



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.  
FACULTAD DE MEDICINA.  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN.

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

**“IMPACTO EN LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES EMBARAZADAS  
SANAS Y CON ENFERMEDADES CRÓNICO DEGENERATIVAS CON INFECCIÓN  
POR SARS COV 2.”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICO  
PRESENTADO POR: DRA KARLA RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ.

HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE CABRERA  
CICLO ACADEMICO

Marzo 2018 – Febrero 2022.

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA.

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

CIUDAD DE MÉXICO. -2022-



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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



**Impacto en la morbilidad y mortalidad en pacientes embarazadas sanas y con enfermedades crónico degenerativas con infección por SARS COV 2.**

**AUTOR: DRA KARLA RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ**

Vo. Bo.

**Dr. Jesús Raymundo González Delmotte**

Profesor titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia.  
Director del programa de especialización en Ginecología y Obstetricia  
Secretaría de Salud de la Ciudad de México

Vo. Bo.



SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO

**Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arriaga**  
Directora de formación, Actualización Médica e Investigación.  
Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

---

**Dr. Juan Carlos De La Cerda Ángeles**

Director de tesis.

Director del Hospital Especialidades Dr. Belisario Domínguez

Secretaria de Salud de la Ciudad de México.

## **DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS**

*“Cualquier momento es perfecto para aprender algo nuevo”*

*Albert Einstein.*

Dedico este trabajo a mis padres, que siempre han estado a mi lado, para apoyarme e impulsarme, y no dejarme vencer, sin ustedes no habría llegado tan lejos; y sobre todo por hacerme ver que los sueños si se vuelve realidad. ¡Lo logramos!

A mis hermanos por apoyarme, reírse de mis historias y hacer mis días más felices.

A cada uno de mis amigos por estar a mi lado, darme un hombro para llorar, por escucharme y ante todo sus sabios consejos.

<b>ÍNDICE.</b>	<b>PÁGINA</b>
Resumen	1
I. Introducción	2
II. Marco Teórico y Antecedentes	3-39
III. Planteamiento Del Problema	40
IV. Justificación	40
V. Hipótesis General	41
VI. Objetivo General	41
VII. Objetivos específicos	41
VIII. Metodología	
o 8.1 Tipo de estudio	42
o 8.2 Población de estudio	42
o 8.3 Muestra	42
o 8.4 Tipo de muestreo y estrategias de reclutamiento	42
o 8.5 Variables	43-45
o 8.6 Mediciones e instrumentos de medición	45
o 8.7 Análisis estadístico de los datos	45
IX. Implicaciones Éticas	46
X. Resultados	46- 53
XI. Análisis de resultados	54
XII. Discusión	55
XIII. Conclusiones	56
XIV. Bibliografía	57-61

#### Índice de Tablas

• Tabla 1 Riesgos de la hipertensión crónica durante el embarazo	14
• Tabla 2. Evaluaciones sugeridas según edad gestacional	25
• Tabla 3. Clasificación por severidad en infección por SARS COV 2	28
• Tabla 4. Criterios de ingreso en gestantes con COVID 19	29
• Tabla 5. Criterios de ingreso en Unidad de cuidados intensivos.	30
• Tabla 6. Características generales de pacientes embarazadas con diagnóstico de COVID19 – PCR positiva	48
• Tabla 7. Parámetros al ingreso	48
• Tabla 8. Sintomatología al ingreso hospitalario	48
• Tabla 9. Evolución	49
• Tabla 10. Correlación entre enfermedad crónico degenerativa y estatus de las pacientes.	50
• Tabla 11. Correlación entre paciente con diabetes e hipertensión	

Arterial en enfermas de COVID 19.	50
• Tabla 12. Correlación entre paciente con diabetes, hipertensión arterial y obesidad y CODIV 19.	50
• Tabla 13. Estadística descriptiva de peso.	52
• Tabla 14. Estadística descriptiva de Edad.	53
• Tabla 15. Estadística descriptiva de IMC.	53

#### Índice de Figuras

• Figura 1. Microfotografía del virión	3
• Figura 2. Ciclo de replicación del virus	5
• Figura 3. Diferenciación del sistema inmunológico.	7
• Figura 4. Factores mecánicos y acciones vasculares del sistema renina, angiotensina, aldosterona.	13
• Figura 5. Clasificación SOFA (Sequential Organ Failure Score)	18
• Figura 6. Pruebas de detección para COVID 19	19
• Figura 7. Seguimiento a mujeres embarazadas y puérperas	37

#### Índice de imágenes

• Imagen 1. Radiografía de Tórax	23
• Imagen 2: tomografía de Tórax.	24
• Imagen 3: tomografía de Tórax. Patrón en empedrado	24

#### Índice de gráficos:

• Gráfica 1: Mortalidad Materna por Endidad de residencia 2020.	39
• Gráfica 2: Gráfico de caja de Diabetes Mellitus	51
• Gráfica 3: Gráfico de caja de Hipertensión Arterial Sistémica	51
• Gráfica 4: Gráfico de caja de Obesidad	52
• Gráfica 5: Gráfico de caja de peso	52
• Gráfica 6: Gráfico de caja de edad	53
• Gráfica 7: Gráfico de caja de IMC	53

## RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad por coronavirus 2019 es una infección de las vías respiratorias causada por un nuevo coronavirus, que se reconoció por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019, diseminado mundialmente declarado pandemia por la OMS el 11 de Marzo del 2020, El origen de las alteraciones clínicas de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 se inicia con la unión de la glucoproteína S al receptor de la célula huésped (enzima convertidora de angiotensina 2). El embarazo modifica el sistema inmune y en este proceso intervienen múltiples factores que modulan la respuesta inmunológica innata y adaptativa de la madre.

**Objetivo:** Conocer el impacto en la morbilidad y mortalidad materna en pacientes que cursaron con infección por SARS COV 2 durante la gestación portadoras de enfermedades crónico-degenerativas: Hipertensión arterial sistémica, Diabetes Mellitus y Obesidad y en pacientes sin comorbilidades identificadas.

**Metodología:** Se toma base de datos del Hospital general Dr. Enrique Cabrera en un periodo de 31/03/20)-(31/03/21, incluyendo pacientes embarazadas con o sin comorbilidades crónico-degenerativas preexistentes con infección por SARS COV 2 con prueba PCR positiva o criterios radiológicos y/o bioquímicos sugestivos de infección por SARS COV 2.

**Resultados:** Se revisaron un total de 84 expedientes de pacientes embarazadas con sintomatología respiratoria, 16 pacientes fueron excluidas por no cumplir la definición operacional de COVID19, así como falta de prueba PCR para SARSCOV2; se excluyeron 2 pacientes por resultado de PCR para SARSCOV2 negativa y de los 66 restantes se eliminó 1 por información incompleta.

La enfermedad crónico degenerativa predominante en frecuencia entre las pacientes con COVID19, es la obesidad y guarda una relación positiva, aunque no significativa con el número de pacientes con COVID19 que fallecieron.

**Conclusiones:** Debido a la cantidad de pacientes incluidas (muestra no representativa), a la falta de información sobre algunas pacientes y su consecuente eliminación, para obtener datos con mayor significancia estadística es necesario aumentar el número de pacientes sanas como con comorbilidades, de acuerdo al presente estudio, al realizar la correlación de Mann-Whitney Wilconson no se encontró relación estadísticamente significativa entre la tasa de mortalidad y la tasa morbilidad en pacientes embarazadas con SARSCOV2 y enfermedades crónico degenerativas.



## I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una infección de las vías respiratorias causada por un nuevo coronavirus, que se reconoció por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019, diseminado mundialmente declarado pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de Marzo del 2020, El origen de todas las alteraciones clínicas de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 se inicia con la unión de la glucoproteína S al receptor de la célula huésped (enzima convertidora de angiotensina 2 [ACE2]). El embarazo modifica el sistema inmune y en este proceso intervienen múltiples factores que modulan la respuesta inmunológica innata y adaptativa de la madre. El SARS-CoV-2 utiliza al receptor ACE-2 para su entrada en la célula del huésped y se une con una afinidad 10-20 veces mayor que el SARS-CoV. Dicho receptor se expresa altamente en múltiples tejidos corporales, entre ellos el tejido pulmonar, gastrointestinal, renal, cardíaco y adiposo. El tejido adiposo es un órgano altamente activo que conecta la homeostasis inmune, endocrina y metabólica en todo el cuerpo, al igual es un tejido vulnerable al COVID-19, debido a su larga extensión y vascularización, posee un número mayor de células que expresan la ACE-2, aumentando la posibilidad de una mayor patogenicidad viral en estos pacientes, contribuyendo al aumento de la morbilidad asociada en las infecciones por SARSCOV-2. En relación a la alteración vascular y placentaria, se ha demostrado que por la acción de los factores anti angiogénicos que intervienen en el daño vascular temprano y el consiguiente desarrollo de preeclampsia como la sFLt-1 y la endoglina soluble, principalmente la relación entre sFLt-1/PIGF tienen un factor fundamental en las pacientes embarazadas con COVID 19. En México ha impactado drásticamente en la mortalidad materna, actualmente es la principal causa de muerte materna, desplazando así las muertes por hemorragia y obstétrica y preeclampsia.

## II. MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una infección de las vías respiratorias causada por un nuevo coronavirus, que se reconoció por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019. (3) El 7 de enero de 2020 se confirmó la existencia este tipo de virus patógeno respiratorio, que pasó a designarse SARS-CoV-2 (abreviación de Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave) o nCoV-2019 y la enfermedad causada por este nuevo virus se ha denominado, por consenso internacional, COVID-19 (1). Este virus se diseminó mundialmente y el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró pandemia. (3)

Los coronavirus tienen forma esférica o irregular, con un diámetro aproximado de 125 nm. Su genoma está constituido por RNA de cadena sencilla, con polaridad positiva, y con una longitud aproximada de 30.000 ribonucleótidos. Poseen una cápside de simetría helicoidal, constituida por la proteína 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 del mismo en las partículas virales. Los coronavirus tienen una envoltura lipídica con tres proteínas ancladas en ella, denominadas E (envoltura), M (membrana) y S (del inglés, spike, o espícula), la cual le da al virión (partícula infecciosa) la apariencia de una corona, y es la proteína que media la unión al receptor y facilita su fusión con la membrana celular (figura 1). 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. (12)

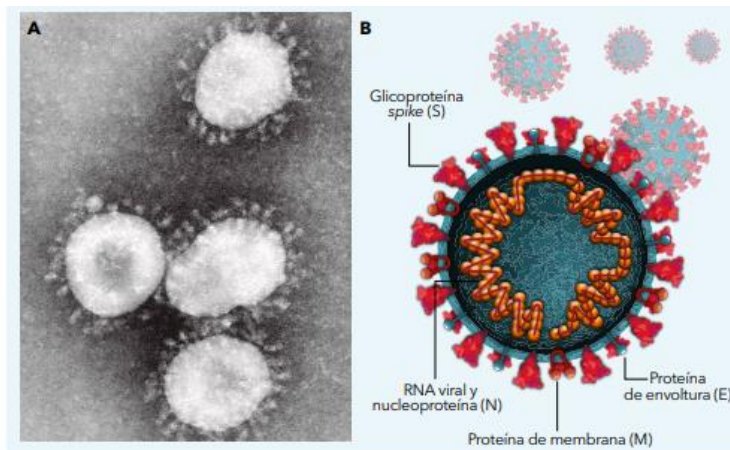


Figura 1. Microfotografía del virión. (B) Esquema de la estructura del SARS-CoV-2, que muestra los diferentes componentes estructurales del virión.

Una de las características más destacadas es la presencia de unas proyecciones prominentes o espículas que sobresalen de la superficie viral, y que están formadas por trímeros de la proteína S. Estas espículas están ancladas en una membrana lipídica que constituye la envoltura viral. También en la envoltura hay otras dos proteínas, la M y la E. Al interior de la envoltura está la nucleocápside viral, la cual está conformada

por el ácido nucleico viral y por múltiples unidades de la proteína N, organizadas en simetría helicoidal, que protegen el genoma.

La secuenciación del genoma completo y su análisis filogénico indican que COVID-19 (SARS-CoV-2) es un coronavirus perteneciente a la familia de los beta-coronavirus. Ésta es la tercera enfermedad por coronavirus zoonótico conocido después del SARS (síndrome respiratorio agudo grave) y MERS (síndrome respiratorio del Este Medio), reportados en 2003 y 2015, respectivamente. Los coronavirus son virus de ARN de cadena sencilla, pertenecen a la subfamilia de *Orthocoronavirinae* que, como su nombre lo describe, cuenta con característicos picos “en forma de corona” en su superficie. (2)

Recientemente se confirmó que la secuencia genómica del coronavirus SARS-CoV-2 que se propagó en Asia en 2003 y COVID-19 son homólogas incluso en 79.5%, compartiendo principalmente el receptor de entrada a las células; es decir, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Se han presentado muchas hipótesis que implican recombinación, convergencia y adaptación para sugerir una probable vía evolutiva para el COVID-19, pero ninguna está respaldada con evidencia directa. Los datos acerca del origen o la localización del reservorio natural no se han identificado; sin embargo, se identificó un coronavirus de murciélago *RaTG13* que comparte 96.2% de la secuencia del genoma con el COVID-19, pero no se une al mismo receptor (ACE2). (2)

La ruta de transmisión es de persona a persona, a través de gotas respiratorias (toser, estornudar o hablar). Así también, el contagio puede ocurrir si una persona toca una superficie infectada y luego toca sus ojos, nariz o boca. Estas gotas, generalmente, no alcanzan más de 2 metros de distancia y, recientemente, en un experimento reportado en *New England Journal of Medicine* se demostró que permanecía en el aire hasta por 3 horas, aunque su permanencia en otras superficies es mayor. La OMS no ha confirmado que la transmisión fecal-oral sea un factor significativo en la propagación de la infección. (2)

La interacción entre el virus y el hospedero es decisiva porque depende de la condición de salud del afectado. El origen de todas las alteraciones clínicas de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 se inicia con la unión de la glucoproteína S al receptor de la célula huésped (enzima convertidora de angiotensina 2 [ACE2]). También interviene una molécula activadora que facilita la invaginación de la membrana para la endocitosis de SARS-CoV-2 (proteasa celular transmembrana de serina tipo 2. La ACE2 se encuentra en el riñón, sistema cardiovascular, hígado y tubo digestivo, sistema nervioso central, testículos y placenta. En el tejido adiposo se expresa, además de la ACE2, la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), que se ha identificado como receptor de MERS-CoV y que está incrementada en la diabetes y obesidad; participa favoreciendo el proceso inflamatorio al aumentar la actividad de los linfocitos T y la secreción de interleucinas. (11).

Al llegar a la célula blanco, la proteína S se une al receptor en la célula, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). La proteína S es clivada por una proteasa celular (TMPRSS2), en dos subunidades, S1 y S2. La subunidad S1 contiene el dominio de unión al receptor (RBD, del inglés, Receptor Binding Domain), en tanto que la subunidad S2 contiene el péptido para la fusión a la membrana celular. Luego de su entrada a la célula, mediante la formación de un endosoma, el virus es desenvuelto y el RNA viral es liberado al citoplasma, para iniciarse en los ribosomas la traducción de los genes ORF 1a y 1b en sus proteínas, las cuales realizan la replicación del genoma viral. Las proteínas estructurales codificadas hacia el extremo 3' son traducidas a partir de mRNAs transcritos desde la hebra de polaridad negativa que se forma durante la replicación del genoma viral. Estas proteínas estructurales son posteriormente ensambladas con el genoma viral, en las membranas celulares internas del retículo endoplasmático y aparato de Golgi, formándose las nuevas partículas virales. Finalmente, las vesículas que contienen los nuevos viriones se fusionan con la membrana celular para liberar los virus al exterior de la célula, proceso llamado exocitosis. (12) (Figura 2)

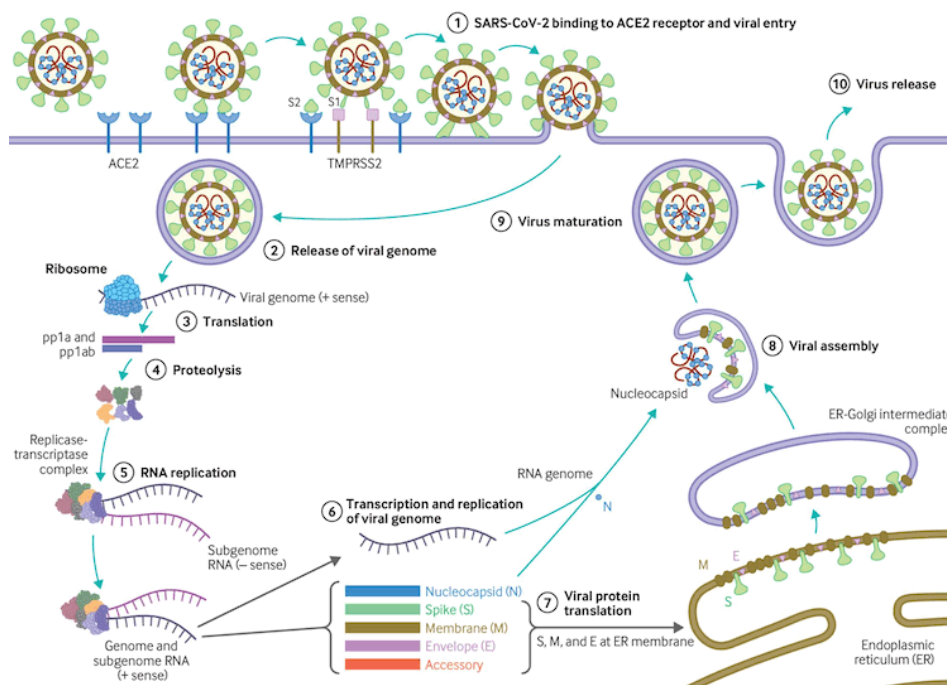


Figura 2 Ciclo de replicación del virus (BJM 2020;371: m3862)

El SARS-CoV-2 tiene la característica de inducir respuestas aberrantes del interferón, principalmente tardías, que ocasionan la pérdida de control viral en fase temprana de la infección de hasta 48 h. La célula huésped sufre piroptosis, que es un tipo de muerte celular programada, que se ve comúnmente con los virus citopáticos en donde la activación de la caspasa 1 genera la liberación de patrones moleculares asociados con daño, incluidos ATP, ácidos nucleicos y ASC (oligómeros de proteína adaptadora tipo speck asociada a apoptosis con dominio CARD). A su vez, estos son reconocidos por

las células epiteliales vecinas, células endoteliales y macrófagos alveolares, lo que desencadena la generación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias (incluidas IL-6, IP-10, proteína inflamatoria de macrófagos 1 $\alpha$  (MIP1 $\alpha$ ), MIP1 $\beta$  y MCP1). Estas proteínas atraen monocitos, macrófagos y células T al sitio de la infección, promoviendo mayor inflamación (con la adición de IFN $\gamma$  producido por las células T) y estableciendo un circuito de retroalimentación proinflamatoria que, eventualmente, daña la infraestructura pulmonar. La tormenta de citocinas resultante circula a otros órganos, provocando daño múltiple. (16) El reclutamiento pulmonar de células inmunes de la sangre y la infiltración de linfocitos en las vías respiratorias que 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. (15) .

Los linfocitos T CD4 + y T CD8 + en particular, juegan un papel antiviral significativo al equilibrar el combate contra los patógenos con riesgo de autoinmunidad o inflamación abrumadora. Los T CD4 + promueven la producción de anticuerpos específicos de virus mediante la activación de células B, T-dependientes. Los linfocitos T CD8 + son citotóxicos y pueden matar a las células infectadas por virus; estos representan, aproximadamente, 80% del total de células infiltrativas en el intersticio pulmonar y desempeñan un papel vital en la eliminación de coronavirus en las células infectadas, induciendo lesiones inmunológicas graves.(18) Las células T cooperadoras producen citocinas proinflamatorias a través de la vía de señalización del factor NF-kB; así, las citocinas IL-17 reclutan monocitos y neutrófilos al sitio de infección con inflamación y activación de cascadas de citocinas y quimiocinas posteriores, como IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF- $\beta$  y MCP-1. De memoria en SARS-CoV puede persistir hasta por 11 años después de la infección. (11).

La participación de células TH17 y TH1 que expresan TNF $\alpha$  y producen IL-17 tiene amplios efectos proinflamatorios porque inducen: a) producción de citocinas responsables de la granulopoyesis y el reclutamiento de neutrófilos o factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  (causan síntomas inflamatorios sistémicos, incluida la fiebre); b) quimiocinas KC, MIP2A, IL-8, IP10, MIP3A (atrayendo y reclutando infiltrados inmunes); y c) metaloproteinasas de matriz (que participan en el daño tisular y la remodelación). (17) 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). (11) Podría estar asociada con una micro trombosis pulmonar extensa en lugar de la CID que, generalmente, ocurre con el síndrome de activación de macrófago activado (SAM). (Figura 3).

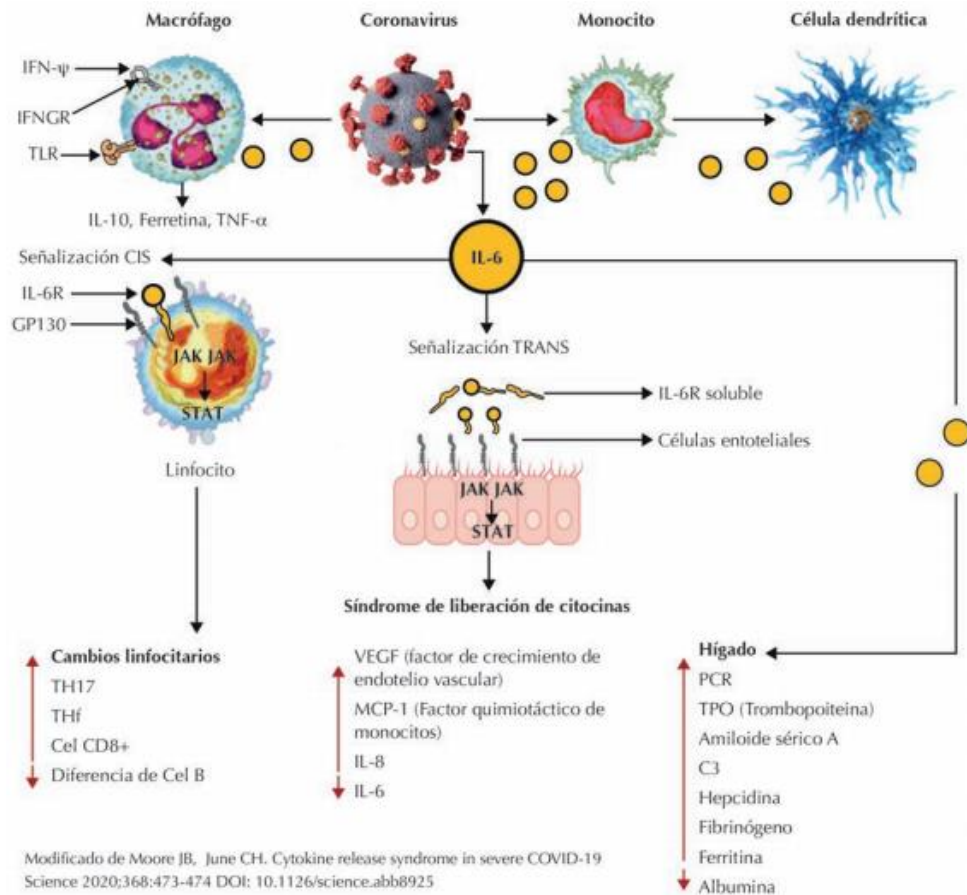


Figura 3. Diferenciación del sistema inmunológico.

Hay una serie de factores que influyen significativamente en la gravedad de COVID-19 y sus tasas de mortalidad: la edad avanzada, determinadas comorbilidades: enfermedad cardiovascular, diabetes descompensada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión, cáncer, situaciones de inmunosupresión (13). En las personas de edad avanzada, hay un deterioro del sistema inmune, que se traduce en una capacidad disminuida para controlar infecciones, pero paradójicamente hay un estado basal proinflamatorio (19). La capacidad de responder frente a nuevos antígenos se ve reducida, pero también disminuye la función de las células T reguladoras; Los macrófagos y neutrófilos pierden capacidades defensivas, pero hay una desregulación de los inflammasomas (complejos de multiproteínas que intervienen en la inflamación y la apoptosis). La linfopenia y el deterioro inmunitario en los ancianos dificultan mucho su recuperación de las situaciones de sepsis, y hay que considerar que, adicionalmente, la propia infección por SARS-CoV-2 causa linfopenia. (13).

Hay que tener presente la importancia de los factores genéticos individuales en el curso de la enfermedad; especialmente los polimorfismos en el receptor del virus, que determinarán una mayor o menor afinidad y eficiencia de entrada del virus en las

células, y polimorfismos en el receptor para la parte constante de inmunoglobulinas, que actuarían como anticuerpos facilitadores de la infección(20).

## **RESPUESTA INMUNE ANTE LA INFECCIÓN POR SARS COV 2 DURANTE LA GESTACIÓN.**

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. (6)

De esta manera, 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. (6)

El sistema inmune materno está preparado para defender la invasión de patógenos extraños. Células inmunes innatas, como las células NK y monocitos, responden más fuertemente a los desafíos virales, pero en algunas etapas del embarazo las respuestas inmunes adaptativas están reguladas negativamente por la disminución del número de células T y B. Además, durante el embarazo, el tracto respiratorio superior tiende a hincharse por los altos niveles de estrógeno y progesterona, y la expansión pulmonar se encuentra restringida, haciendo que la mujer embarazada sea más susceptible a los patógenos respiratorios. (41)

Aunque la evidencia actual es limitada, no podemos ignorar el riesgo potencial de la infección tanto en la mujer como en el feto. La literatura reciente indica que en casos severos la infección por COVID-19 está asociada con una tormenta de citoquinas, que se caracteriza por concentraciones plasmáticas aumentadas de interleucinas 2 (IL- 2), IL-7, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos, interferón- $\gamma$  inducible por proteína 10, proteína 1 quimio atrayente de monocitos, proteína inflamatoria 1 alfa y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (6), que puede ser causada por una potenciación del sistema inmune mediada por anticuerpos.

Dado que las mujeres embarazadas en su primer y tercer trimestre están en un estado proinflamatorio, la tormenta de citoquinas inducida por COVID-19 puede inducir un estado inflamatorio más severo en estas mujeres.

## **ENFERMEDADES CRÓNICAS EN PACIENTES EMBARAZADAS CON COVID 19.**

### **OBESIDAD**

La Obesidad es una enfermedad sistémica, crónica, progresiva y multifactorial que se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa. En su etiología se involucran alteraciones en el gasto energético, desequilibrio en el balance entre aporte y utilización de las grasas, causas de carácter neuroendocrino, metabólicas, genéticas, factores del medio ambiente y psicógenas. La obesidad se clasifica fundamentalmente con base en el índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet, que se define como el peso en kg dividido por la talla expresada en metros y elevada al cuadrado, en el adulto un IMC  $\geq$  a 30 kg/m<sup>2</sup> determina obesidad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica la obesidad en seis categorías, por todos conocidas: peso bajo (IMC menos de 18,5), peso normal (18,5 a 24,9), sobrepeso (25,0 a 29,9), obesidad clase I (30,0 a 34,9), obesidad clase II (30 a 34,9) y obesidad clase III (IMC 40 o más). (54)

La mujer en edad reproductiva y especialmente la embarazada muestra cifras alarmantes de mal nutrición por exceso.

En pacientes gestantes con obesidad desencadenan una respuesta fisiopatológica en la función inmune adaptativa e innata caracterizada por niveles elevados de citocinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6), Leptina (una adipocina proinflamatoria) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), producidos por la acumulación de tejido adiposo. Además, manifiestan niveles disminuidos de adiponectina antiinflamatoria, constituyendo una respuesta inmune crónica, generando mayor susceptibilidad ante situaciones que requieran estos mediadores, perjudicando la quimiotaxis y la diferenciación de macrófagos. Dicha situación ocasiona una disminución de la respuesta antígeno-anticuerpo por la baja activación de los macrófagos. Desde la pandemia por la Influenza H1N1 también se creó la hipótesis que la leptina actúa en la



regulación de funciones vitales para los linfocitos B, como la maduración y de desarrollo de esta estirpe celular, además prolongando significativamente la duración de la eliminación del virus. No obstante, a nivel inmunológico, en la obesidad también se afecta la respuesta mediada por linfocitos T CD8 que son de vital importancia para la respuesta hacia los virus existiendo la posibilidad agravar el cuadro clínico (60).

Anexado a la respuesta inmune, la obesidad se asocia con una ventilación deteriorada de la base de los pulmones, disminuyendo el volumen de reserva espiratoria, la capacidad funcional y el cumplimiento del sistema respiratorio, lo que dificulta la ventilación de estos pacientes reduciendo la saturación de oxígeno. Actualmente se ha dilucidado que el SARS-CoV-2, al igual que el SARS-CoV ingresa al huésped por medio de la unión de su proteína en espiga (S), al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) El SARS-CoV-2 utiliza al receptor ACE-2 para su entrada en la célula del huésped y se une con una afinidad 10-20 veces mayor que el SARS-CoV. Dicho receptor se expresa altamente en múltiples tejidos corporales, entre ellos el tejido pulmonar, gastrointestinal, renal, cardíaco y adiposo. El tejido adiposo es un órgano altamente activo que conecta la homeostasis inmune, endocrina y metabólica en todo el cuerpo, al igual es un tejido vulnerable al COVID-19, debido a su larga extensión y vascularización, posee un número mayor de células que expresan la ACE-2, aumentando la posibilidad de una mayor patogenicidad viral en estos pacientes, contribuyendo al aumento de la morbilidad asociada en las infecciones por SARSCOV-2 (59).

Múltiples estudios han propuesto que la obesidad se podría asociar a un peor pronóstico. El Centro Nacional de Auditoría e Investigación de Cuidados Intensivos, por sus siglas en inglés (ICNARC) en el Reino Unido, en su reporte proporcionado el 1 de mayo del 2020 para pacientes críticamente enfermos con COVID-19 confirmados. Se halló en una cohorte con 3508 pacientes con necesidad de soporte vital avanzado de los cuales 1273 cumplían con un IMC mayor o igual a 30 (57). Por otra parte, Simonnet et al. en un estudio retrospectivo de cohorte con 124 pacientes infectados con COVID-19, evidenciaron que la incidencia de necesidad de ventilación mecánica invasiva fue mayor en pacientes con IMC > 30 y teniendo un mayor impacto en pacientes con IMC  $\geq$  35 kg/ m<sup>2</sup>, por lo que se consideró la obesidad como factor de gravedad para COVID-19. (56) Desafortunadamente dichos estudios no tienen incluido a pacientes gestantes, sin embargo la fisiopatología de las mismas agrava el cuadro respiratorio debido a los cambios fisiológicos del embarazo por desplazamiento del diafragma, disminuyendo la función respiratoria y perpetuando así los requerimientos de aporte de oxígeno según 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, las pacientes embarazadas tenían un mayor riesgo de:

- Ingresos en la UCI (10,5 frente a 3,9 por 1000 casos, cociente de riesgos ajustado [aRR] 3,0, IC del 95%: 2,6-3,4)
- Recibir ventilación invasiva (2,9 frente a 1,1 por 1000 casos, aRR 2,9, IC del 95%: 2,2 a 3,8)
- Recibir ECMO (0,7 versus 0,3 por 1000 casos, aRR 2,4, IC del 95%: 1,5-4,0)
- Muerte (1,5 frente a 1,2 por 1000 casos, aRR 1,7, IC del 95%: 1,2-2,4) (61)

## **DIABETES MELLITUS**

La existencia de base en la diabetes de un estado de inflamación crónica, el deterioro de la respuesta inmunológica y la alteración de la coagulación podrían estar entre los mecanismos fisiopatológicos subyacentes que contribuyen al aumento de la morbimortalidad de la COVID-19 en las personas con diabetes. Se ha descrito además un posible daño directo al páncreas por el SARS-CoV-2, que podría empeorar la hiperglucemia, o incluso inducir la aparición de diabetes transitoria<sup>5</sup>. No disponemos hasta el momento de estudios que relacionen la hiperglucemia con los resultados clínicos en pacientes con diabetes y COVID-19.

La hiperglicemia aguda provoca un up regulation de la expresión de ECA 2, lo cual puede facilitar la entrada viral en la célula, pero la hiperglicemia crónica produce down regulation de la expresión de ECA 2, dejando las células vulnerables al efecto inflamatorio del virus. Además, la expresión de ECA 2 en las células  $\beta$ -pancreáticas puede afectar directamente la función de éstas, lo que podría explicar la alta frecuencia de casos de cetoacidosis que han sido comunicados. También se ha observado un aumento de la resistencia a insulina en casos severos, con muy altos requerimientos de insulina, desproporcionado en comparación con otras enfermedades críticas. La enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), también se ha identificado como un receptor, aunque es más relevante en los coronavirus de MERS que en SARS-CoV y SARS-COV-2, en los cuales el principal receptor es ECA 2. (55) De manera fisiológica durante la gestación hay una resistencia insulínica favorecido por el aumento de lactógeno placentario y cortisol, los cuales se contrarrestan en condiciones normales aumentando la secreción de insulina; pero cuando esto no ocurre y no se puede vencer la insulinorresistencia (en especial por defectos en el transportador GLUT4) aparece la Diabetes Gestacional, sumando a ello la afección inflamatoria causada por el virus, se perpetuara un estado de hiperglicemia independientemente de la edad gestacional.

La hiperglucemia se asocia con mayor riesgo de diferentes tipos de infección y mayor morbimortalidad en pacientes con síndrome respiratorio agudo grave (SRAS) y la optimización del control glucémico reduce las complicaciones, incluidas las infecciones. En este contexto, nuestra práctica debe dirigirse a mantener un buen control glucémico en los pacientes con y sin COVID-19, ya que puede ayudar a reducir el riesgo de infección y modular la gravedad de la enfermedad (55)

A pesar de una amplia búsqueda intencionada en la fisiopatología de pacientes embarazadas con Diabetes pregestacional, y su correlación con infección con SARS COV 2 no hay artículos que respalden más evidencia que la citada previamente.

## **HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA**

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud La tensión arterial es la fuerza que ejerce la sangre circulante contra las paredes de las arterias, que son grandes vasos por los que circula la sangre en el organismo. Cuando esta es demasiado elevada, se considera hipertensión.

La tensión arterial se expresa mediante dos cifras: la primera (tensión sistólica) representa la presión que ejerce la sangre sobre los vasos cuando el corazón se contrae o late, mientras que la segunda (tensión diastólica) representa la presión ejercida sobre los vasos cuando el corazón se relaja entre un latido y otro.

Para establecer el diagnóstico de hipertensión, se han de tomar mediciones dos días distintos y en ambas lecturas la tensión sistólica ha de ser superior o igual a 140 mmHg y la diastólica superior o igual a 90 mmHg. (56)

La hipertensión crónica y las enfermedades cardiovasculares se encuentran entre las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y fetal / neonatal. La preeclampsia superpuesta, que se desarrolla en el 13 al 40% de las mujeres embarazadas con hipertensión crónica, se asocia con tasas más altas de resultados adversos.

En pacientes hipertensos se relaciona su estado inflamatorio con la disfunción endotelial, que se caracteriza fundamentalmente por el desequilibrio en la producción de sustancias con acciones vasoconstrictoras y vasodilatadoras, predominantemente las primeras, lo cual lleva a un estado de disfunción hemodinámica de intensidad variable.

Se caracteriza básicamente por la existencia de una disfunción endotelial (DE), con ruptura del equilibrio entre los factores relajantes del vaso sanguíneo (óxido nítrico – NO-, factor hiperpolarizante del endotelio -EDHF) y los factores vasoconstrictores (principalmente endotelinas). Es conocida la disminución a nivel del endotelio de la prostaciclina-PGI<sub>2</sub> vasodilatadora y el aumento relativo del tromboxano-TXA<sub>2</sub> intracelular vasoconstrictor. (54)

El sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona comprende una serie de proteínas y 4 angiotensinas (I, II, III y IV). El SRAA, además de sus acciones propiamente vasculares, induce estrés oxidativo a nivel tisular, el que produce tanto cambios estructurales como funcionales, especialmente disfunción endotelial, que configuran la patología hipertensiva. (Figura 4) Las acciones de la angiotensina II incluyen: contracción del músculo liso vascular arterial y venoso, estimulación de la síntesis y secreción de aldosterona, liberación de noradrenalina en las terminaciones simpáticas, modulación

del transporte del sodio (Na) por las células tubulares renales, aumento del estrés oxidativo por activación de oxidasas NADH y NADPH dependientes, estimulación de la vasopresina/ADH, estimulación del centro dipsógeno en el sistema nervioso central, antagonismo del sistema del péptido atrial natriurético-natural (BNP) y tipo C (CNP)-(12), incremento de la producción de endotelina (ET1) y de prostaglandinas vasoconstrictoras (TXA2, PgF2 $\alpha$ ).

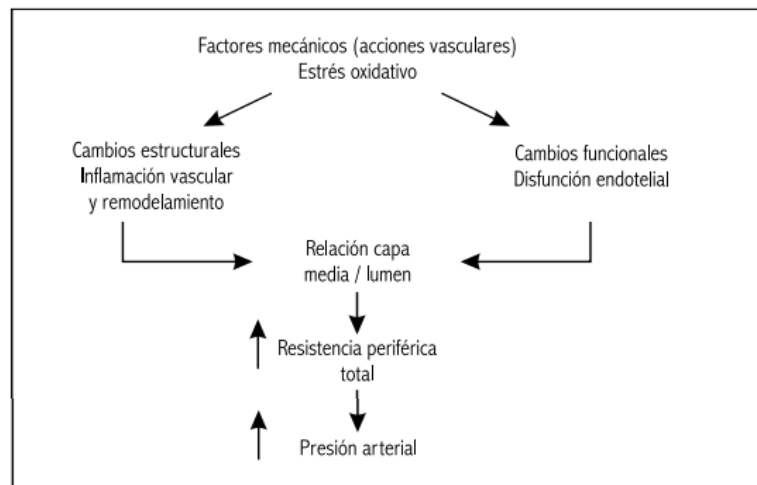


Figura 4. Factores mecánicos y acciones vasculares del sistema renina, angiotensina, aldosterona.

La Angiotensina II (Ang II) y la aldosterona poseen, asimismo, acciones no hemodinámicas: aumento del VEGF con actividad proinflamatoria, estimulación de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) nefrotóxicas, incremento de la proliferación celular y de la remodelación tisular, con aumento de la síntesis de citoquinas profibróticas y factores de crecimiento y reducción de la síntesis del NO y del BNP. Además incrementan el tejido colágeno a nivel cardíaco y vascular, por inhibición de la actividad de la metaloproteínasa (MMP1) que destruye el colágeno e incremento de los inhibidores tisulares específicos de la MMP1 (TIMPs). El resultado es el incremento del colágeno 3 en el corazón y vasos sanguíneos de los pacientes hipertensos. Estos efectos son mediados por el aumento de la expresión del factor de crecimiento de tumor TGF $\beta$ 1. (54) Finalmente, ambas sustancias poseen acción estimulante sobre el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF). Existen por lo menos 4 receptores de la Ang II, cada uno de ellos con características propias: AT1, AT2, AT3 y AT4 (figura 4).

Se ha descrito dos enzimas convertidoras de angiotensina (ECAs): la ECA1, que es la enzima fisiológica clásica, y la ECA2, que es la enzima que lleva a la formación de la Ang II-1-7, deprimida en algunos pacientes con Hipertensión Arterial. El remodelamiento vascular, estimulado por el SRAA, es diferente en las arterias grandes y en las

pequeñas. En e primer caso, se trata de una remodelación hipertrófica; en el segundo, de una remodelación eutrófica (figura 5).

En relación a la alteración vascular y placentaria, se ha demostrado que por la acción de Los factores anti angiogénicos que intervienen en el daño vascular temprano y el consiguiente desarrollo de preeclampsia como la sFLt-1 y la endoglina soluble, principalmente la relación entre sFLt-1/PIGF tienen un factor fundamental en las pacientes embarazadas con COVID 19. 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- $\alpha$  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. (21) 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. (22)

Por lo cual se debe considerar que toda aquella paciente embarazada asintomática con presentación clínica debutante como alteraciones tanto en cifras tensionales y bioquímicos sin sospecha clínica de infección por COVID 19 se debe realizar pruebas de escrutinio ya que la fisiopatología se asemeja por los factores previamente mencionados, en cuanto a las pacientes con hipertensión arterial crónica, la tendencia es una elevación de cifras tensionales de difícil control.

Riesgos fetales / neonatales : las tasas de resultados perinatales adversos son más altas con una mayor duración y mayor gravedad de la hipertensión materna, la presencia de daño en los órganos diana y la aparición de preeclampsia superpuesta. El riesgo de morbilidad y mortalidad fetal aumenta debido a la disminución del flujo sanguíneo uteroplacentario, que puede causar vasoespasmo, restricción del crecimiento, hipoxia y desprendimiento de placenta. (tabla 1) (58)

<b>Materno</b>	<b>Fetal / neonatal</b>
Hipertensión severa	Restricción del crecimiento fetal /
Preeclampsia superpuesta	pequeño para la edad gestacional
Separación	Parto prematuro
Parto por cesárea	Anomalías congénitas
Hemorragia post parto	Nacimiento de un niño muerto
Insuficiencia / fallo renal	Muerte neonatal
Golpe	
Infarto de miocardio	
Edema pulmonar	
Muerte	

Tabla 1 Riesgos de la hipertensión crónica durante el embarazo

## PRONÓSTICO A LARGO PLAZO:

Materna: tanto la hipertensión crónica como la preeclampsia están claramente asociadas con un mayor riesgo cardiovascular en la vejez, así como un aumento en la incidencia de otras comorbilidades como Obesidad, Dislipidemia y Diabetes Mellitus.

Descendencia: los datos existentes sobre los resultados de la descendencia a largo plazo de embarazos complicados por hipertensión crónica se basan en gran medida en la población y no siempre tienen en cuenta la preeclampsia, el uso de medicamentos, la gravedad de la enfermedad y la edad gestacional al nacer. Con estas limitaciones, el seguimiento a largo plazo de la descendencia de embarazos complicados por trastornos hipertensivos en la cohorte de nacimientos de Helsinki mostró una asociación modesta con el deterioro cognitivo auto informado y los trastornos mentales y del estado de ánimo (58)

## EFFECTOS DE LA INFECCIÓN VIRAL EN EL DESARROLLO FETAL

Se ha considerado que el feto no posee un sistema inmune efectivo. Su defensa ante las infecciones está determinada por las barreras (placenta, membranas ovulares y líquido amniótico) que impiden el paso de gérmenes y la inmunidad pasiva (inmunoglobulinas IgG, cuyo paso transplacentario es activo, con concentraciones proporcionales a la edad gestacional, las cuales en recién nacidos pre términos son menores confiriéndole una mayor susceptibilidad a infecciones virales y bacteriana.

Las infecciones virales pueden llevar consigo reacciones inflamatorias que modifican la histología, desarrollo y función placentaria (6)

Se conoce que la aparición de inflamación materna como resultado de un virus, puede afectar varios aspectos del desarrollo del cerebro fetal y puede conducir a una amplia gama de disfunciones neuronales y fenotipos conductuales que se presentan más adelante en la vida posnatal. (7)

El síntoma más común en el inicio de la infección por COVID-19 fue la fiebre, que podría estar asociada con un trastorno por déficit de atención-hiperactividad en la descendencia. (11)

De acuerdo a la evidencia no hay constancia de transmisión intrauterina. (14) Al analizar el líquido amniótico, la sangre del cordón umbilical y los frotis de garganta neonatal posparto en seis pacientes infectados COVID-19, Chen y colaboradores no encontraron evidencia de transmisión vertical intrauterina. Además, Liu y colaboradores no hallaron evidencia "serológica" de transmisión vertical en 10 recién nacidos (15). La expresión del receptor ACE-2, necesario para la integración intracelular viral de COVID-19 parece ser débil en todas las células de la interfaz fetal-materna, lo cual puede explicar la ausencia de transmisión materno-fetal a través de la placenta. (17) En esta

situación, parece poco probable que la infección por COVID-19 pueda producir defectos congénitos.

## **EFFECTOS DE INFECCIÓN POR COVID 19 EN LA RESOLUCIÓN DEL EMBARAZO**

Es conocido que la infección y la inflamación intrauterinas son contribuyentes importantes al parto prematuro debido al aumento de la expresión de citocinas inflamatorias (TNF- $\alpha$  e IL-1) y quimiocinas, el aumento de la actividad de las proteasas (MMP-8 y MMP-9), la disolución de cementos celulares como la fibronectina y la apoptosis.

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, aunque se necesita más investigación para confirmar una relación causal. Las tasas de cesáreas son mucho más altas que en la población general, en parte iatrogénica debido a la inseguridad de los obstetras. (27)

En un metaanálisis reciente, Mascio y colaboradores, 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). (23)

Respecto a la vía del parto, los datos para COVID-19 son limitados. En una serie de casos nacieron tres neonatos vía vaginal y los frotis de garganta para PCR en el primer día de nacimiento fueron negativos para COVID-19 en los tres casos. (15) A una gestante positivo para COVID-19 se le realizó una prueba de frotis vaginal durante el parto que fue negativa.(24) Por lo tanto, los datos sugieren que no hay un mayor riesgo de transmisión perinatal. Respecto a las indicaciones de cesárea, se reportaron nueve casos en los cuáles la indicación fue por interés materno, es decir, miedo a deterioro de la neumonía por COVID-19. (14) La transmisión vertical a través del canal de parto es poco probable, con los datos disponibles. Por lo tanto, si la condición materna es estable y se puede asegurar una monitorización fetal adecuada, se prefiere la vía vaginal para el parto. (27)

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA GESTANTE CON INFECCIÓN POR COVID**

### **19**

La infección por COVID-19 puede ser asintomática hasta en el 75% de gestantes. Cuando aparecen síntomas, la infección se puede clasificar según la gravedad de la sintomatología respiratoria en leve, moderada y severa (Tabla 2). La mayoría de 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. Aproximadamente un 15% evolucionan a formas graves. El 4% de gestantes infectadas puede requerir ingreso en unidad de cuidados intensivos y un 3% ventilación invasiva.

Parece que la gestación se asocia a un mayor riesgo de infección severa respecto 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 a 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%. Las formas graves presentan como complicaciones neumonía grave, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), enfermedad tromboembólica, sobreinfección respiratoria bacteriana, alteraciones cardíacas, encefalitis, sepsis y shock séptico. Puede usarse la escala SOFA (Sepsis-related, Organ Failure Assessment) (Figura 5) para la valoración de la gravedad de la sepsis. Se consideran marcadores analíticos de severidad y con valor pronóstico la LDH, ferritina, troponina-I y dímero-D. Las formas graves de COVID-19 pueden presentarse como un cuadro de “preeclampsia-like”, con una presentación clínica y analítica muy similar a una preeclampsia grave. Para el diagnóstico diferencial, la determinación de los factores angiogénicos (ratio sFlt-1/PlGF) puede ser de utilidad. (49)

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 3) y la escala de ingreso en UCI ATS/IDSA (Tabla 4) como herramienta de ayuda en la decisión inicial de hospitalización y como apoyo al criterio clínico. (49)



PARÁMETROS	PUNTOS		El estado mental alterado o una puntuación $\geq 2$ se asocia con un incremento significativo de la morbilidad en las mujeres embarazadas
	0	1	
Presión arterial sistólica (mmHg)	$\geq 90$	$< 90$	
Frecuencia respiratoria	$< 25$ respiraciones/min	$\geq 25$ respiraciones/min	
Estado mental alterado	Alerta	No alerta	

Fuente: Greer O, et al (2019) Sepsis: Precision-Based Medicine for Pregnancy and Puerperium. Int. J. Mol. Sci 2019.

### Escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score) $> 2$

VARIABLES	PUNTOS			
	1	2	3	4
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> o SaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	$< 400$ 221-301	$< 300$ 142-220	$< 200$ , con apoyo respiratorio 67-141	$< 100$ , con apoyo respiratorio $< 67$
Plaquetas	$< 150,000/\text{mm}^3$	$< 100,000/\text{mm}^3$	$< 50,000/\text{mm}^3$	$< 20,000/\text{mm}^3$
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 $< 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , o Dobutamina (cualquier dosis)	Dopamina 5-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , o Epinefrina $\leq 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , o Norepinefrina $\leq 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Dopamina $> 15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , o Epinefrina $> 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , o Norepinefrina $> 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Escala Glasgow	13-14	10-12	6-9	$< 6$
Creatinina sérica (mg/dL)	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 gasto urinario $< 500$ (ml/d)	$> 5$ gasto urinario $< 200$ (ml/d)

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

Figura 5: Clasificación SOFA (Sequential Organ Failure Score)

## DIAGNÓSTICO

En la fase actual de la pandemia se debe considerar caso de infección cualquier embarazada con un cuadro clínico de infección respiratoria aguda. 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.

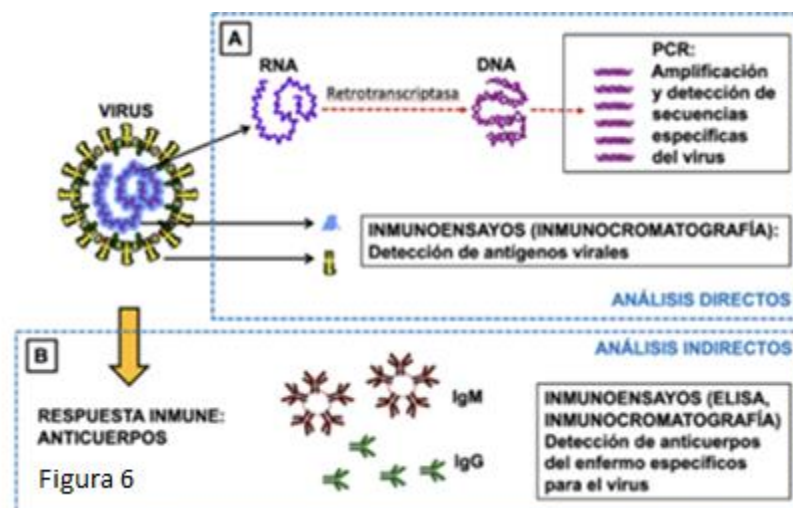
El diagnóstico de la infección aguda se realiza mediante test microbiológicos (PCR de muestra respiratoria o test rápido de antígeno). En casos con clínica compatible el test rápido de antígeno únicamente se utilizará para casos con sintomatología  $< 5$  días ya que después pierde sensibilidad. Independientemente 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 un test negativo de antígeno se debe confirmar siempre con una PCR.
- En casos con elevada sospecha clínica y PCR también negativa se debe repetir la PCR nasofaríngea a las 48 h.
- 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 bronquealveolar.

Los test serológicos pueden ayudar a confirmar la infección y a definir el período de contagiosidad. Una IgG positiva indica ausencia de contagiosidad durante los 3 meses posteriores a la infección. En función de la clínica y de los resultados de laboratorio, se clasifican los casos de la siguiente forma:

- Caso sospechoso: Caso de infección respiratoria aguda que cursa con cuadro clínico compatible de COVID-19, pendiente de obtener el resultado de la PCR. (27)
- Cas confirmado: o Caso con clínica y PCR o test antigénico positivo. o Caso asintomático con PCR o test antigénico positivo e IgG negativa o no practicada. o Caso que cumple criterios clínicos, con PCR o test antigénico negativo y resultado IgM positivo por serología de alto rendimiento (no test rápidos) o inmunocromatográfica (en este caso es necesario descartar un falso positivo de la IgM).
- Caso probable: caso de infección respiratoria aguda grave diagnosticado por criterio clínico y radiológico compatible de COVID-19 con PCR o test antigénico negativo y vínculo epidemiológico con caso confirmado ya sea en el ámbito de un centro cerrado o en el ámbito familiar, o caso sospechoso con PCR no concluyente.
- Caso descartado: caso sospechoso con PCR negativa, y sin alta sospecha clínica ni vínculo epidemiológico con un caso confirmado.
- Caso con infección resuelta: o 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 y que esté asintomático y con resultado positivo de infección pasada (IgM negativa y IgG positiva). o Caso asintomático con serología IgG positiva, independientemente del resultado de la PCR. (49)

A continuación, se describirán las pruebas existentes para el diagnóstico de laboratorio de la infección por SARSCoV-2, la cual no difiere esencialmente del de otros virus (Figura 6). Las técnicas de análisis directo buscan el cultivo e identificación del



virus, o la detección de componentes específicos (antígenos y secuencias del genoma), en muestras del enfermo. Las técnicas de análisis indirectos se basan en la detección de los anticuerpos específicos que el individuo infectado produce en respuesta a la presencia en su medio interno de los antígenos virales. (13).

## Pruebas moleculares de detección del SARS-CoV-2

**qRT-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. (20) El método consiste en la extracción del ARN viral de la muestra biológica a evaluar, realizando posteriormente una transcripción reversa de este ARN y una PCR, a menudo en un proceso de un solo paso. En la reacción se incorpora una sonda nucleotídica que tiene unida un fluoróforo, que está apagado, por interacción con otra molécula, que lo apaga mientras la sonda no híbrida con el producto amplificado, pero al hibridar, el fluoróforo se libera de la interacción con la molécula que lo apaga y emite fluorescencia, Cuando la emisión de fluorescencia que alcanza un umbral, a medida que se acumula el producto amplificado en cada ciclo de la PCR, lo cual puede ser detectado por un rayo láser. El equipo reporta el ciclo de la PCR en que se empezó a detectar la señal fluorescente. Un menor ciclo de inicio de emisión de señal significa una mayor carga viral. (21)

**RT-LAMP:** Otro método de detección molecular del ARN viral es la amplificación isotérmica mediada por bucle (Loop-Mediated Isothermal Amplification). Como su nombre lo indica y a diferencia de la PCR, esta amplificación se realiza a una temperatura fija, lo cual simplifica y acorta el tiempo del procedimiento, además no se necesita termocicladores. Cuenta con una sensibilidad de 89,9% al ser comparado con la técnica de qRT-PCR; las muestras que no pudieron ser detectadas presentaban una baja carga viral, por debajo de 60 copias/ $\mu$ l.(22)

## PRUEBAS BASADAS EN INMUNOENSAYOS

Pruebas de detección de anticuerpos: la detección de anticuerpos específicos en diversos fluidos biológicos del paciente es un procedimiento común para evaluar si un paciente padece (o padeció) una infección por un microorganismo patógeno. (25) Esta forma de detección de infecciones se llama detección indirecta porque durante el proceso no se busca material específico del patógeno sino los anticuerpos contra el patógeno producidos por el paciente. (26)

En el caso de la infección por el SARS-CoV-2, los anticuerpos se detectan en el suero del paciente a partir de la primera semana después de inicio de los síntomas (27) y su detección puede ser útil para confirmar casos de COVID-19.

La mayoría de los inmunoensayos que detectan anticuerpos contra el SARS- CoV-2 están diseñados para evaluar la presencia de anticuerpos contra la nucleoproteína, que es la más abundante del virus, o en su defecto, los anticuerpos contra la proteína de la espiga que media la fijación a la células. (27)

La CDC de Estados Unidos de América sugiere el uso de un ensayo secuencial u ortogonal, para maximizar la especificidad de las pruebas en poblaciones de baja prevalencia de COVID-19. En este caso, a la muestra positiva por un ensayo

serológico, se le haría una segunda prueba de detección de anticuerpos distinta, para descartar un posible falso positivo. (29)

**Pruebas inmunocromatográficas:** también llamadas pruebas rápidas, de extenso uso en países en vías de desarrollo por su bajo costo, como herramienta para el diagnóstico de gran variedad de infecciones (25) 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. La ausencia de la banda oscura en la tira de nitrocelulosa después de realizada la prueba es indicativo de la ausencia de anticuerpos específicos. (30)

En la actualidad, se encuentran disponibles una gran variedad de pruebas rápidas sobre todo de origen chino que detectan anticuerpos tipo IgM y IgG específicos contra el SARS-CoV-226. También hay pruebas rápidas que detectan en cambio anticuerpos totales contra el virus, pero son menos comunes. (31) Su sensibilidad y especificidad es muy variable (32), desde menos de 20% de sensibilidad vs qRT-PCR (29) hasta 95% dependiendo de la prueba y del tiempo pasado desde el inicio de los síntomas. Generalmente estas pruebas tienen sensibilidad y especificidad promedio, un poco inferior a los ensayos ELISA (33) e inmunoquimioluminiscencia.

**ELISA:** (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) para la evaluación de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en muestras séricas pueden presentar un mejor desempeño en términos de sensibilidad y especificidad en comparación con las pruebas rápidas, 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. (34)

Sin embargo, una ventaja importante de este tipo de ensayos inmunoenzimáticos es la posibilidad de cuantificación de los niveles de anticuerpos específicos en las muestras analizadas, algo que es imposible mediante las pruebas rápidas. La cuantificación de los niveles de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 es útil por varios motivos, por ejemplo, se sabe existe una relación entre niveles elevados de anticuerpos específicos y progreso a gravedad en pacientes con COVID-19 hospitalizados. (35)

**Inmunoquimioluminiscencia (CLIA):** En los ensayos CLIA 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. Esto es uno de los factores que les proporciona una sensibilidad mayor que las pruebas que evalúan un cambio de color del sustrato. (25) Además, la mayoría de estos ensayos son automatizados lo que permite una mejor reproducibilidad de los resultados y menor tiempo de procesamiento que los ELISA. (6) Como desventajas tenemos que su costo es mayor que los ELISA.

**Pruebas de detección de antígenos virales:** Estas pruebas detectan antígenos de las partículas virales del SARS-CoV-2 en muestras respiratorias de los pacientes. (36)

Al igual que la qRT-PCR, este tipo de pruebas permite una detección directa de la infección, sin embargo, la sensibilidad de ellas es considerablemente menor (50%-80% vs qRT-PCR) que los ensayos moleculares como la qRT-PCR. Su ventaja principal es su bajo costo y rapidez en la obtención de resultados. Su mejor desempeño sucede en la primera semana desde el inicio de los síntomas. (1)

Estos ensayos tienen normalmente una buena especificidad por tanto generan pocos falsos positivos, pero debido a las fallas que presentan en la sensibilidad, un resultado negativo en este tipo de prueba debería confirmarse con qRT-PCR.(37)

Recientemente salió al mercado, la prueba antigénica Quidel Sofia 2 SARS antigen FIA, la cual cuenta con aprobación de uso de emergencia provista por la FDA. (38) Su sensibilidad de 80% vs qRT-PCR destaca entre las demás pruebas de detección de Ag de SARS-CoV-2 (39), lo que pudiera hacerla una excelente opción como ayuda al diagnóstico rápido y temprano de COVID-19 en zonas de bajos recursos sanitarios como varios países de Latinoamérica.

**Uso durante la gestación:** En embarazadas sintomáticas o con alta sospecha de COVID-19 se debería realizar qRT-PCR para detección de SARS-CoV-2 tomando muestras de hisopado nasofaríngeo o faríngeo. Una prueba rápida de Ag, podría emplearse si no está disponible la qRT-PCR, pero debe tomarse en cuenta las limitaciones de sensibilidad de esta prueba. (40) Las pruebas serológicas de detección de anticuerpos, no son una herramienta efectiva en este tipo de situaciones, donde se necesita un diagnóstico rápido, debido a su limitada sensibilidad en la primera semana de inicio de los síntomas, por tanto, un resultado negativo durante esta etapa no descarta la infección. (40)

## PRUEBAS DE IMAGEN

**RADIOGRAFÍA DE TÓRAX:** presencia de alteraciones compatibles y sugestivas de COVID-19 (8,9):

Opacidad focal (claro aumento de densidad de márgenes algo definidos, aunque menos que un nódulo).

Tenue opacidad focal (claro aumento de densidad de márgenes algo definidos, aunque menos que un nódulo, pero menos evidente).

Tenue aumento de densidad difuso (características similares a la tenue opacidad focal pero más extensa, de difícil delimitación).

Patrón intersticial focal o difuso (imágenes lineales con refuerzo peribronquial). Patrón alveolo-intersticial focal o difuso (combinación de opacidad focal y/o tenue opacidad focal y patrón intersticial focal o difuso). (Imagen 1)



Imagen 1. Radiografía de Tórax que muestra patrón alveolo-intersticial difuso: Infiltrados multilobares con condensaciones bilaterales de distribución periférica.

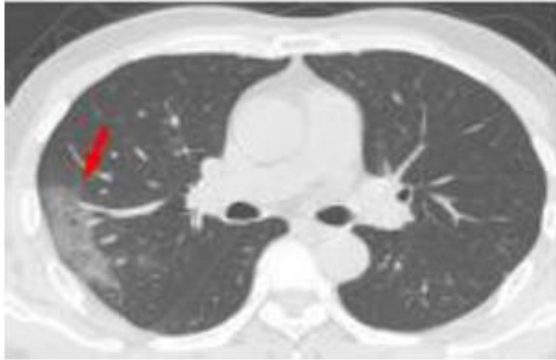
Informe radiológico en paciente afectada de covid-19:

1. Altamente Sugestivo de Confirmación: afectación uni o bilateral con lesiones de todo tipo y predominio en periferia.
2. Sospechoso y de Alta Probabilidad: menor cantidad de lesiones, pero todas en la periferia.
3. No concluyente: ya sea por el aspecto, localización o la sutileza de las anomalías, no se asegura la existencia de infección, ya que existen otros agentes patógenos e incluso otras entidades no infecciosas que podrían dar el mismo patrón.
4. No sugestivo: el tipo de hallazgos no sugiere infección por COVID-19.
5. Normal: sin hallazgos relevantes. El paciente podría no tener la enfermedad o que su infección por COVID-19 no se haya manifestado aun radiológicamente. (6)

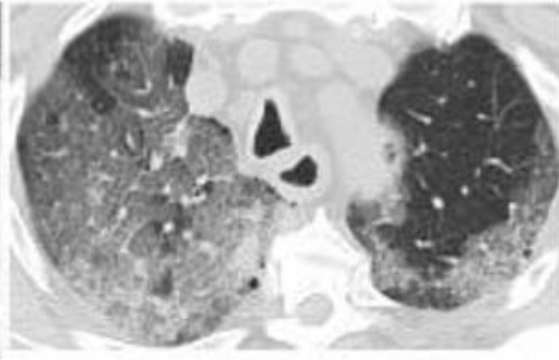
## **TOMOGRAFÍA DE TÓRAX**

Alta sensibilidad para el diagnóstico de patología pulmonar ocasionada por el COVID-19, detectando alteraciones en todas las pacientes afectadas. Las lesiones se vuelven bilaterales, más extensas, difusas con afectación de numerosos segmentos. La imagen predominante es de zonas similares a vidrio esmerilado de distribución predominantemente periférica, aunque también pueden ser centrales (Imagen 2). En algunos casos con engrosamientos pleurales. Hallazgos menos frecuentes incluyen consolidaciones, opacidades lineales, patrón en empedrado o “crazy paving” (asociado a deterioro clínico, aunque se ha reportado frecuente disociación clínico-radiológica), bronquiolectasias, áreas redondeadas de vidrio esmerilado rodeadas de un anillo de consolidación (halo invertido), derrame pleural y adenopatía. En las mujeres embarazadas la TAC de tórax debe ser considerada una herramienta fundamental para la estadificación del compromiso pulmonar. (50)

En el reporte de Shi et al., (51) se refiere que la tomografía computarizada de tórax se realizó a 9 embarazadas afectadas con COVID-19; 8 de ellas mostraron hallazgos típicos de múltiples sombras irregulares en vidrio esmerilado a nivel pulmonar. Esas imágenes son las mismas que se observan con mayor frecuencia en pacientes con neumonía por SARS- CoV2.



**Imagen 2. Tomografía de Tórax.**  
**Presencia de lesiones bilaterales, extensas, difusas, con áreas en vidrio esmerilado con progresión a consolidación**



**Imagen 3. Tomografía de Tórax. Patrón en empedrado**

## **CONTROL PRENATAL**

La consulta prenatal ha contribuido a disminuir la mortalidad materna y las complicaciones prenatales, tanto así que se considera actualmente una actividad esencial para la paciente embarazada (2-4). Sin embargo, ante la pandemia actual de COVID-19 es necesario rediseñar el control prenatal y elaborar nuevas estrategias a fin de disminuir los riesgos, tanto para la paciente como para el personal de salud. Si bien algunas organizaciones han planteado la limitación de la consulta solo a pacientes de alto riesgo obstétrico y diferir a las de bajo riesgo durante el periodo que dure la cuarentena, es una realidad que en muchos países no existe un tiempo establecido para el final de la misma.

Diversas organizaciones, como la OMS, OPS, RCOG, ACOG han planteado que la consulta prenatal debe mantenerse en forma regular a pesar de la pandemia para prevenir complicaciones perinatales y muerte materna.

El conocimiento acerca de las vías de transmisión, tiempos de latencia, e infectividad de SARS-CoV-2/COVID-19, evolucionan y cambian cada día. Todo el personal de salud incluyendo a los que realizan ultrasonido obstétrico y ginecológico, están en riesgo de contactar con el virus y ser nosotros mismos un vector de transmisión. Wang y cols. han reportado un 3.4% de contagio en ecografistas. No es posible eliminar el riesgo, pero si disminuirlo siguiendo de manera precisa ciertas recomendaciones. (6)

En relación a la infección, se pueden identificar tres grupos de pacientes embarazadas: 1) Asintomáticas no portadoras (84.6%); 2) Asintomáticas portadoras (13.5%); 3)

Sintomáticas y Portadoras (1.9%). Las pacientes asintomáticas portadoras pueden estar en las primeras etapas clínicas de la infección y posteriormente, desarrollar síntomas o mantenerse sin sintomatología y ser portadoras del virus. La identificación de personas SARS-CoV-2/ COVID-19 positivas, se basa en el registro de la temperatura corporal y en la honestidad en las respuestas de las pacientes al referir su sintomatología clínica. (42).

Lo primero que se debe entender ante una paciente asintomática es que puede ser portadora del virus y allí se fundamenta las medidas a establecer en dos líneas de atención, según el tipo de evaluación:

1. **Consulta Prenatal:** pacientes de bajo riesgo, se sugiere reducir el número de consultas al mínimo necesario, basadas en trimestres y etapas claves de evaluación de riesgo y despistajes.

Edad Gestacional (semanas)	Evaluación Sugerida
<11	Confirmar embarazo y viabilidad, descartar embarazo múltiple, precisar edad gestacional, laboratorio
11 – 13 + 6	Despistaje de riesgo para Aneuploidias y THE
18 – 20	Escaneo Morfológico
24 – 26	Telemedicina
28	Cribado de Diabetes Gestacional, aplicación de TDAP, aplicación de inmunoglobulina anti-D (de ser necesario)
36	Telemedicina
38 y +	Madurez fetal y cervical

Tabla 2. Evaluaciones sugeridas según edad gestacional

Realizar solo los estudios que sean necesarios (6).

En una mujer sana el ultrasonido entre las 18-24 semanas de gestación es el más importante, ya que ofrece mejor evaluación de las estructuras fetales. El estudio del primer trimestre puede ser obviado durante la pandemia, ya que no proporciona información completa sobre la anatomía fetal. El tamizaje de defectos cromosómicos se puede realizar con marcadores séricos maternos o en casos de riesgo, con la medición de DNA fetal en sangre materna.

Si la evaluación es normal a las 18-24 semanas, no es recomendable en población de bajo riesgo realizar otro estudio. En caso de tener factores de alerta o por condiciones clínicas de la madre, se deben realizar las evaluaciones de ultrasonido necesarias, ya que la salud de la paciente y del feto son prioridad. No se debe limitar el número de exámenes en embarazadas con factores de riesgo, sin embargo, se debe evitar procedimientos invasivos. (6)



En las gestantes que han sufrido infección por SARS-CoV-2 se debe controlar el crecimiento fetal ya que se ha visto que en casos de neumonía viral en gestantes ha aumentado la tasa de restricción de crecimiento fetal intrauterino. (46)

Otro punto importante durante el control de estas gestantes es valorar el riesgo trombótico ya que como se ha comentado la infección por SARS-CoV-2 produce un estado de hipercoagulabilidad que al sumarse a los riesgos de la gestante puede hacer necesario el uso de heparinas de bajo peso molecular durante la gestación. En las consultas habrá restricción de visitas y la gestante podrá ir acompañada de una persona sana siempre siguiendo los protocolos de actuación de cada hospital. Deberá llevar puesta una mascarilla en todo momento y se intentará mantener la distancia de seguridad; siempre que la exploración lo permita. (46)

2. **La telemedicina:** es la prestación de servicios de salud a través del uso de las tecnologías de información y comunicación en casos en los que el paciente y el profesional médico no pueden estar en el mismo lugar, y en su concepto más amplio la OMS la define como “Aportar servicios de salud, donde la distancia es un factor crítico, por cualquier profesional de la salud, usando las nuevas tecnologías de la comunicación para el intercambio válido de información en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de enfermedades o lesiones, investigación y evaluación, y educación continuada de los proveedores de salud, todo con el interés de mejorar la salud de los individuos y sus comunidades”, y ha demostrado su uso como herramienta en seguimiento de epidemias y control de cuarentena (47).

Se puede hacer uso de todas las plataformas tecnológicas disponibles como telefonía celular, redes sociales(Facebook, WhatsApp, Telegram, Instagram, etc.), aplicaciones de internet (páginas Web, Blogs, Canal de You Tube, Zoom, etc.) para estar en contacto permanente con la embarazada, y de esta forma aclarar dudas sobre síntomas y cambios fisiológicos propios de la gestación, consejo nutricional, solicitud y revisión de exámenes paraclínicos, y respuesta rápida ante síntomas de alarma obstétricos o relacionados con posible infección por Sars-CoV-2. Esta modalidad permite mantener el confinamiento, disminuir los riesgos de propagación en pandemia y mantener una vigilancia adecuada en el período prenatal, sin necesidad de la asistencia al consultorio.

El uso de la Telemedicina no es solamente para el período de confinamiento o cuarentena social, sino que deben ser extendidas en el tiempo que dure el riesgo de contagio y diseminación del virus.

El Trabajador de la Salud debe proporcionar toda la información posible en forma clara y sencilla a la paciente sobre los síntomas de alarma para infección por SARS-CoV-2 y esta debe notificar si estos se presentan. Se debe hacer énfasis en la paciente, la

principal herramienta de prevención en COVID-19 es el aislamiento voluntario, evitar reuniones o aglomeraciones, visitas y uso de transporte público, lavado de manos y cara frecuente, uso de mascarilla protectora (6).

### **ATENCIÓN EN URGENCIAS A LA PACIENTE CON SOSPECHA DE INFECCIÓN POR COVID-19**

Se debe minimizar la posibilidad de exposición al virus en las zonas de urgencias, concretar circuitos para atender a embarazadas con sintomatología de infección respiratoria. Así, ante cualquier paciente que acuda 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, que de ser posible deberá tener presión negativa, ventilación natural o climatización independiente. La puerta de la habitación deberá permanecer cerrada.

Se otorgará valoración clínica por parte del especialista donde se realizará:

- Historia clínica y exploración física: incluyendo constantes, saturación de O<sub>2</sub> y frecuencia respiratoria.
- Radiografía de tórax: Se realizará si hay indicación clínica según la sintomatología y los hallazgos de la exploración clínica (fiebre > 37. 8°, saturación de oxígeno ≤ 95, frecuencia respiratoria ≥ 25x', dificultad respiratoria). Se utilizarán las medidas habituales de protección fetal (delantal abdominal) y se recomienda que el resultado de la prueba sea informado por parte de radiología.
- Analítica: Hemograma, bioquímica con Na, K, Ca, Mg, proteínas totales, Creatinina, perfil hepático con LDH, urea, PCR, ferritina y D-Dímero y coagulación.
- Auscultación FCF/Monitorización/Ecografía fetal: para confirmar viabilidad/bienestar fetal.
- Realizar la PCR de detección de SARS-CoV-2 (49)
- Durante su atención se evitará el traslado de la paciente a otro lugar, hasta tener confirmación de la infección por COVID-19 o descartarlo. (6)
- Tras la valoración en UCIAS se decidirá si se cumplen criterios de ingreso (ver Tabla 2 y 3) según la severidad, la presencia de comorbilidades o factores de riesgo o por motivos obstétricos. La indicación de ingreso será consensuada por el equipo multidisciplinario.

La presencia de comorbilidades (HTA crónica, EPOC, DBT pregestacional, enfermedad hematológica activa, hepatopatía crónica, hemodiálisis, inmunosupresión (trasplantada, infección por el VIH con 20 mg y >2 semanas), tratamiento inmunosupresor, neutropenia) no es en sí misma un criterio de ingreso si se trata de

una infección leve sin ningún otro criterio de ingreso. En caso de duda, consultar con infectólogo. De todas formas, implica una vigilancia ambulatoria estrecha. (49)

Sadiqqi y colaboradores han propuesto un sistema de clasificación de 3 etapas, reconociendo que la enfermedad COVID-19 exhibe tres grados de gravedad creciente: en la etapa I (leve), los síntomas son leves y la analítica puede revelar una linfopenia y neutrofilia sin otras anormalidades significativas; en la etapa II (moderada), los pacientes desarrollan una neumonía viral, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia, y los análisis de sangre revelan un aumento de la linfopenia, junto con transaminitis; en la etapa III (grave) se produce un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar, con elevación de marcadores de inflamación sistémica. (4). (Tabla 3).

<b>INFECCIÓN LEVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuadro de vías respiratorias altas (tos, odinofagia, rinorrea), asociados o no a síntomas inespecíficos (fiebre, mialgas), con PCR <math>\leq</math> 7 mg/dL, linfocitos <math>\geq</math> 1000 cells/mm<sup>3</sup>, LDH y ferritina normal). Escala CURB-65=0.</li> </ul>
<b>INFECCIÓN MODERADA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumonía leve: Confirmada con radiografía de tórax (infiltrado intersticial uni o bilateral) y sin signos de gravedad. SaO<sub>2</sub> aire ambiente <math>\geq</math>92%. No necesidad de vasopresores ni asistencia ventilatoria.</li> </ul> <p>Escala CURB-65 <math>\leq</math>1.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteraciones analíticas: PCR &gt; 7mg/dl, linfocitos &lt; 1000 cells/mm<sup>3</sup>, ferritina &gt; 400ng/mL, y LDH &gt; 300 U/L.</li> </ul>
<b>INFECCIÓN GRAVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumonía grave: Fallo de <math>\geq</math>1 órgano o SaO<sub>2</sub> aire ambiente 2 puntos. Un quick SOFA (qSOFA) con 2 de las siguientes 3 variables clínicas puede identificar a pacientes graves: Glasgow <math>\leq</math>13, Presión sistólica <math>\leq</math>100 mmHg y frecuencia respiratoria de <math>\geq</math>22/min.</li> <li>• Shock séptico: Hipotensión arterial que persiste tras volumen de resucitación y que requiere vasopresores para mantener PAM <math>\geq</math>65 mmHg y lactato <math>\geq</math>2mmol/L (18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia.</li> <li>• Enfermedad tromboembólica</li> <li>• Otras complicaciones: sobreinfección respiratoria bacteriana, alteraciones cardíacas, encefalitis.</li> </ul>

Tabla 3. Clasificación por severidad en infección por SARS COV 2

En caso que la paciente se encuentre clínicamente estable podrá regresar a su domicilio donde quedará aislada con seguimiento telefónico para conocer evolución y entrega de resultados de PCR. Recibirá toda la información sobre las medidas que debe tomar; quedarse en una habitación individual con ventana, con baño independiente, no mantener contacto con otras personas que pueda haber en la vivienda, a la entrada de la habitación poner un cubo de pedal para desechar los residuos, si la paciente tiene que moverse por la vivienda que sea con guantes y mascarilla y se deberá higienizar los espacios en contacto con el paciente o aquellas superficies que haya tocado, con solución limpiadora de hipoclorito de sodio a concentración del 0,1%, con base de alcohol al 70% o de peróxido de hidrógeno al 0,5%. Su ropa personal, toallas y/o ropa de cama se introducirá en una bolsa cerrada por la paciente, luego en otra bolsa fuera y será lavada a 90°C. (43)

<b>CRITERIOS DE INGRESO</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre persistente &gt; 38°C a pesar de paracetamol</li> <li>• Criterios de infección moderada: Radiografía de tórax con signos de neumonía, alteraciones analíticas como: PCR &gt;7mg/dl, linfocitos &lt; 1000 cels/mm<sup>3</sup>, ferritina &gt; 400ng/mL, y LDH &gt; 300 U/L.</li> <li>• Criterios de infección grave (Tabla 1) o de ingreso en UCI (Tabla 3)</li> <li>• Escala de gravedad CURB-65 con puntuación total ≥1 (Cada ítem puntúa 1): <ul style="list-style-type: none"> <li>• C Confusión aguda</li> <li>• U Urea &gt; 19mg/dl</li> <li>• R ≥ 30 RPM</li> <li>• B Presión sistólica ≤90 mmHg o diastólica ≤60 mmHg</li> <li>• 65 Edad ≥ 65 (no aplica)</li> </ul> </li> <li>• Criterios de ingreso por motivos obstétricos</li> </ul>

Tabla 4. Criterios de ingreso en gestantes con COVID 19

<b>CRITERIOS DE INGRESO EN UCI: 1 MAYOR O 3 MENORES</b>
<p><b>Criterios mayores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Necesidad de ventilación mecánica invasiva</li> <li>• Shock con necesidad de vasopresores.</li> </ul>
<p><b>Criterios menores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia respiratoria &gt;30</li> <li>• PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt;250</li> <li>• Infiltrados multilobares</li> <li>• Confusión/desorientación</li> <li>• Uremia (BUN &gt;20mg/DL)</li> <li>• Leucopenia &lt; 4.000 cel/mm<sup>3</sup></li> <li>• Trombocitopenia: plaquetas &lt; 100.000 cels/mm<sup>3</sup></li> <li>• Hipotermia /Temperatura central &lt; 36°C</li> <li>• Hipotensión con necesidad de administración agresiva de fluidos</li> </ul>

Tabla 5. Criterios de ingreso en Unidad de cuidados intensivos.

### **MANEJO HOSPITALARIO DE PACIENTE COINFECCIÓN POR COVID 19.**

En casos de infección moderada (fiebre, neumonía leve), o en determinados casos de infección leve con criterios de ingreso (por ejemplo, por comorbilidades) se indicará ingreso en sala de hospitalización (49)

Durante su estancia la habitación será de uso individual con baño, con ventilación natural o climatización independiente. La puerta deberá permanecer cerrada. En caso necesario se valorará el aislamiento: dos pacientes COVID-19 positivos ingresados en la misma habitación, siempre que no concurren otras situaciones que lo contraindiquen (neutropenia, inmunodepresión) y manteniendo una separación mínima de 2 metros entre ellos.

El personal de salud deberá portar: Mascarilla quirúrgica, en caso de procedimientos que generen aerosoles se utilizará mascarilla n95. Bata desechable; en caso de exposición a fluidos biológicos la bata será impermeable. Gafas o protectores oculares.  
 - Higiene de manos. - Guantes. - Material de uso crítico, de empleo exclusivo o convenientemente desinfectado antes de ser utilizado en otro paciente. Manejar la lencería con cuidado, sin airear.

Visitas restringidas; Las visitas se permitirán de acuerdo a los protocolos de cada centro hospitalario y la situación epidemiológica del momento. (6)

Las pacientes requerirán monitorización continua de: ECG, Presión arterial no invasiva y satO<sub>2</sub>; vigilancia por enfermería especializada y la necesidad de vigilancia continua de las pacientes por telemetría en control de enfermería. Siempre que sea posible se realizará de forma simultánea la evaluación clínica/constantes y las pruebas complementarias para minimizar la exposición del personal sanitario. (49)

Para el traslado de la paciente a su habitación se le colocará una mascarilla quirúrgica. El profesional sanitario llevará también mascarilla. Durante el traslado se cubrirá la cama con una sábana limpia que luego se desechará como un residuo del grupo III (residuos sanitarios especiales). Se evitará que el paciente salga de la habitación y si es necesario siempre saldrá con mascarilla quirúrgica.

En caso de que el paciente precise traslado en ambulancia, se realizará en un vehículo con cabina del conductor físicamente separada del área de transporte del paciente. El personal que intervenga en el traslado debe ser informado del equipo de protección individual (EPI) que debe usar. La limpieza y desinfección de la ambulancia se hará de acuerdo a los procedimientos habituales de la empresa. (44)

No se ha identificado un riesgo mayor de hospitalización en las embarazadas. Según un estudio descriptivo del Reino Unido precisan hospitalización un 6% de las gestantes, que es un porcentaje similar a la población general, tampoco se ha observado un incremento de la mortalidad en ellas. (44)

Paraclínicos y estudios de gabinete:

- Perfil COVID-19 para hematología, bioquímica, coagulación, Dímero D y marcadores de severidad (ferritina + coagulación si no se ha solicitado previamente). Debe tenerse en cuenta que el Dímero-D puede estar incrementado en 2-3 veces por la propia gestación. En el momento actual se considera su determinación para valorar la progresión individual o En infecciones graves valorar solicita: procalcitonina, que es un marcador de sobreinfección bacteriana, valorada con función renal normal, troponina I y ferritina.
- Determinación de citocinas (inmunología/inmunoCOVID/perfil citosinas proinflamatorias) antes de iniciar tratamiento con corticoides o inmunomodulador. o Solicitar serología-anticuerpos SARS-CoV-2 en pacientes con inicio de clínica > 7 días, ya que su resultado puede ayudar en la valoración de la cronología de la infección, especialmente en pacientes con infección de larga evolución o pasada. Solicitar serologías VIH + VHB (no urgentes), serología de Strongyloides stercoralis (en gestantes de origen asiático, africano o latinoamericano) en aquellas pacientes ingresadas por indicación del COVID-19 (no en ingresos de causa obstétrica), debido a que los tratamientos utilizados para el COVID pueden tener un efecto sobre estas infecciones. En caso de positividad, consultar con servicio de salud internacional/infecciones. (49)

- Radiografía de tórax, esta se puede hacer sin demora, ya que supone una dosis de radiación insignificante (0,0005 – 0,01 mGy). La sensibilidad para el diagnóstico de la infección y de la afectación pulmonar por la enfermedad es mayor con el TAC de tórax. Se debe poner protección en el abdomen de la paciente. (44)

## **TRATAMIENTO DE LA GESTANTE CON CRITERIOS DE INGRESO POR COVID**

### **19**

El abordaje de soporte respiratorio debe ser escalonado en función de las necesidades clínicas de la paciente. Escalones terapéuticos:

1. Oxigenoterapia convencional a diferentes concentraciones: es el primer escalón terapéutico en pacientes que presenten una situación de hipoxemia ( $SpO_2$ ) < 92% respirado a aire ambiente. El objetivo debe ser ajustar la  $FiO_2$  (partiendo de oxigenoterapia con gafas nasales al uso de ventimask hasta 0.4 – 40%) para mantener un nivel de oxigenación adecuado, considerado éste como una  $SpO_2$  > 91%. La administración de oxígeno se considera un procedimiento generador de aerosoles de riesgo bajo, por lo tanto, adecuado para pacientes Covid-19. Si durante un turno la paciente se mantiene con niveles de  $SpO_2$  correctos podrá considerarse la disminución en estos escalones terapéuticos.
2. Soporte ventilatorio con sistema CPAP (mascarilla tipo Boussignac).
  - Criterio clínico: disnea moderada-grave con signos de trabajo respiratorio y uso de musculatura accesoria o movimiento abdominal paradójico.
  - Taquipnea > 30 rpm.
  - El inicio de este soporte se iniciará bajo la indicación de Anestesiología.
  - Se iniciará una PEEP de 10 cmH<sub>2</sub>O con un flujo de 14 litros por minuto de oxígeno.
  - Se deberá controlar la presión arterial cada 15 minutos, dado que la PEEP elevada puede disminuir la PA.
  - El personal sanitario debe seguir las recomendaciones actuales de protección (EPI B con gorro, gafas, mascarilla FFP2 o 3, bata impermeable, doble guante) dado que el uso de altos flujos puede generar aerosoles.
  - Se realizará una vigilancia respiratoria continua, mediante el uso de sistemas de telemetría y manteniendo contacto visual con la paciente. o Circuito de rescate:
  - En el caso que estas medidas antes descritas no sean efectivas (ROX index [ $(SpO_2/FiO_2)/FR$ ] 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 índice < 4) se trasladará a sala de partos 7 / quirófano 2 y se valorará la intubación orotraqueal e inicio de ventilación invasiva previo al traslado. (49)

Uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) profiláctica: Está indicado en todos los casos durante el ingreso hospitalario. Al alta, la duración del tratamiento dependerá del número de factores de riesgo trombótico que presente y de la severidad de la infección.

No existe en la actualidad una pauta de tratamiento específica bien establecida para COVID-19 en la población gestante.

En determinados casos de infección leve con criterios de ingreso (por ejemplo, por comorbilidades, o neumonía leve (infiltrado unilateral que afecta únicamente un segmento pulmonar, con PCR  $\leq$  7 mg/dL, linfocitos  $\geq$  1000 cells/mm<sup>3</sup>, LDH y ferritina normal), puede realizarse un tratamiento sintomático y vigilancia que consta en el empleo de los siguientes medicamentos:

- Corticoides: Indicado en gestantes con clínica > 7 días y: - Infiltrado pulmonar bilateral con necesidad de oxigenoterapia y Alteraciones analíticas con marcadores significativos de severidad: PCR > 7mg/dl, linfocitos < 1000 cels/mm<sup>3</sup>, ferritina > 400ng/mL, y LDH > 300 U/L. 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). En las gestantes de origen asiático, africano o latinoamericano con serología de Strongyloides positiva o desconocida, consultar con medicina tropical o infecciones la indicación de administrar una dosis de Ivermectina 200 microg/Kg VO antes de iniciar el tratamiento con corticosteroides.
- Tocilizumab (como alternativa al tratamiento con corticoides con las mismas indicaciones, especialmente si inicio de clínica entre 6 y 10 días): 1 dosis única de 600 mg (400 mg iv si peso).
- Tratamiento antibiótico: En caso de infiltrado alveolar, leucocitosis con neutrofilia y/o procalcitonina elevada (>0.5 ng/mL), valorar iniciar Ceftarolina 600mg/8-12h en monoterapia o Ceftriaxona 1-2 g/24h IV (o ceftarolina 600 mg/8-12h) + Teicoplanina 400 mg/12h 3 dosis y seguir 400 mg/24h, por sospecha de sobreinfección bacteriana. En estos casos será necesario pedir un cultivo de esputo y antígeno de neumococo y legionella en orina.
- Maduración pulmonar y Finalización de la gestación: En caso de deterioro materno grave el equipo médico pluridisciplinar (anestesiología, enfermedades infecciosas, medicina materno-fetal y neonatología) decidirán la necesidad de finalizar el embarazo para facilitar el esfuerzo asistencial materno. La decisión se tomará en función de la gravedad materna, de los riesgos y de la edad gestacional, pero la



prioridad principal siempre será el bienestar materno. El uso de corticoides para maduración pulmonar fetal no está contraindicado pero la indicación debe realizarse de forma consensuada. El fármaco de elección será Dexametasona 6mg/12h IV (48 horas) en los casos que la madre también requiera tratamiento con corticoides. En caso contrario, se utilizará la pauta habitual con Betametasona 12g/24h (2 dosis) IM La indicación de su administración no demorará la necesidad de finalización urgente de la gestación por causa materna. La vía del parto de elección en una situación clínica materna grave o crítica será la cesárea. (49)

### **RESOLUCIÓN OSBTÉTRICA:**

La infección por COVID-19 en sí misma no es indicación de finalizar la gestación a menos que sea necesario mejorar la oxigenación materna. Así el momento y el modo del parto debe ser individualizado, dependiendo del estado clínico de la paciente, la edad gestacional y la condición fetal. Si la gestante infectada por COVID-19 inicia trabajo de parto de forma espontánea con un progreso óptimo, se puede permitir el nacimiento vaginal. Se debe acortar la segunda fase del trabajo de parto, mediante un esquema instrumental asistido, ya que los pujos activos pueden estar dificultados por el cuadro clínico y/o por el uso de la mascarilla y además la exhalación forzada puede reducir la efectividad de las mascarillas para reducir la propagación del virus y por ello la matrona o ginecólogo que asiste el parto deberá llevar un equipo de protección adecuado al riesgo de exposición. Se debe evitar el parto en el agua para proteger al equipo médico.

Debe evitarse el traslado de la gestante a una zona común del paritorio para el parto, sería aconsejable que este se realizara en la habitación de aislamiento o en un paritorio habilitado para tal fin. Actualmente se recomienda la monitorización electrónica continua en el feto en trabajo de parto. (6) Respecto al manejo anestésico de estas pacientes, existe unanimidad en la recomendación de técnicas regionales, siempre que la gestante no esté hipoxémica ( $SaO_2 < 93\%$ ) y el recuento plaquetario se mantenga en límites aceptables ( $>70000-80000$  plaquetas/micro L). En cuanto a la analgesia para el dolor del trabajo del parto se aconseja la analgesia neuro axial de forma precoz, para evitar cualquier posibilidad de cesárea con anestesia general. No se recomienda el uso de técnicas de analgesia inhalatoria por el elevado riesgo de generación de aerosoles y diseminación aérea del virus.

En pacientes con mal estado general, como shock séptico, fallo multiorgánico o indicios de sufrimiento fetal se deberá realizar cesárea urgente, con anestesia regional o general, se intentará evitar la anestesia general como protección del personal para no producir aerosoles y aumentar el riesgo de contagio. Los ginecólogos y el anestesista deben usar un equipo de protección individual adecuado.

En caso de gestaciones pretérmino hay que valorar de forma conjunta con neonatólogos y especialistas en enfermedades infecciosas el uso de esteroides

prenatales para la maduración pulmonar para no empeorar la condición clínica de la gestante. Según la recomendación de National Institute for Health and Care Excellence, se debe administrar corticoides para maduración pulmonar entre la semana 24 a 33+6 y entre la semana 34 y 35+6 se debe considerar también ya que no hay evidencia de que en los brotes de COVID-19, SARS o MERS el tratamiento corticoide para la maduración pulmonar cause algún efecto adverso clínicamente significativo sobre la enfermedad de la madre.

En caso de amenaza de parto pretérmino no está indicado el uso de toco lisis en un intento de retrasar el parto. La eliminación de la placenta debe ser como tejido infeccioso (residuo tipo III) por el circuito pertinente.

En cuanto al manejo neonatal inmediato tras el parto, dado que no hay evidencias de transmisión vertical se recomienda mantener las medidas habituales de cuidado neonatal óptimo; clampaje tardío del cordón, contacto piel con piel inmediato, animar a la primera toma de pecho en la primera hora tras el parto; salvo en aquellos casos donde el estado clínico del recién nacido o de la madre lo impidan.

En caso de madres en investigación no es preciso hacer estudio virológico al neonato si se descarta COVID-19 y se aplicaran los cuidados rutinarios al recién nacido. En caso de madres COVID-19 positivas confirmadas sí se tomarán muestras a los recién nacidos (PCR) y en función del resultado de estas se clasificará al neonato como caso confirmado o caso descartado.

Las madres paucisintomáticas o asintomáticas con infección confirmada se recomienda, siempre que sea posible, evitar la separación de la madre y el neonato favoreciendo el alojamiento conjunto. Si bien la decisión de separarlos o no, deberá ser individualizada de cada caso, según la decisión del equipo multidisciplinar, la situación epidemiológica de la pandemia y la logística del hospital.

Respecto a la hospitalización postnatal durante el puerperio para prevenir el contagio por contacto y por gotas de la madre al recién nacido, se recomendará el lavado de manos antes de coger al bebé, usar mascarilla y colocar la cuna a 2 metros de la cama de la madre. Otro acompañante sano realizará las tareas del cuidado del neonato y la lactancia materna se dará a demanda.

## **LACTANCIA MATERNA**

La OMS recomienda la lactancia exclusiva los primeros 6 meses de vida incluso en el caso de que la madre presente la infección por el nuevo SARS-CoV-2, ya que no se ha visto que esté presente en la leche materna. (1)

Siguiendo la recomendación de la mayoría de sociedades científicas nacionales e internacionales (CDC, RCOG, WHO, SEGO, Ministerio de Sanidad), si el estado materno y neonatal lo permiten, se recomienda que se promueva la lactancia materna también durante el período de riesgo infeccioso, con medidas estrictas de aislamiento

por gotas y 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.

En caso de neonatos sintomáticos deberán ser ingresados en la Unidad Neonatal con medidas de aislamiento de contacto y por gotas, con monitorización de constantes y vigilancia clínica. Mantener la alimentación si es posible con leche materna. Tomar muestras para el diagnóstico microbiológico y en general un manejo clínico que no difiere del de cualquier neonato con la misma sintomatología.

### **ALTA HOSPITALARIA**

- Criterios de estabilidad clínica: temperatura  $< 37,3$  °C en dos determinaciones consecutivas separadas por 8 horas, frecuencia respiratoria 92 mmHg, SaO<sub>2</sub> basal  $\geq 94\%$ , 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. (49)

El alta hospitalaria dependerá del resultado de los estudios virológicos y las recomendaciones del servicio de vigilancia epidemiológica del hospital, (TABLA 5) así como el estado clínico y la situación socio-familiar. Se puede valorar el alta a partir de las 48h de vida y continuar en régimen de aislamiento domiciliario bajo seguimiento telefónico/ presencial por un profesional sanitario en un periodo aproximado de 2-3 semanas tras el alta. Si el centro no permite realizar el alojamiento conjunto de la madre con el recién nacido, el neonato quedará aislado hasta el resultado virológico y con monitorización en cuidados básicos, facilitando la lactancia materna. (6).

### **TROMBOPROFILAXIS**

Se debe considerar la infección por SARS-CoV-2 como un riesgo añadido trombótico y valorar mantener el tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) durante el puerperio según el resto de factores trombóticos que presente la gestante.

Las indicaciones de HBPM profiláctica a la alta domiciliaria en pacientes con infección Covid-19 serán:

- Gestante  $< 4$  factores de riesgo trombótico (incluida la infección por Covid-19 como factor de riesgo):

- Infección leve/asintomática: HBPM profiláctica domiciliaria durante un mínimo de 10 días.
- Infección moderada/grave con síntomas de inicio en las últimas 4 semanas previas al ingreso: HBPM profiláctica al alta durante un mínimo de 30 días.

- Gestante  $\geq 4$  factores de riesgo trombótico: Mantener HBPM profiláctica durante gestación y hasta un mínimo de 6 semanas postparto.

- Puérpera con infección COVID en el momento del parto: HBPM profiláctica domiciliaria durante un mínimo de 6 semanas postparto. - Gestante/puérpera con infección por Covid-19 hace > 4 semanas del ingreso: las indicaciones de trombo profilaxis serán las mismas que las indicadas en el protocolo de trombo profilaxis. (49)

En casos asintomáticos o con sintomatología leve en domicilio se debe poner HBPM ajustada al peso 2 semanas y si añade algún otro factor de riesgo prolongar a 6 semanas. Si presentó clínica moderada en domicilio durante el puerperio precisará HBPM 2 semanas y hasta 7 días tras la resolución del cuadro y si hubo neumonía con ingreso hospitalario se mantendrá HBPM durante 6 semanas. (45)

#### SEGUIMIENTO A MUJERES EMBARAZADAS/PUÉRPERAS

CUADRO CLÍNICO	CONDUCTA	MANEJO
Síntomas respiratorios + tos, fiebre, cefalea. Sin comorbilidades, ni datos de alarma obstétrica, ni respiratoria. Oximetría al medio ambiente > 95%.	Cuidados en domicilio	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Paracetamol oral 500mg-1g cada 6-8h.</li> <li>- Medidas generales: hidratación con líquidos claros, reposo, vigilar evolución y datos de alarma; higiene frecuente, etiqueta respiratoria.</li> <li>- Aislamiento domiciliario por 14 días, seguimiento remoto a las 24-48 horas.</li> <li>- Determinar a los 7 días si hay mejoría.</li> <li>- Continuar atención prenatal, vía remota de ser posible y presencial cuando así corresponda.</li> <li>- Toma de muestra de acuerdo con definición operacional.</li> </ul>
Con dos o más síntomas: fiebre >38°C, cefalea, tos, disnea. Al menos uno: conjuntivitis, mialgias, artralgias, odinofagia, ataque al estado general, rinorrea, escalofrío, dolor torácico, irritabilidad, dolor abdominal, vómito y diarrea. Sin comorbilidades ni datos de alarma obstétrica ni respiratoria. Oximetría al medio ambiente >94%.	Aislamiento domiciliario estricto por 14 días	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Consulta médica presencial, descartar complicaciones o incremento en el riesgo.</li> <li>- Toma de muestra de acuerdo con definición operacional.</li> <li>- Paracetamol oral 500mg-1g cada 6-8h. Medidas generales: hidratación con líquidos claros, reposo, vigilar evolución y datos de alarma; higiene frecuente, etiqueta respiratoria.</li> <li>- Aislamiento domiciliario por 14 días, seguimiento remoto cada 24 horas.</li> <li>- Determinar a los 7 días si hay mejoría</li> <li>- Continuar atención prenatal, vía remota de ser posible y presencial cuando así corresponda.</li> </ul>
Fiebre persistente a pesar del uso del paracetamol. Deterioro clínico, desorientación. Oximetría al medio ambiente <94%. Neumonía por estudios de imagen. Comorbilidades: hipertensión crónica, enfermedad pulmonar obstructiva, diabetes pregestacional, estados de inmunosupresión. Presencia de datos de alarma obstétrica.	Ingreso hospitalario (unidad de reconversión)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toma de muestra, paraclínicos e imagen.</li> <li>- Manejo en apego a protocolos establecidos.</li> <li>- Valorar severidad de acuerdo a escalas CURB-65 (<math>\geq 1</math>), SOFA (&gt;2), qSOFA (&gt;2), omqSOFA (&gt;2).</li> <li>- Estabilización, atención de comorbilidades.</li> <li>- De acuerdo con cuadro clínico: líquidos IV, apoyo mecánico ventilatorio, fisioterapia pulmonar, pronación o decúbito lateral, antibióticos y otros fármacos, de acuerdo a sospecha clínica.</li> <li>- Tromboprofilaxis mecánica y con heparina de bajo peso molecular.</li> <li>- Valorar interrupción del embarazo: preservar bienestar materno.</li> </ul>

Adaptado de: Secretaría de Salud (2020) Preparación y respuesta frente a casos de SARS-CoV-2 para la atención primaria a la salud. México.

Figura 7: seguimiento a mujeres embarazadas y puérperas.

#### VACUNACIÓN COVID-19 Y EMBARAZO /LACTANCIA MATERNA:

Las embarazadas y mujeres lactantes han estado excluidas de los estudios de las vacunas de reciente aparición frente al COVID-19, por lo que no hay datos de seguridad y eficacia, pero los datos y estudios están evolucionando muy rápido y la información

puede variar en breve. A medida que se disponga de más información se irán modificando las recomendaciones. En el caso de las embarazadas la recomendación actual es no utilizar las vacunas hasta tener datos acerca de su seguridad. No obstante, debido a la composición de las vacunas mRNA que ya se están utilizando y las de adenovirus en curso de aprobación, y debido a que ninguna de las dos contiene componente de virus vivos, la mayoría de sociedades científicas consideran que se podrían utilizar en gestantes que por sus condiciones concomitantes tuvieran un riesgo de complicaciones por COVID-19 muy elevado (enfermedades cardiopulmonares, renales estadios III-IV, pacientes trasplantadas, oncológicas, inmunosupresión) y siempre siguiendo los planes de vacunación establecidos. En estos casos, podría administrarse tras decisión voluntaria e informada de la embarazada después de una valoración individualizada de riesgo-beneficio conjuntamente con el médico especialista de su patología y de preferencia a partir del segundo trimestre. El riesgo asociado a la exposición laboral también debe considerarse. Respecto al tiempo a considerar desde la segunda dosis de la vacuna hasta un embarazo, por principio de precaución se recomienda evitar la gestación hasta transcurrido 1 mes, aunque esta sea la recomendación que se da para las vacunas atenuadas o de gérmenes vivos. En caso de vacunación inadvertida no se debe recomendar la interrupción del embarazo. (49)

#### **VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA:**

Estrategia clave para obtener evidencia del impacto del SARS-CoV-2 en el resultado materno y perinatal.

Registro y seguimiento adecuado de los casos, en las plataformas destinadas para ello:

- Informe diario en la Plataforma SISVER (Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Respiratorias).
- Cédula de seguimiento de casos por entidad federativa (CNEGSR).
- Vigilancia de morbilidad y mortalidad materna: SISVER, Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Morbilidad Materna Extremadamente Grave activo en unidades monitoras y el Sistema de Vigilancia de Mortalidad Materna (DGE).
- Plataforma Análisis de la Mortalidad Materna (CNEGSR).
- Comités de Prevención, Estudio y Seguimiento de la Morbilidad y Mortalidad Materna y Perinatal. (5-7).

#### **MORTALIDAD MATERNA:**

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. (53)

Hasta el 01 de enero del 2021 la razón de mortalidad materna calculada es de 46.6 defunciones por cada 100 mil nacimientos estimados, lo que representa un incremento del 37.8% en la razón respecto a la misma semana epidemiológica del año anterior.

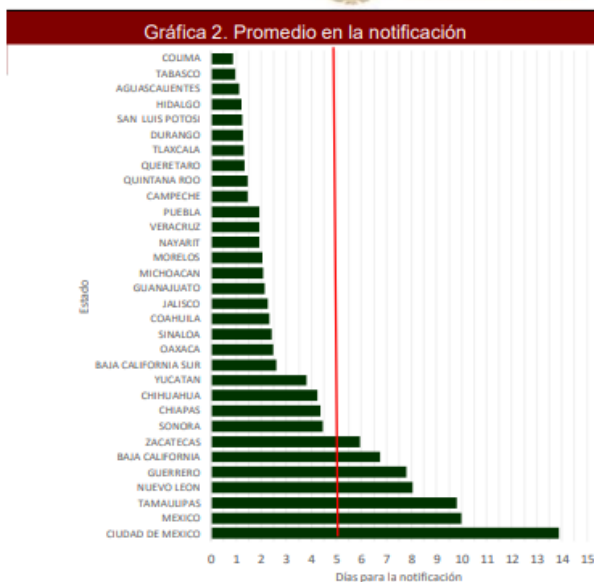
- Las principales causas de defunción son:
- COVID-19, registran 202 (21.6%) con virus SARS-Cov2 confirmado.
- COVID-19, sin virus identificado 46 (4.9%)
- Enfermedad hipertensiva, edema y proteinuria en el embarazo, el parto y el puerperio (15.1%)
- Hemorragia obstétrica (13.8%) (tabla 3)
- Las entidades con más defunciones maternas son: Edo. de México (121), Chiapas (65), Puebla (51), Jalisco (49), Chihuahua y CDMX (45), cada una. En conjunto suman el 40.3% de las defunciones registradas. (52)

## Semana Epidemiológica 53



Tabla 3. Defunciones maternas y Razón de Muerte Materna por causa agrupada, 2020

Grupo <sup>a</sup>	Total	RMM	%
COVID-19 confirmado	202	10.1	21.6
COVID-19, sin virus identificado	46	2.3	4.9
Enf. Hipertensiva, edema y proteinuria	141	7.0	15.1
Hemorragia Obstétrica	129	6.4	13.8
Complicaciones del emb, parto y puerperio	49	2.4	5.2
Enf. del sistema respiratorio que complica el embarazo, parto y puerperio	38	1.9	4.1
Embarazo Ectópico	33	1.6	3.5
Atención a la madre por otros problemas fetales	32	1.6	3.4
Aborto	25	1.2	2.7
Sepsis y otras infecciones puerperales	21	1.0	2.2
Las demás causas directas	22	1.1	2.4
Muerte obstétrica de causa no especificada	4	0.2	0.4
Causas maternas indirectas no infecciosas	149	7.4	16.0
Causas maternas indirectas infecciosas	24	1.2	2.6
Sin clasificar	19	0.9	2.0
<b>Total general</b>	<b>934</b>	<b>46.6</b>	<b>100.0</b>



Gráfica 1: Mortalidad Materna por Entidad de residencia 2020.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Durante la contingencia sanitaria en México por el virus SARS-CoV-2 se ha observado que se encuentra escasa información del impacto del virus en el embarazo y en el feto, dificultando la promoción de medidas preventivas, debido a ello se ha modificado la estadística de la mortalidad materna en México; convirtiéndose en la primera causa de mortalidad en el país, hasta el momento los datos disponibles sugieren que las mujeres embarazadas se encuentran en mayor riesgo para desarrollar complicaciones graves que pueden evolucionar hasta la muerte, por lo tanto es importante enfatizar en el estudio de las enfermedades concomitantes al momento de confirmar infección por SARS COV 2 durante la gestación y valorar su impacto en la evolución de la enfermedad, en este estudio se pretende comprobar que las mujeres embarazadas con enfermedades crónico degenerativas como Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial Sistémica y Obesidad tienen mayor riesgo de complicaciones al contagiarse por SARS COV 2, que las mujeres sin comorbilidades durante la gestación.

### **IV. JUSTIFICACIÓN**

En el Hospital general Enrique Cabrera, al ser asignado como un centro de atención para paciente COVID, se reportaron muertes en pacientes con infección por SARS COV 2, La prevalencia del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en mujeres embarazadas admitidas no presentaban deterioro respiratorio siendo asintomáticas, valorándose que durante el puerperio desarrollaron complicaciones graves, hasta la mortalidad, presentando además comorbilidades que complicaron el desarrollo de falla orgánica múltiple. Al ser una patología de recién aparición se tienen pocos datos estadísticos por lo que la realización de este estudio pretende valorar la existencia de complicaciones asociadas o no a una patología y determinar cuál es la incidencia en estos dos grupos.

Una proporción tan alta de infección asintomática fue inesperada y plantea interrogantes sobre las prácticas de control de infecciones en los hospitales que no evalúan de forma rutinaria el SARS-CoV-2 en las mujeres que presentan embarazo.

Tampoco se sabe si esta tasa es generalizable a otras poblaciones embarazadas.

## **V. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

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

## **VI. OBJETIVO GENERAL**

Conocer el impacto en la morbilidad y mortalidad materna en pacientes que cursaron con infección por SARS COV 2 durante la gestación portadoras de enfermedades crónico-degenerativas: Hipertensión arterial sistémica, Diabetes Mellitus y Obesidad y en pacientes sin comorbilidades identificadas.

## **VII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Conocer el número de casos de embarazadas con infección por Sars CoV 2 del 1 marzo 2020 al 31 marzo 2021
2. Identificar la enfermedad crónico-degenerativa más frecuente en pacientes embarazadas con infección por SARS COV 2 que ingresaron al Hospital General Dr. Enrique Cabrera.
3. Establecer la tasa de mortalidad y morbilidad por infección por SARS COV 2 sin enfermedades crónico-degenerativas identificadas.
4. Valorar la tasa de mortalidad y morbilidad por infección por SARS COV 2 en pacientes con obesidad por índice de masa corporal  $>30 \text{ kg/m}^2$
5. Conocer la tasa de mortalidad y morbilidad por infección por SARS COV 2 en portadoras de Hipertensión arterial sistémica.
6. Determinar la tasa de mortalidad y morbilidad por infección por SARS COV 2 en portadoras de Diabetes Mellitus tipo 2.
7. Evaluar la incidencia de mortalidad y morbilidad por infección por SARS COV 2 en pacientes sanas y pacientes con enfermedades crónico-degenerativas.



## **VIII. METODOLOGÍA.**

### **8.1 TIPO DE ESTUDIO**

Estudio Clínico, Cuantitativo, transversal, descriptivo y retrospectivo.

### **8.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Expedientes de embarazadas que acudieron a atención con infección por SARS COV 2 en el hospital Dr. Enrique Cabrera en el periodo del 19/03/2020 al 19/03/2021.

### **8.3 MUESTRA**

Se revisó la base de datos de pacientes embarazadas con prueba PCR positiva a SARS COV 2 o con criterios radiológicos sugestivos de SARS COV 2, atendidas en el Hospital general Dr. Enrique Cabrera en un periodo de 1 año (31/03/20) -(31/03/21)

### **8.4 TIPO DE MUESTREO Y ESTRATEGIA DE RECLUTAMIENTO**

Tamaño de la muestra: Universo finito.

Tipo de muestra: Intencional.

Criterios de integración: Expedientes de pacientes embarazadas con o sin comorbilidades crónico-degenerativas preexistentes con infección por SARS COV 2. con prueba PCR positiva o criterios radiológicos y/o bioquímicos sugestivos de infección por SARS COV 2 atendidas en el hospital general Dr. Enrique Cabrera.

Criterios de no integración: Expediente de Pacientes embarazadas que acudieron a revisión obstétrica sin padecer enfermedad por SARS CoV 2.

Criterios de eliminación: Expediente incompleto, falta de acceso a la información

## 8.5 VARIABLES

Variable	Tipo	Definición operacional	Escala de medición	Calificación
Obesidad	Independiente	Acumulación anormal o excesiva de grasa. contando con índice de masa corporal mayor a 30	Cuantitativa	Índice de masa corporal
Hipertensión Arterial Crónica	Independiente	Aumento sostenido en las cifras de la presión arterial sistólica por arriba de 140 mmHg, y/o de la presión arterial diastólica igual o mayor a 90 mmHg.	Cuantitativa	Milímetros de mercurio
Diabetes Mellitus	Independiente	Grupo de alteraciones metabólicas que se caracteriza por hiperglucemia crónica debida a un defecto en la secreción de insulina o a la acción de la misma o ambas. Cumple con las siguientes características: Hba1c mayor igual 6.5%, glucemia en ayunas mayor 126mg/dl, curva oral de tolerancia a la glucosa de 75g a las 2 horas mayor a 200mg/dl, glucemia al azar mayor a 200mg/dl.	Cuantitativa	Mg/dl
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.	Cuantitativa	Positivo Negativo
Tensión arterial	Independiente	Fuerza ejercida por la sangre circulante contra las paredes de los vasos arteriales que la contienen.	Cuantitativa	MmHg
Índice de masa corporal	Independiente	Razón matemática que asocia el peso en kilogramos dividido al cuadrado de la talla en metros de un individuo	Cuantitativa	KG/M2

Mortalidad materna	Dependiente	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.	Cuantitativa	%
Hemoglobina glucosilada	Independiente	Medición de una hetero proteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina con glucósido unidos a cadenas carbonadas con funciones acidas en el carbono 3 y 4 presente en los glóbulos rojos.	Cuantitativa	%
Edad gestacional	Independiente	Edad de un embrión, un feto o un 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	(meses, días)
Vía de nacimiento	Dependiente	Vía de resolución del embarazo	Cualitativa	Vaginal, Abdominal.
Días de evolución a su ingreso hospitalario	Dependiente	Número de días que permanece paciente en centro hospitalario.	Cuantitativa	Tiempo (días, horas)
Causa de muerte	Dependiente	Determinación oficial de las circunstancias que provocan la muerte de un ser humano, que pueden registrarse en un certificado de defunción	Cuantitativa	
Lactato	Dependiente	El lactato es un metabolito de la glucosa producido por los tejidos corporales en condiciones de	Cuantitativa	Mmol/ml

		suministro insuficiente de oxígeno.		
Dimero D	Dependiente	El dímero D es un producto de degradación de la proteína fibrina detectado cuando el trombo, en un proceso de coagulación, es proteolizado por la plasmina. es llamado así porque contiene dos fragmentos de fibrina entrecruzados.	Cuantitativa	Ng/ml
Saturación O2	Dependiente	Porcentaje de oxígeno presente en la sangre de un individuo.	Cuantitativa	%
Puntuación SOFA	Dependiente	Sistema de evaluación de la aparición y evolución del fallo multiorgánico en enfermos de uci. se emplean valoraciones de la situación de seis órganos o sistemas, y de algunos esquemas de tratamiento (vasoactivos). cada uno de los órganos es puntuado de 0 a 4. la puntuación es la suma de todas las evaluaciones aisladas de los órganos.	Cuantitativa	Numérica

## 8.6 MEDICIONES E INSTRUMENTOS DE MEDICION

No aplica.

## 8.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Se utilizará grafica Excel que contenga las variables mencionadas

Plan de análisis:

- Cuantitativa: media, mediana y moda
- Cualitativa: tasa, porcentaje y rango

## **IX. IMPLICACIONES ÉTICAS**

Riesgo mínimo de bioseguridad.

Medidas de bioseguridad: Medidas estándares de protección para evitar contagio por SARS COV 2. (Aseo de manos, uso de guantes y cubrebocas)

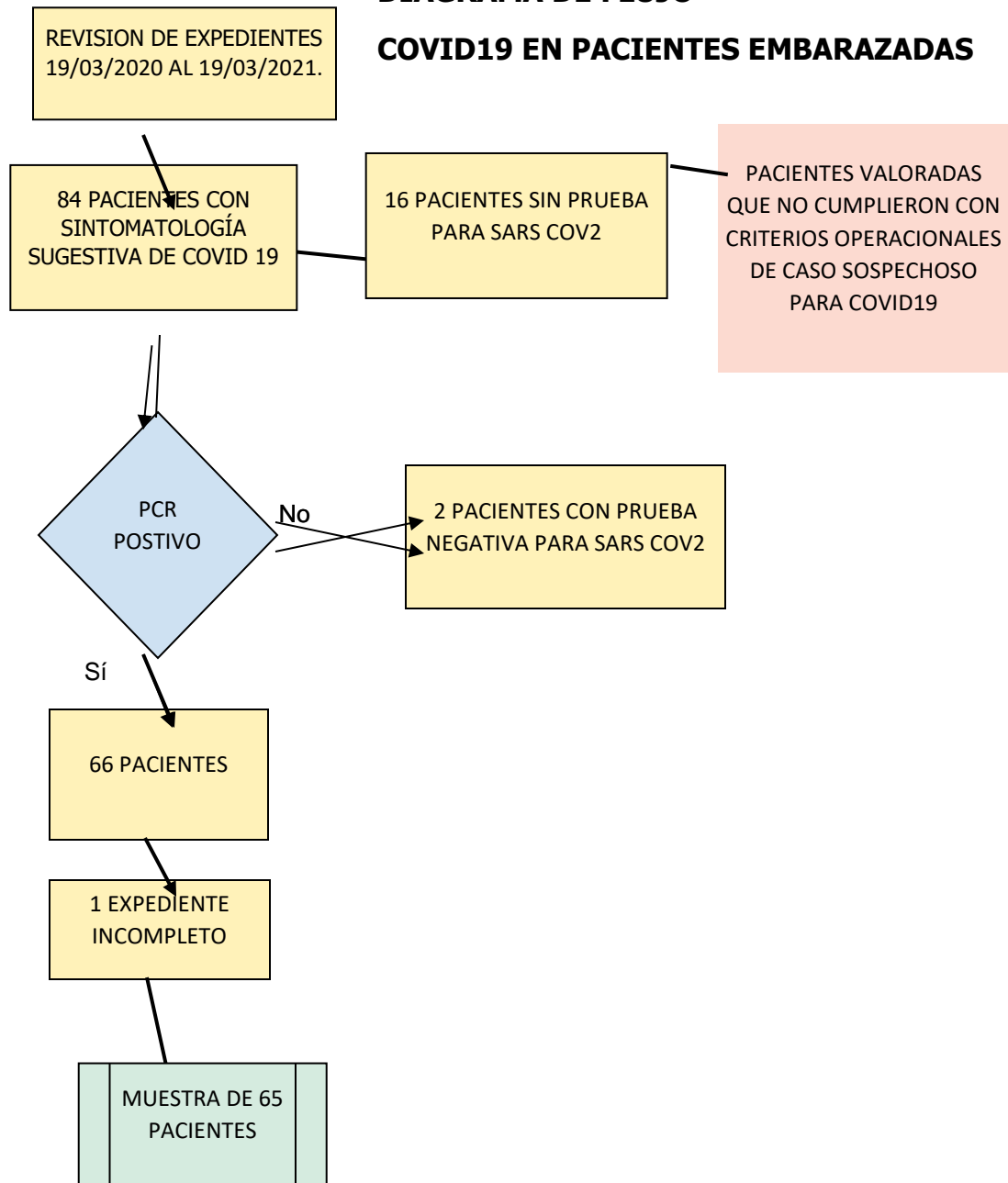
## **X. RESULTADOS:**

Se realizó la revisión de expedientes clínicos de pacientes embarazadas durante el periodo del 19/03/2020 al 19/03/2021 en el hospital Enrique Cabrera, seleccionando los casos de pacientes con sintomatología respiratoria, se evaluó les hubiesen realizado estudio PCR para identificar infección por SARS COV2. Se excluyeron pacientes sin prueba o prueba negativa y se eliminaron aquellas que no contaran con la información en el expediente completa. Se recolectó de los expedientes los siguientes datos: edad, peso, talla, índice de masa corporal, número de gestaciones, edad gestacional en semanas, obesidad (en todos sus grados), diabetes de cualquier tipo, enfermedades hipertensivas. Sintomatología de la enfermedad al momento del ingreso hospitalario, así como paraclínicos y características de desenlace clínico. El presente estudio se ha realizado bajo los estatutos de ética del hospital Enrique Cabrera y acorde a la declaración de Helsinki.

Frecuencias y porcentajes se han utilizado para describir los datos categóricos y las diferencias fueron evaluadas con la prueba de  $\chi^2$ . Medias y desviaciones estándar (SD) se utilizaron con las variables continuas y las diferencias paramétricas se evaluaron utilizando la prueba de t-student y estudios de dos colas; las no paramétricas se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico R versión 1.1.383 – © 2009-2017 RStudio, Inc.

Se revisaron un total de 84 expedientes de pacientes embarazadas con sintomatología respiratoria, 16 pacientes fueron excluidas por no cumplir la definición operacional de COVID19, así como falta de prueba PCR para SARSCOV2; se excluyeron 2 pacientes por resultado de PCR para SARSCOV2 negativa y de los 66 restantes se eliminó 1 por información incompleta (diagrama de flujo).

## DIAGRAMA DE FLUJO COVID19 EN PACIENTES EMBARAZADAS



<b>Tabla 6. Características generales de pacientes embarazadas con diagnóstico de COVID19 – PCR positiva</b>	
	<b>n (%)</b>
	65 (100)
<b>Edad en años*</b>	28.15 ± 6.7
<b>Peso en Kg*</b>	75.17 ± 17.66
<b>Talla en m*</b>	1.56 ± 0.06
<b>IMC*</b>	30.69 ± 6.83
<b>N° De Gestaciones*</b>	2.29 ± 1.2
<b>Edad gestacional en semanas*</b>	32.81 ± 10.45
<b>Obesidad**</b>	31 (47.69)
<b>Diabetes**</b>	12 (18.46)
<b>Enfermedades hipertensivas**</b>	16 (24.62)
<b>Vía de nacimiento**</b>	
<b>Cesárea</b>	32 (49.23)
<b>Parto</b>	20 (30.76)
<b>Grávida</b>	10 (6.5)
<b>Se desconoce</b>	3 (4.61)
<b>Aborto</b>	2 (3.07)
<b>*Media ± Desviación estándar (SD)</b>	
<b>**Frecuencia absoluta (frecuencia relativa)</b>	

<b>Tabla 7. Parámetros al ingreso</b>	
<b>Saturación de oxígeno en %*</b>	94.47 ± 4.87
<b>T.A. Sistólica mmHg*</b>	115.18 ± 19.07
<b>T.A. Diastólica mmHg*</b>	72.1 ± 11.45
<b>Glucosa gr/dl*</b>	103.58 ± 55
<b>HbAc1 %*</b>	5.63 ± 1.52
<b>Ferritina*</b>	52.11 ± 74.02
<b>Procalcitonina*</b>	0.14 ± 0.42
<b>Dímero D*</b>	1353 ± 1175.85
<b>Lactato*</b>	1.25 ± 0.75
<b>SOFA*</b>	0.5 ± 0.66
<b>*Media ± Desviación estándar (SD)</b>	
<b>T.A. Tensión arterial</b>	
<b>SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score</b>	

<b>Tabla 8. Sintomatología al ingreso hospitalario</b>	
	<b>n (%)</b>
	65 (100)
<b>Asintomática**</b>	20 (30.77)
<b>Tos**</b>	27 (41.54)

<b>Fiebre**</b>	20 (30.77)
<b>Disnea**</b>	17 (26.15)
<b>Mialgias**</b>	9 (13.85)
<b>Anosmia/Disgeusia**</b>	8 (12.31)
<b>Odinofagia**</b>	8 (12.31)
<b>Astenia/Adinamia**</b>	7 (10.77)
<b>Artralgias**</b>	7 (10.77)
<b>Cefalea**</b>	7 (10.77)
<b>Rinorrea**</b>	4 (6.15)
<b>Emesis**</b>	3 (4.62)
<b>Diarrea**</b>	1 (1.54)
<b>Convulsiones**</b>	1 (1.54)
<b>Pérdida del estado de alerta**</b>	1 (1.54)
<b>**Frecuencia absoluta (frecuencia relativa)</b>	

<b>Tabla 9. Evolución</b>	
<b>n (%)</b>	65 (100)
<b>Días de estancia intrahospitalaria*</b>	10.5 ± 15.11
<b>Estancia en UCI**</b>	15 (23.08)
<b>Días de estancia en UCI*</b>	4.38 ± 11.13
<b>Muerte intrahospitalaria*</b>	6 (9.23)
<b>Causa de muerte**</b>	
<b>Neumonía Atípica</b>	4 (6.15)
<b>Choque séptico</b>	2 (3.07)
<b>*Media ± Desviación estándar (SD)</b>	
<b>**Frecuencia absoluta (frecuencia relativa)</b>	
<b>UCI: Unidad de cuidados intensivos</b>	



**Tabla 10. CORRELACIÓN ENTRE ENFERMEDAD CRÓNICO DEGENERATIVA Y ESTATUS DE LAS PACIENTES.**

<b>ENFERMEDAD CRÓNICO DEGENERATIVA</b>	<b>NÚMERO DE PACIENTES</b> <i>(total de paciente con PCR positiva SARS COV2=65)</i>	<b>NÚMERO DE PACIENTES FALLECIDAS</b> <i>(n=6)</i>	<b>ÍNDICE DE CORRELACIÓN DE PEARSON</b> <i>(independiente de otras comorbilidades)</i>
<b>DIABETES MELLITUS</b>	12 (18%)	4 (67%)	-0.472
<b>HIPERTENSIÓN ARTERIAL</b>	16 (25%)	3 (50%)	0.665
<b>OBESIDAD</b>	30 (46%)	3 (50%)	0.115
<b>SIN ENFERMEDADES CRÓNICO DEGENERATIVAS</b>	19 (29%)	0 (0%)	NA

NA: no aplica

**TABLA 11. CORRELACIÓN ENTRE PACIENTE CON DIABETES E HIPERTENSION ARTERIAL ENFERMAS DE COVID19**

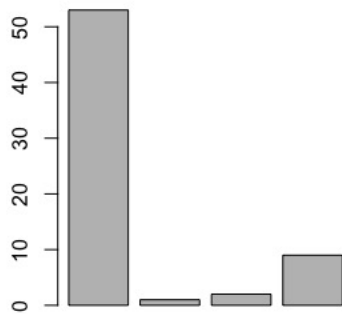
	DM	HAS	ESTATUS DE LA PACIENTE
<b>DM</b>	1	-0.147	-0.612
<b>HAS</b>	-0.147	1	0.8427
<b>ESTATUS DE LA PACIENTE</b>	-0.612	0.8427	1

DM: DIABETES MELLITUS  
HAS: HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA

**TABLA 12. CORRELACIÓN ENTRE PACIENTE CON DIABETES, HIPERTENSION ARTERIAL Y OBESIDAD Y COVID19.**

	DM	HAS	OBESIDAD	ESTATUS DE LA PACIENTE
<b>DM</b>	1	NA	NA	NA
<b>HAS</b>	NA	1	-0.502	0.962
<b>OBESIDAD</b>	NA	-0.502	1	-0.522

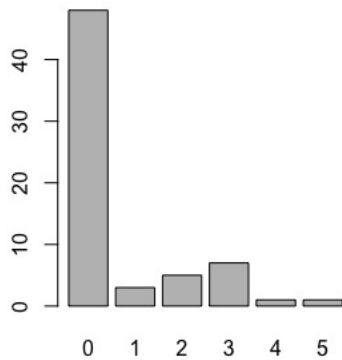
<b>ESTATUS DE LA PACIENTE</b>	NA	0.962	-0.522	1
<b>DM: DIABETES MELLITUS</b> <b>HAS: HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA</b> <b>NA: NO APLICA</b>				



**GRÁFICA 2.**

**DIABETES MELLITUS**

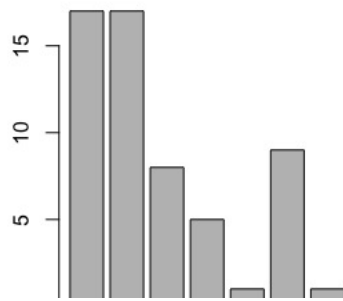
Hubo 12 pacientes con diabetes de las cuales 1 presentó DM1, 2 presentaron DM2 y 9 tuvieron DM gestacional



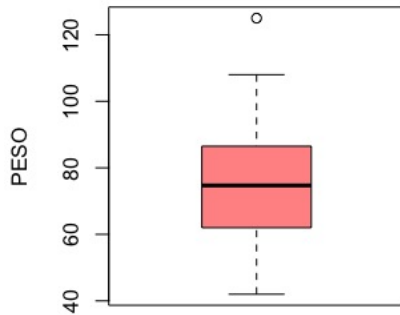
**GRÁFICA 3.**

**HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA**

Hubo 17 paciente con HAS de las cuales 3 tenían HAS crónica, 5 HAS gestacional, 7 preeclampsia, 1 eclampsia y 1 Síndrome de HELLP.



**Gráfico de caja de PESO**



**GRÁFICA 4.**

**OBESIDAD**

Hubo 31 pacientes con obesidad, 17 con Obesidad grado 1, 8 con Obesidad grado 2, 5 con Obesidad grado 3 y 1 con Obesidad mórbida; 17 con sobrepeso, 9 con peso normal y 1 con bajo peso.

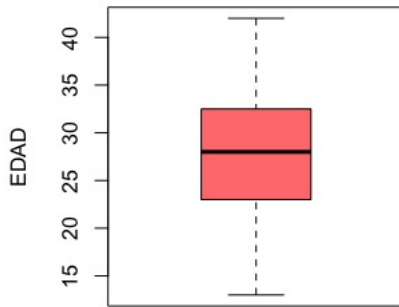
**GRÁFICA 5.**

Como se observa en la tabla y en el gráfico de caja, el peso tiene una media de 75.01 kg y una mediana de 74.7kg, el peso mínimo fue de 42 kg y el máximo de 125kg. El peso en el que se encuentran el 25% de las pacientes es de 62kg y el peso en el que se encuentran el 75% es de 86.5; teniendo un faltante de información en 8 pacientes.

**Tabla 13. Estadística descriptiva de Peso.**

Valor Mínimo (kg)	Percentil 1	Mediana (kg)	Media (kg)	Percentil 3	Valor máximo (kg)	Pacientes sin información
42	62	74.7	75.01	86.5	125	8

**Gráfico de caja de EDAD**



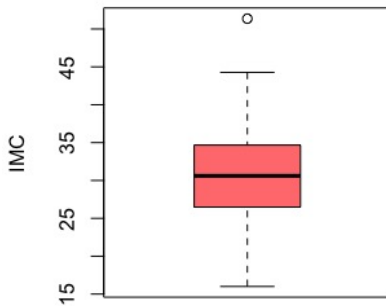
**GRÁFICA 6**

Como se observa en la tabla y en el gráfico de caja, la edad tiene una media y una mediana de 28 años, la edad mínima fue de 13 años y la máxima de 42 años. La edad en la que se encuentran el 25% de las pacientes es de 23 años y en la que se encuentran el 75% es de 32 años.

**Tabla 14. Estadística descriptiva de Edad.**

<i>Valor Mínimo (años)</i>	<i>Percentil 1</i>	<i>Mediana (años)</i>	<i>Media (años)</i>	<i>Percentil 3</i>	<i>Valor máximo (años)</i>
<b>13</b>	<b>23</b>	<b>28</b>	<b>28.03</b>	<b>32.5</b>	<b>42</b>

**Gráfico de caja de IMC**



**GRÁFICA 7**

El IMC tiene una media de 30.7 y una mediana de 30.6, el IMC mínimo fue de 16 y el máximo de 51.36. El IMC en el que se encuentran el 25% de las pacientes es de 26.49 y en el que se encuentran el 75% es de 34.64. Se tiene un faltante de información en 9 pacientes.

**Tabla 15. Estadística descriptiva de IMC.**

<i>Valor Mínimo</i>	<i>Percentil 1</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>Percentil 3</i>	<i>Valor máximo</i>	<i>No aplica</i>
<b>16</b>	<b>26.49</b>	<b>30.61</b>	<b>30.7</b>	<b>34.64</b>	<b>51.36</b>	<b>el9</b>

## **XI. ANALISIS DE RESULTADOS**

De las 65 pacientes estudiadas presentaron una media de edad de  $28.15 \pm 6.7$ , con una edad gestacional de  $32.81 \pm 10.45$  semanas; un IMC promedio de  $30.69 \pm 6.83$ , con obesidad en el 47% de las pacientes; las enfermedades hipertensivas se observaron en el 24.6% del total de las pacientes (Tabla 6), sin embargo, el 82% de estas se trató de enfermedades hipertensivas del embarazo; diabetes se observó en el 18%, 9 de ellas de tipo gestacional.

Al momento del ingreso hospitalario presentaron sintomatología diversa, entre los signos y síntomas más prevalentes se encontraron fiebre en el 41%, tos en el 30% y disnea en el 26%. Alrededor de 30% se presentaron asintomáticas (Tabla 8). La saturación media de oxígeno al ingreso fue de  $94.47 \pm 4.87$ , con características de normotensión, niveles normales de glucosa y con una media de  $5.63 \pm 1.52\%$  de HbA<sub>1c</sub> (Tabla 7). En promedio la estancia intrahospitalaria fue de  $10.5 \pm 15.11$  días; El 23% de las pacientes requirió tratamiento especializado por la unidad de cuidados intensivos (UCI) con una estancia promedio de  $4.38 \pm 11.13$ . Seis de las pacientes (9.23%) fallecieron a consecuencia de la enfermedad, 4 (6.15%) de ellas por complicaciones de la neumonía atípica y 2 (3.07%) de las pacientes presentaron choque séptico (Tabla 9).

Acorde a la Tabla 10, la enfermedad crónica degenerativa que predominó en frecuencia entre las pacientes con COVID19, es la obesidad y guarda una relación positiva, aunque no significativa con el número de pacientes con COVID19 que fallecieron. La hipertensión es la segunda enfermedad crónica más común, con un 25% de las pacientes, presenta una relación positiva con el fallecimiento de las pacientes con COVID19 en un 50%. En la Tabla 11 se observa la correlación aún mayor entre las pacientes con hipertensión y su estatus final de viva o fallecida, cuando se agrega concomitantemente la diabetes. Al realizar el análisis estadístico de las pacientes con las tres comorbilidades, aumenta la relación positiva entre las pacientes con hipertensión y su estatus final corroborando los resultados anteriores (Tabla 10).

La mayor tasa de mortalidad se encuentra entre las pacientes con diabetes mellitus (333/1000 habitantes), lo que difiere con la falta de relación entre el número de muertes y las pacientes con COVID19 más diabetes, esto puede deberse a la cantidad de pacientes incluidas en el estudio y a la influencia que tienen otras enfermedades concomitantes; por otro lado la mayor tasa de morbilidad (484/1000 habitantes) se encuentra entre las pacientes con obesidad más COVID19 aunque en el análisis estadístico no se observó significancia estadística en asociación a la muerte por COVID19. Finalmente se observa que las pacientes con hipertensión tienen una tasa de mortalidad y morbilidad media, pero estas si tienen una relación positiva con el desenlace de las pacientes con SARS-COV2 (Tabla 12). Al realizar la correlación de Mann-Whitney Wilcoxon no se encontró relación estadísticamente significativa entre la tasa de

mortalidad y la tasa morbilidad en pacientes embarazadas con SARSCOV2 y enfermedades crónico degenerativas (Tabla 12).

## **XII. DISCUSIÓN:**

Este estudio se llevó a cabo en el Hospital General Dr. Enrique Cabrera, centro especializado para atención de pacientes con infección por SARS CoV 2 durante la contingencia sanitaria, donde se realizó una búsqueda retrospectiva en un periodo de 1 año en pacientes embarazadas con infección por COVID 19 sanas y con enfermedades crónico degenerativas que acudieron a valoración médica, encontrando un total de 65 pacientes.

Este estudio es importante ya que apoya información acerca de la prevalencia de la infección por COVID 19 durante la gestación, y el impacto de las enfermedades crónico degenerativas en comparación con las pacientes sanas.

Existen datos internacionales en los cuales se ha corroborado que las enfermedades crónicas especialmente la obesidad e hipertensión arterial sistémica generan un impacto negativo sobre la morbilidad y mortalidad en pacientes embarazadas, sin embargo, en nuestro país existen pocos estudios que permitan corroborarlo.

Cabe mencionar: que se encontró a la obesidad como la principal enfermedad crónico degenerativa del estudio, con un total de 30 pacientes, representado el 46% de la población y guarda una relación positiva, aunque no significativa con el número de pacientes con COVID19 que fallecieron.

Durante el estudio se encontró un grupo extra en pacientes con sobrepeso con un total de 17 pacientes, representado el 11% de las embarazadas con COVID 19, debido a que no cumple criterio operacional de enfermedad crónica, pero tampoco para paciente sano; se decidió incluir en el grupo de sanos para no modificar la estadística de la obesidad y su consecuente impacto en la morbilidad y mortalidad.

En el estudio actual debido a la falta de datos, y a la cantidad de pacientes incluidas, cuya muestra no fue representativa, no genera una relevancia estadística significativa para evaluar el impacto de la morbilidad y mortalidad de las enfermedades crónico degenerativas en embarazadas con infección por COVID 19, de manera que para estudios posteriores sería importante incluir un grupo de pacientes con enfermedades crónico degenerativas embarazadas sin infección por COVID 19, para comparar el impacto que genera en la morbilidad y mortalidad materna con aquellas que cursan infección por COVID 19 y embarazo.

**CONCLUSIONES:**

Debido a la falta de datos; como el número de muertes en pacientes sin SARSCOV2 con alguna de las enfermedades crónico degenerativas, a la cantidad de pacientes incluidas (muestra no representativa), a la falta de información sobre algunas pacientes y su consecuente eliminación, se concluye que para obtener datos con mayor significancia estadística para valorar la morbilidad y mortalidad materna es necesario aumentar el número de pacientes tanto sanas como con comorbilidades (Hipertensión arterial sistémica, Diabetes Mellitus y Obesidad), ya que de acuerdo a lo valorado en el presente estudio, al realizar la correlación de Mann-Whitney Wilconson no se encontró relación estadísticamente significativa entre la tasa de mortalidad y la tasa morbilidad en pacientes embarazadas con SARSCOV2 y enfermedades crónico degenerativas.

### XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019) [internet] 16-24 febrero 2020.
2. COVID-19 y sus repercusiones en la práctica ginecoobstétrica. *Ginecol Obstet Mex.* 2020;88:1-12.
3. Infección por coronavirus (COVID-19) en el embarazo Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy Edgar Iván Ortiz1 , Enrique Herrera2 , Alejandro De La Torre, 2020 Universidad del Valle. COLOMBIA.
4. Arbazua Campos F, COVID-19 y Embarazo. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2020; 85(2): 110 – 114
5. Lineamiento para la prevención y mitigación de COVID 19 en la atención del embarazo, puerperio y de la persona recién nacida. Gobierno de la Ciudad de México. Versión 2:20 Julio 2020.
6. Avila D, Cardona A, Garrido J. COVID -19 Obstetricia y Perinatología 1° Edición. Guayaquil, Ecuador. Ecosalud S. A. 2020.
7. Gobierno de México Síntesis y actualización de evidencia: guía de referencia. Abordaje de COVID 19 en el embarazo y puerperio. Acciones clave para el manejo oportuno. 7 octubre 2020.
8. Castro P, Matos A, Werner H, Paiva F, Tonni G, Araujo E. Covid-19 and Pregnancy: An Overview. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2020; 42 (7): 420-426.
9. Diriba K, Awulachew E. 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* (2020) 25:39 <https://doi.org/10.1186/s40001-020-00439-w>
10. Gobierno de México Síntesis y actualización de evidencia: guía de referencia. Abordaje de COVID 19 en el embarazo y puerperio. Acciones clave para el manejo oportuno. 7 octubre 2020.
11. López-Pérez G, Ramírez-Sandoval M, Torres-Altamirano M. Fisiopatología del daño multiorgánico en la infección por SARS-CoV-2. *Acta Pediatr Mex.* 2020;41(Supl 1):S27-S41.
12. Díaz-Castrillon F, Toro-Montoya A. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. Editora Médica Colombiana S.A., Volumen 24, Número 3, 2020
13. Torri D Clifon R, Hughes B, Sandoval B, Saade G, Grobman W, Manuck T, Miodownik M, Soules A, Clark K, Gyamfi-Bannerman C, Mendez-Figueroa H, Selden H, Rouse D, Tiata A, Macones G. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *OBSTETRICS & GYNECOLOGY.* VOL. 00, NO. 00, MONTH 2021.



14. Geng Li, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020; 92:424-32. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>.
15. Xu Z, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 :420-22. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-)
16. Mali SN, et al. The rise of new coronavirus infection (COVID-19): A recent update and potential therapeutic candidates. *EJMO.* 2020; 4 (1):35-41.
17. Wu D, et al. 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>
18. Geng Li, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020; 92:424-32. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>.
19. Drew W, Wilson DV, Sapey E. Inflammation and neutrophil immunosenescence in health and disease: Targeted treatments to improve clinical outcomes in the elderly. *Exp Gerontol.* 2018;105:70-7. [doi.org/10.1016/j.exger.2017.12.020](https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.12.020).
20. Sethuraman, N., Jeremiah, S. S. & Ryo, A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2019, 2019–2021 (2020).
21. Buckingham, L. *Molecular Diagnosis - Fundamentals, Methods and Clinical Applications.* (F.A. Davis Company, 2019).
22. Yu, L. et al. Rapid Detection of COVID-19 Coronavirus Using a Reverse Transcriptional Loop-Mediated Isothermal Amplification (RT-LAMP) Diagnostic Platform. *Clin. Chem.* (2020) [doi:10.1093/clinchem/hvaa102](https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa102).
23. Kontou, P. I., Braliou, G. G., Dimou, N. L., Nikolopoulos, G. & Bagos, P. G. Antibody Tests in Detecting SARS-CoV-2 Infection: A Meta-Analysis. *Diagnostics* 10, 319 (2020).
24. Serological testing for SARS-CoV-2 antibodies |American Medical Association. <https://www.ama-assn.org/delivering-care/public-health/serological-testing-sars-cov-2-antibodies>.
25. Bennett, J. E., Dolin, R. & Blaser, M. J. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (2014). [doi:10.1016/s1473-3099\(10\)70089-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(10)70089-x).
26. Theel, E. S. et al. The Role of Antibody Testing for SARS-CoV-2: Is There One? *J. Clin. Microbiol.* 1–15 (2020) [doi:10.1128/JCM.00797-20](https://doi.org/10.1128/JCM.00797-20)
27. Kontou, P. I., Braliou, G. G., Dimou, N. L., Nikolopoulos, G. & Bagos, P. G. Antibody Tests in Detecting SARS-CoV-2 Infection: A Meta-Analysis. *Diagnostics* 10, 319 (2020).
28. Serological testing for SARS-CoV-2 antibodies |American Medical Association. <https://www.ama-assn.org/delivering-care/public-health/serological-testing-sars-cov-2-antibodies>.

29. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing | CDC. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>.
30. Li, Z. et al. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS- CoV-2 Infection Diagnosis. *J. Med. Virol.* jmv.25727 (2020) doi:10.1002/jmv.25727.
31. Zainol Rashid, Z., Othman, S. N., Abdul Samat, M. N., Ali, U. K. & Wong, K. K. Diagnostic performance of COVID-19 serology assays. *Malays. J. Pathol.* (2020)42, 13–21
32. Liu, Y. et al. Diagnostic Indexes of a Rapid IgG/IgM Combined Antibody Test for SARS-CoV-2. medRxiv 2020.03.26.20044883 (2020) doi:10.1101/2020.03.26.20044883.
33. Whitman, J. D. et al. Test performance evaluation of SARS-CoV-2 serological assays. medRxiv 2020.04.25.20074856 (2020) doi:10.1101/2020.04.25.20074856.
34. Kontou, P. I., Braliou, G. G., Dimou, N. L., Nikolopoulos, G. & Bagos, P. G. Antibody tests in detecting SARS- CoV-2 infection: a meta-analysis. medRxiv 2020.04.22.20074914 (2020) doi:10.1101/2020.04.22.20074914.
35. Zhao, J. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin. Infect. Dis.* 1–22 (2020) doi:10.1093/cid/ciaa344.
36. Carter, L. J. et al. Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis. *ACS Cent. Sci.* 591–605 (2020) doi:10.1021/acscentsci.0c00501.
37. Weitzel, T. et al. Head-to-head comparison of four antigen-based rapid detection tests for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. bioRxiv 2020.05.27.119255 (2020) doi:10.1101/2020.05.27.119255.
38. Dashraath, P. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (2020) doi:10.1016/j.ajog.2020.03.021.
39. Liu, H. et al. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J. Reprod. Immunol.* 139, 103122 (2020).
40. Wang, L. et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition). *Ann. Transl. Med.* (2020) doi:10.21037/atm.2020.02.20.
41. Aghaeepour N, Ganio E.A, Mcilwain D, Tsai A. S, Tingle M, Van Gassen et al. An immune clock of human pregnancy. *Science immunology* 2017;
42. Sutton D, Fuchs K, D’Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N Engl J Med.* 2020; 382(22):2163-2164. Ministerio de Sanidad España. Documento técnico:

- Manejo en atención primaria y domiciliario del COVID-19. Versión del 4 de junio de 2020. Ministerio de Sanidad Gobierno de España.
43. Ministerio de Sanidad España. Documento técnico: Manejo en atención primaria y domiciliario del COVID-19. Versión del 4 de junio de 2020. Ministerio de Sanidad Gobierno de España.
  44. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick H, Pius R, Norman L, et al. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. medRxiv 2020:2020.04.23.20076042. doi: 10.1101/2020.04.23.20076042
  45. Recomendaciones sobre profilaxis de enfermedad tromboembólica (ETV) en el embarazo y puerperio durante la pandemia COVID-19 de la Sociedad Española de Trombosis y Hematología. Versión 15 Abril 2020.
  46. Madinger NE, Greenspoon JS, Ellrodt AG. Pneumonia during pregnancy: has modern technology improved maternal and fetal outcomes? *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161: 657-662.
  47. WHO (World Health Organization). Telemedicine. Opportunities and developments in member states. Report on the second global survey on eHealth. Global Observatory for eHealth series. Volume 2. ISBN 978 92 4 156414 4 ISSN 2220-5462© World Health Organization 2010 [consultado 8 Jul 2012]. Disponible en: [http://www.who.int/goe/publications/goe\\_telemedicine\\_2010.pdf](http://www.who.int/goe/publications/goe_telemedicine_2010.pdf)
  48. Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S., & Steinmann, E. (2020). Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection.* doi:10.1016/j.jhin.2020.01.022
  49. Protocolo: Coronavirus (Covid-19) Y Gestación. Hospital Clínic Hospital Sant Joan De Déu- Universitat De Barcelona 2020.
  50. Herrera M, Arenas J, Rebolledo M, Baron J, De León J, Yomayusa N. et al. Guías y flujograma de manejo: COVID 19 y Embarazo de la FIMMF. Fundación internacional de Medicina Materno Fetal [Internet]. 2020 [consultado 20 de abril de 2020]; 1-27. Disponible en: <https://www.flasog.org/static/COVID-19/FIMMF.pdf>.
  51. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infect Dis* [Internet]; 2020 [consultado 20 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30086-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30086-4/fulltext).
  52. Gobierno de la Ciudad de México.2020, Informe de notificación semanal de muerte materna, [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/604103/MMAT\\_2020\\_S E53.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/604103/MMAT_2020_S E53.pdf)

53. Organización Panamericana de la Salud ,2021, Salud materna. :[https://www.paho.org/mex/index.php?option=com\\_content&view=article&id=341:salud-materna&Itemid=387](https://www.paho.org/mex/index.php?option=com_content&view=article&id=341:salud-materna&Itemid=387)
54. Wagner-Grau P, Fisiopatología de la hipertensión arterial. An Fac med. 2010;71(4):225-9
55. Bellido V, Pérez A, Consequences of COVID-19 on people with diabetes, Barcelona, España, Endocrinolog, Diabetes, Nutric. Vol. 67. Núm. 6. páginas 355-356 (Junio - Julio 2020))
56. RicoFontalvo J, Daza-Arnedo R , Pájaro N, LealMartínez V, AbuabaraFranco E, Saenz-López J, Tatis-Villamizar K, Uparella-Gulfo I. Obesity and COVID 19. iMedPub Journals Vol. 16 No. 4:3, 2020. doi: 10.3823/1443
57. ICNARC (2020) Report on covid19 in critical care.
58. Jeyabalan A, Jacob L. Hipertensión crónica en el embarazo: manejo y resultado, UpToDate. 09 Diciembre 2020. [https://www.uptodatecom.pbidi.unam.mx:2443/contents/image?imageKey=OBGYN%2F127248&topicKey=OBGYN%2F116432&search=clasificacion%20cuadros%20hipertensivos%20en%20la%20gestacion&rank=8~150&source=see\\_link](https://www.uptodatecom.pbidi.unam.mx:2443/contents/image?imageKey=OBGYN%2F127248&topicKey=OBGYN%2F116432&search=clasificacion%20cuadros%20hipertensivos%20en%20la%20gestacion&rank=8~150&source=see_link)
59. Dietz W, Santos C (2020) Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. Obesity 28: 1005.
60. Luzi L, Radaelli M (2020) Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. Acta Diabetol 57: 759-764.
61. Vincenzo Berghella, MD  
Brenna L, MD COVID-19: Problemas relacionados con el embarazo y atención prenatal. UpToDate. Agosto 2021. [https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/covid-19-pregnancy-issues-and-antenatal-care?search=embarazadas%20hipertensas%20con%20covid&source=search\\_result&selectedTitle=8~150&usage\\_type=default&display\\_rank=8](https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/covid-19-pregnancy-issues-and-antenatal-care?search=embarazadas%20hipertensas%20con%20covid&source=search_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=8)