad en el criterio utilizado para el llenado y registro de notas médicas, parámetros de laboratorio, gabinete y con ello incurrir en un sesgo de clasificación no diferencial que pudiese subestimar los resultados obtenidos.

Por otro lado, el presente estudio cuenta con fortalezas que pueden influir positivamente en los resultados como lo es la accesibilidad de los datos en el expediente electrónico, el análisis de los diversos factores tanto de una perspectiva descriptiva como analítica, para con los datos existentes identificar a través de un modelo multivariado las condiciones que influyen o impactan en el desenlace de los sujetos estudiados durante el estudio.

En cuanto a las debilidades se encuentra el no poder contemplar la presencia de variantes del virus, por falta de secuenciación genética que nos permita discriminar aquellas variantes con mayor virulencia de las que generen mayor complicaciones o muerte, e incluso que la estrategia de vacunación en el periodo de estudio es imposible de comparar ya que algunos sujetos pueden llegar a tener producto biológico contra COVID aplicado y otros por el tiempo de inclusión no tener acceso a la vacunación, que puede modificar y confundir de cierta manera la asociación encontrada.

El presente estudio potencialmente genera la hipótesis de que estas condiciones actuales de los pacientes (acceso a vacunación, variantes genómicas del virus) pueden tener un papel importante en la génesis de complicaciones y que debe ser abordada de igual forma en esta población de riesgo como lo es la mujer embarazada y puérpera.

Al comparar con estudios previamente realizados se destacan algunos contrastes con el presente estudio; entre ellos se encuentra el realizado por Kuma, et al., quien refiere que del total de embarazadas infectadas por SARS-CoV-2, el 31.3% ingresó a UCI con un 2.7% de defunciones; mientras que en nuestro estudio el 46.6% de las pacientes ameritó

ser ingresada a la Unidad de Cuidados Intensivos y un 8.2% tuvo como desenlace la defunción.

En cuanto a la vía de resolución, este autor refiere que el 56.9% de las mujeres concluyeron el embarazo vía cesárea posterior a las 37 SDG, mientras que el 28.6% de las mujeres infectadas concluyeron su embarazo vía vaginal; datos similares a lo obtenido en nuestro estudio, ya que las mujeres atendidas en el Hospital Dr. Enrique Cabrera con infección por SARS-CoV-2 resolvieron la gestación vía abdominal en un 45.5% mientras que en un 30.13% se resolvió vía vaginal.

En relación al uso de fármacos, se encuentra una diferencia importante con lo referido por Knight, et al., en un estudio realizado en Reino Unido, ya que se menciona el uso de antivirales únicamente en el 2% de las embarazadas infectadas y un 15% tratándose de corticoesteroides; mientras que en nuestro estudio se observa que se utilizó terapia antiviral en el 8% y corticoesteroides en cerca del 50% de las mujeres incluidas.

Es importante resaltar que, esta población es una población dada sus características de gravidez, diferente a la población abierta y que su contexto metabólico y endocrino es distinto durante este momento de la vida a diferencia de otros momentos, donde la misma mujer puede afrontar de distinta manera la enfermedad, las comorbilidades preexistentes, el control del embarazo e incluso los determinantes sociales pueden influir positiva o negativamente en el desenlace que una mujer embarazada con COVID-19 puede llegar a tener, por otro lado el tema de las variantes genómicas existentes del virus es importante ya que no solo modifican la capacidad infectiva del virus, sino también la respuesta del huésped, por lo que cobra mayor trascendencia este estudio para ponderar y privilegiar el enfoque de prevención primaria por medio de la protección específica del binomio frente a enfermedades emergentes como COVID-19 con la finalidad de reducir la incidencia y sobre todo las complicaciones y la letalidad.

XV. CONCLUSIÓN.

La pandemia por COVID-19 ha sido un evento epidemiológico sin precedentes en la era moderna, solo comparable con la influenza española del primer cuarto del siglo XXI, donde se cobró la vida de más de 500,000 millones de personas en 3 años que duró la misma, actualmente la pandemia por COVID-19, producida por el virus SARS-CoV-2 perteneciente a los betacoronavirus, cuenta con un número de reproducción básico (R_0 de 5 a 7) de acuerdo a las actualizaciones del valor R_0 conforme a las variantes actualmente circulantes como la variante delta. Si bien al momento del estudio la vacunación ha iniciado, esta no ha alcanzado a las pacientes embarazadas de forma programática, pero posiblemente algunas otras pacientes por actividades profesionales o turismo vacunal pudiesen haber tenido acceso a la misma, por otro lado las mismas variantes pueden producir un espectro clínico que puede incrementar la virosis que produce SARS-CoV-2 manifestada a través de síntomas más graves, o bien riesgo de defunción por presentar comorbilidades o factores de riesgo.

Dentro de los factores identificados como de riesgo en esta población de estudio podemos definir el requerimiento temprano de mascarilla o puntas nasales como riesgo de complicaciones o desenlaces adversos en las pacientes, por lo que un nivel más bajo de saturación de oxígeno al ingreso hospitalario de la paciente (<90%) puede incrementar el riesgo de desarrollar escenarios adversos en el manejo y seguimiento de la paciente embarazada con COVID-19.

La letalidad es similar a la reportada en la literatura tanto en la población general como en el grupo focal de embarazadas, lo cual puede vulnerarse por medio de estrategias de agotamiento de susceptibles por medio de vacunación o las medidas sanitarias (sana distancia, uso de mascarilla, ventilación de áreas, higiene de manos constante, etc) estableciendo este grupo como un grupo importante dentro de los primeros tanto a cuidar como inmunizar.

XVI. BIBLIOGRAFÍA

1. Kanneth Mcintosh, MD, Marzo 2010, COVID 19; Epidemiología, biología y prevención, UpToDate, Disponible: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention#H1299415271>
2. Lu H., Stratton C.W., Tang Y.W. (2020). Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *J. Med. Virol.* 2020;92:401–402. doi: 10.1002/jmv.25678.
3. M. Herrera, J. Arenas. Abril 2020 Guías y flujograma de manejo: COVID 19 y embarazo, FIMMF, Keralty, Disponible <https://www.flasog.org/static/COVID-19/FIMMF.pdf>
4. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. 16 enero 2020, Alerta Epidemiológica: Nuevo coronavirus (nCoV). Washington, D.C. OPS/OMS. 2020
5. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencia Sanitarias, 15 enero de 2021, Enfermedad por coronavirus, COVID 19, ministerio de Sanidad.
6. V Suarez, M Suarez Quezada, Noviembre 2020, Epidemiología de COVID 19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril 2020, *Rev Clin Esp*, 463_471, doi: 10.1016/j.rce.2020.05.007
7. Diaz Castrillon J. Toro-Montoya A, (2020) SARS-CoV-2/COVID-19: The virus, the disease and the pandemic. *Medicina y laboratorio*; Editorial Medica Colombiana, 26 Abril 2020,
8. Fehr AR, Perlman S. (2015) Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015; 1282:1-23. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
9. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. (2020) The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*; 7:11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.
10. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. (2020) Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology* 2020; Published online March 27. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.
11. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S y col. (2020) Seguimiento de cambios en el pico de SARS-CoV-2: evidencia de que D614G aumenta la infectividad del virus COVID-19. *Cell* 2020; 182: 812.
12. Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades. (Diciembre 2020) Se observó un rápido aumento de una variante del SARS-CoV-2 con múltiples mutaciones de proteínas de pico en el Reino Unido. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SARS-CoV-2-variant->

- multiple-spike-protein-mutations-United-Kingdom.pdf (Consultado el 21 de diciembre de 2020).
13. Salud Pública de Inglaterra. (2020) Investigación de la nueva variante del SARS-CoV-2: variante preocupante 2020/12/01. Informe técnico 5. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/957504/Variant_of_Concern_VOC_202012_01_Technical_Briefing_5_England.pdf (Consultado el 05 de febrero de 2021).
 14. Viroológico. (2020) Caracterización genómica de un linaje emergente SARS-CoV-2 en Manaus: hallazgos preliminares. <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586>
 15. Deng X, García-Knight MA, Khalid MM, et al. Transmisión, infectividad y neutralización de anticuerpos de una variante emergente del SARS-CoV2 2 en California que porta una mutación de la proteína de pico L452R. INÉDITO. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.07.21252647v1.full.pdf>
 16. Dheni Fernandez, Morales Buenrostro L, (Agosto 2020) The biology of SARS-CoV 2, Revista Mexicana de trasplantes, doi: 10.35366/94503
 17. Diriba K, Awulachew E. (2020) The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal–fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. Eur J Med Res 25:39 <https://doi.org/10.1186/s40001-020-00439-w>
 18. Saif LJ. (2020) Animal coronavirus: lessons for SARS [Internet]. National Academies Press (US); 2004 [citado 6 de febrero de 2020]. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92442/>
 19. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions | medRxiv [Internet]. [citado 4 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.15.20036673v2>
 20. M Palacios Cruz, E Santos, (2020) COVID 19, una emergencia de salud pública mundial, Rev, Clin Esp 2021 Jan;221(1): 55-61. doi: 10.1016/j.rce.2020.03.001
 21. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR et al. (2020) The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Ann Intern Med [Internet]. 2020. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150748>
 22. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B et al. (2005) Angiotensin converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. Nature. 2005; 436 (7047): 112-116.
 23. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. (2016) SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2016; 14 (8): 523-534.
 24. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. (2020) Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pacific J allergy Immunol [Internet]. Available <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105090>

25. Geng Li, et al. (2020) Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*; 92:424-32. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>.
26. Mali SN, et al. (2020) The rise of new coronavirus infection (COVID-19): A recent update and potential therapeutic candidates. *EJMO*. 4 (1):35-41.
27. Diriba K, Awulachew E. (2020) The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal–fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res* 25:39 <https://doi.org/10.1186/s40001-020-00439-w>
28. Xu Z, et al. (2020) Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*; 8 :420-22. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
29. López-Pérez G, Ramirez-Sandoval M, Torres-Altamirano M. (2020) Fisiopatología del daño multiorgánico en la infección por SARS-CoV-2. *Acta Pediatr Mex*. 2020;41(Supl 1):S27-S41.
30. Wu D, et al. (2020) TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>
31. M Knight, K Bunch. (2020) Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study, *BMJ Journals*, 2020; 369
32. Liu H, Wang LL, Zhao SJ, Kwak-Kim J, Mor G, Liao AH. (2020) Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol* <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103122>
33. Herrera Pérez J, Montero F, (Septiembre 2020) COVID-19 and pregnancy: a review of current literature, *Revista Medica Sinergia* <https://doi.org/10.31434/rms.v5i9.492>
34. Arbazua Campos F, (2020) COVID-19 y Embarazo. *REV CHIL OBSTET GINECOL*; 85(2): 110 – 114
35. Dalton Avila, Cardona A, Garrido J, (2020) COVID 19 Obstetricia y Perinatología, 1ª edición Guayaquil Ecuador Ecosalud SA,
36. Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de la enfermedad respiratoria viral, Agosto de 2020, Secretaría de Salud Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud
37. Protocolo : Coronavirus (COVID 19) y Gestacion, *Protocols Medicina Maternofetal Hospital Clínico- Hospital Sant Joan De Déu- Universitat De Barcelona actualización 08/03/2021*
38. Berghella V, Hughes B, (Abril 2021) COVID 19: Problemas Relacionados con el Embarazo y Atencion prenatal, UpToDate, Disponible: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-pregnancy-issues-and-antenatal-care?topicRef=129846&source=see_link
39. Marañón Cardone T, Mastrapa Cantillo K, (Julio 2020) COVID 19 y embarazo: Una aproximacion en tiempos de pandemia, MEDISAN,

40. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. (Junio 2020) Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*; 77(6):1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7149362/>
41. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. (5 Marzo 2020) COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*; 1-2. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41569-020-0360-5>
42. Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: A cross-sectional study | medRxiv. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.12.20034678v1>
43. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. (6 de Abril 2020) Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Oto-RhinoLaryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol – Head Neck Surg*.
44. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al. (11 Mayo 2020) Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med*.
45. Haehner. (Agosto 2020) Predictive Value of Sudden Olfactory Loss in the Diagnosis of COVID-19. *ORL; journal for otorhinolaryngology and its related specialties*; 82(4):175-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526759/>
46. Shedding of infectious SARS-CoV-2 in symptomatic neonates, children and adolescents |medRxiv [Internet]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20076778v1>
47. Mei H, Hu Y. (5 Marzo 2020) Characteristics, causes, diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in patients with COVID-19]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi Zhonghua Xueyexue Zazhi*; 41(0):E002
48. Lineamiento para la prevención y mitigación de COVID-19 en la atención del embarazo, parto, puerperio y de la persona recién nacida. Version 2: 20 julio 2020, Mexico
49. Kenneth McIntosh, Martin S Hirsch, (Marzo 2021) COVID-19: características clínicas, UptoDate, disponible: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?topicRef=127535&source=see_link
50. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. (2020) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]; 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>
51. Directrices de laboratorio para la detección y el diagnóstico de la infección por el virus responsable de la COVID-19, 8 julio 2020, Organización Panamericana de la Salud,

52. Yu, L. et al. (2020) Rapid Detection of COVID-19 Coronavirus Using a Reverse Transcriptional Loop-Mediated Isothermal Amplification (RT-LAMP) Diagnostic Platform. Clin. Chem. doi:10.1093/clinchem/hvaa102.
53. Sethuraman, N., Jeremiah, S. S. & Ryo, A. (2020) Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA - J. Am. Med. Assoc. 2019, 2019–2021.
54. Pruebas Diagnosticas para el SARS CoV 2, Orientacion provisionales, 11/09/2020, Organización Mundial de la Salud
55. Bennett, J. E., Dolin, R. & Blaser, M. J. Mandell, Douglas, and Bennett's (2014) Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. doi:10.1016/ s1473-3099(10)70089-x.
56. Li, Z. et al. (2020) Development and Clinical Application of a Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS- CoV-2 Infection Diagnosis. J. Med. Virol. jmv.25727 doi:10.1002/jmv.25727.
57. Liu, Y. et al. (2020) Diagnostic Indexes of a Rapid IgG/IgM Combined Antibody Test for SARS-CoV-2. medRxiv. 03.26.20044883 doi:10.1101/2020.03.26.20044883.
58. Whitman, J. D. et al. (2020) Test performance evaluation of SARS-CoV-2 serological assays. medRxiv. 04.25.20074856 (2020) doi:10.1101/2020.04.25.20074856.
59. Kontou, P. I., Braliou, G. G., Dimou, N. L., Nikolopoulos, G. & Bagos, P. G. (2020) Antibody tests in detecting SARS- CoV-2 infection: a meta-analysis. medRxiv 2020.04.22.20074914 doi:10.1101/2020.04.22.20074914.
60. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. (2020) Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA.
61. World Health Organization. (8 Abril 2020) Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19. Scientific brief. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/sb-2020-1-pocimmunodiagnosics-2020-04-08-e.pdf?sfvrsn=4c26ac39_2. Consultado 9 abril 2020
62. Nishuly Y, Arenal J, (Agosto 2020) Infección por SARS- CoV-2 (COVID 19) y sus hallazgos por imagen, Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM, disponible: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2020/un205c.pdf>
63. Material de apoyo para equipos de respuesta COVID 19, "Hallazgos en Radiografía de Torax, IMSS, abril 2020, disponible: http://educacionensalud.imss.gob.mx/es/system/files/2_Hallazgos_en_Radiografia_de_Torax.pdf
64. Castillo F, Bazaes D, (Septiembre 2020) Radiology in the COVID-19 Pandemic: Current role, recommendations for structured reporting and experience of our department, Disponible: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-93082020000300088>
65. BSTI. [Internet]. COVID-19 BSTI Reporting Templates and Codes. 22/05/2020. Disponible en: <https://www.bsti.org.uk/covid-19-resources/covid-19-bsti-reporting-templates>

66. Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. (2020) Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. RSNA, Radiology: Cardiothoracic Imaging. 2020;2(2):e200152.
67. Yang R, Li X, Liu H, Zhen Y, Zhang X, Xiong Q, et al. Chest CT (2020 Marzo) Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19. Radiol Cardiothorac Imaging. 2(2): e200047. Disponible en: <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200047>
68. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. BMJ 2020; 370:m3320.
69. Garcia Collia M, Carbajal J, Albert M, (Enero 2021) Actualización del diagnóstico de laboratorio del Virus SARS-CoV-2 agente de la infección COVID-19, 21, Consejo General de Colegios Farmacéuticos
70. Liang H, Acharya G. (2020) Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? Acta Obstet Gynecol Scand [Internet]. 2020;1-4. <https://doi.org/10.1111/aogs.13836>
71. World Health Organization. (2020) Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance. <https://doi.org/10.15557/PiMR.2020.0003>
72. Khalil A, von Dadelszen P, Draycott T, et al. (2020) Cambio en la incidencia de muerte fetal y parto prematuro durante la pandemia COVID-19. JAMA.
73. Raigam Jafet, Torres J, (Marzo 2020) Guía SARS-CoV-2 y Embarazo, Departamento de Medicina Basada en la Evidencia, DOI 10.17605 / OSF.IO / GDV98
74. Physicians RC of. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. London: RCP; 2017.
75. Olaya S, Tejeda j, Perez M, (Abril 2020) Manejo ventilatorio en una paciente obstetrica consindrome de difiductad respiratoria del adulto, journal usco disponible <https://journalusco.edu.co/index.php/rfs/article/view/135/238>
76. Valdes M, Meler E, Cobo T, (2020) Guia de actuación para el manejo de la infección por COVID-19 durante el embarazo, Septiembre 2020, Clin Invest Ginecol Obstet, Doi: 10.1016/j.gine.2020.06.014
77. American College of Obstetricians and Gynecologists. COVID-19 FAQs for Obstetrician-Gynecologists, Obstetrics Physican. Washintong DC, ACOG <https://www.acog.org/clinical-information/-faqs/covid-19-faqs-for-ob-gyn-bstet>.
78. Godines M, Coronado I, Rodriguez M, (2020) Lineamiento técnico, Abordaje del paciente con infección por COVID 19 en el periodo perinatal, INPer, México
79. Dashraath P, Jing Lin Jeslyn W, et al. (2020) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2020;2019. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>
80. Kim Arthur, Gandhi R, (Marzo 2021 COVID-19: Manejo en adultos hospitalizados, UpToDate, Disponible: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management->

[in-hospitalized-adults?sectionName=Dexamethasone%20and%20other%20glucocorticoids&topicRef=127535&anchor=H2223242197&source=see_link#H2223242197](#)

81. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M et al. (2020) Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 30: 269-271.
82. Lacroix I, Bénévent J, Damase MC. (2020) Chloroquine and hydroxychloroquine during pregnancy: what do we know? *Therapie.* 75: 384-385.
83. Dominguez R, Alva N, Delgadillo JJ, (2020) Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y embarazo, *Acta Med;* 18(4): 399-406 .
<https://dx.doi.org/10.35366/97267>
84. Grisolia G, Franchini M, Glingani C, Inglese F, Garuti M, Beccaria M et al. (2020) Convalescent plasma for coronavirus disease 2019 in pregnancy: a case report and review. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;100174.
85. Coronavirus (COVID 19) Infection un Pregnancy, Information for healthcare professionals, February 2021, Royal College of Obstetricians and Gynecologists.
86. Información acerca de las vacunas contra COVID-19 para personas embarazadas o en periodo de lactancia, Marzo 2021, CDC 24/7 Centro para el control y la Prevención de Enfermedades, Disponible: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>
87. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
88. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos. Consejo de práctica: vacunación de pacientes embarazadas y lactantes contra COVID-19. 2020. Disponible en: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/vaccinating-pregnant-and-lactating-patients-against-covid-19>.
89. Aviso Epidemiológico Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva- Dirección General de Epidemiología COVID-19 durante el Embarazo CONAVE /01/2021/COVID-19 y Embarazo, 28 enero 2021
90. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica: Enfermedad por Coronavirus (COVID-19). 15 de enero de 2021, Washington, D.C.: OPS/OMS; 2021.