



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
"DR EDUARDO LICEAGA"

**CONCENTRACIONES DE SFLT-1 Y PIGF EN EMBARAZADAS
SEGÚN EL GRADO DE SEVERIDAD POR INFECCIÓN POR
SARS COV-2**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL

P R E S E N T A:

DRA OLGA MIRYAM CASTILLO RAMÍREZ

Facultad de Medicina



Dr. EDUARDO LICEAGA

ASESOR DE TESIS
DR. ALBERTO OLIVARES HUERTA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
MEDICINA MATERNO FETAL

(CIUDAD DE MÉXICO, 2021)



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes

Of. No. DECS/JPO-913-2021

Ciudad de México a 30 de agosto del 2021

Dra. Olga Miryam Castillo Ramirez
Servicio de Gineco Obstetricia
PRESENTE

Hacemos de su conocimiento que con esta fecha el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes dictaminó la última versión de su Protocolo Títulado: "**Concentraciones de sFlit-1 y PIGF en embarazadas según el grado de severidad por infección por SARS CoV-2**", (529-312/21) como:

APROBADO (con cambios sugeridos)

En caso de que su protocolo tenga el dictamen de aprobado cuenta con el siguiente número de registro:

DECS/JPO-CT-913-2021

En el caso de que su protocolo tenga dictamen de **CONDICIONADO A CORRECCIONES**, este **NO** cuenta con número de registro y debe realizar las correcciones que se enlistan en los puntos que integran la tabla adjunta a este documento para su consideración y en su caso, aprobación definitiva y asignación de número de registro. Si su protocolo tiene dictamen de **RECHAZADO**, este ya no podrá ser evaluado por este comité y no se le asignará ningún número de registro.

Debera entregar la respuesta a las **CORRECCIONES** en un tiempo de 15 a 30 días via correo electrónico a partir de la fecha de este oficio. Cabe mencionar que de no entregarse como se indica, no será revisado por el **Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes** y su protocolo será cancelado.

Si su protocolo tiene dictamen de **APROBADO**, haga caso omiso de las indicaciones anteriores, ya que el mismo cuenta con número de registro. Así mismo deberá entregar por escrito el avance del protocolo cada 3 meses a partir de la fecha en que fue aprobado y hasta obtener resultado de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, de la Secretaría de Salud. *De no presentar los avances o resultados del proyecto, la Dirección de Educación y Capacitación en Salud se reserva el derecho de cancelar el registro del protocolo hasta la entrega de los mismos*

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo

ATENTAMENTE


Dra. Rocio Natalia Gómez López

Jefe de Posgrado
Presidenta del Comité

Ccp. Abuse
ccgr

DATOS DE LOS INVESTIGADORES

Dr. Alberto Olivares Huerta

Asesor de tesis

Médico Especialista en Ginecología Y Obstetricia

Médico Especialista en Medicina Materno Fetal

Médico Adscrito al servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital General de México

Teléfono: 5560708113

Correo electrónico: mmf.aolivares@gmail.com

Dra. Olga Miryam Castillo Ramírez

Investigador principal

Residente de segundo año de Medicina Materno Fetal del Hospital General de México

Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia

Teléfono: 7711543433

Correo electrónico: mirol_17@hotmail.com



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

DR. EDUARDO LICEAGA

Dra. Olga Miryam Castillo Ramírez

Investigador principal

Residente de segundo año de Medicina Materno Fetal del Hospital General de México

Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia

Teléfono: 771 1543433

Correo electrónico: dra.ovandotm@gmail.com

Dr. Alberto Olivares Huerta:

Tutor de tesis

Médico Especialista en Ginecología Y Obstetricia,

Médico Especialista en Medicina Materno Fetal

Médico Ascrito al servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital General de México

Telefono: 5560708113

Correo: mmf.aolivares@gmail.com

Dr. Fausto Moises Coronel Cruz:

Asesor de tesis

Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia

Médico Especialista en Medicina Materno Fetal

Jefe de la Unidad 112. Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México

Telefono: 55 27 56 25 63

Correo: coronel1019@hotmail.com

DR. LINO EDUARDO CARDIEL MARMOLEJO

Jefe y Coordinador de Investigación de la
Unidad 112

DR. FAUSTO MOISES CORONEL CRUZ

Jefe de Ginecología y Obstetricia

GINECO-OBSTERICIA
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Cauhtémoc 06720

T +52 (55) 5004 3813
Con +52 (55) 2789 2000
Ext 1080



INDICE

Agradecimientos	6
1. Resumen Estructurado	7
Antecedentes.....	7
Objetivos.....	7
Justificación.....	7
Metodología.....	7
Resultados.....	7
1. 1 Introducción	8
2.- Antecedentes y Marco De Referencia.	9
3.- Planteamiento Del Problema	13
4.- Justificación	13
5.- Hipótesis	13
6.- Objetivos	14
6.1 Objetivo General	14
6.2 Objetivos Específicos	14
7.- Metodología	14
7.1 Tipo y diseño de Estudio	14
7.2 Población	14
7.3 Tamaño de la muestra	15
7.4 Criterios de Inclusión, exclusión y eliminación	15
7.5 Definición de las variables	16
7.6 Procedimiento	22
7.7 Análisis Estadístico	22
8.- Aspectos Éticos y de Bioseguridad	23
8.1 Relevancia y Expectativas	23
9.- Recursos Disponibles (Humanos, Materiales Y Financieros)	24
10.- Recursos Necesarios	25
11.- Resultados	22
12.- Discusión	34
13.- Conclusiones	36
14.- Referencias Bibliográficas	37

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primeramente a Dios por darme fortaleza, sabiduría y salud para la realización de este trabajo y la culminación de mi subespecialidad.

A mis padres, hermanas y demás familia porque con sus oraciones, consejos y palabras de aliento hicieron de mí una mejor persona y de una u otra forma me acompañan en todos mis sueños y metas.

A mi novio por su compañía, apoyo y colaboración incondicional durante mi preparación profesional.

Al Doctor Alberto Olivares Huerta por la confianza depositada en mí y toda la colaboración para este proyecto.

Finalmente mi más grande y sincero agradecimiento al Hospital General de México y a los médicos adscritos al mismo, quienes con la enseñanza de sus valiosos conocimientos hicieron que pudiera crecer día a día como profesional; gracias a cada uno de ustedes por su paciencia, dedicación, apoyo y amistad. Culmino con una gran satisfacción y segura de haber estado en el mejor de los hospitales del país.

Concentraciones de sFlt-1 y PIGF en embarazadas según el grado de severidad por infección por SARS CoV-2

1.- RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: El embarazo no aumenta el riesgo de infección por SARS-CoV-2, pero dados los cambios del embarazo tiene consideraciones especiales en el curso clínico de la enfermedad. Incrementa el riesgo de aborto, ruptura de membranas, parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino, asfixia y muerte fetal, los cuales tienen como parte del sustento fisiopatológico la hipoxemia sostenida.

La hipoxemia origina un desequilibrio del balance entre sFlt-1 y PIGF. El aumento de sFlt-1 incrementa el tono vascular secundario a la disminución en la producción de óxido nítrico; mientras que la disminución de PIGF ocasiona una inadecuada proliferación, migración y supervivencia de las células endoteliales vasculares. Ambos efectos combinados perpetúan la hipoxemia incrementando el daño en la vellosidad corial.

El presente estudio tiene como objetivo conocer el comportamiento de sFlt-1 y PIGF en embarazadas con infección por SARS CoV-2 dependiendo del grado de severidad de la enfermedad. La hipótesis de trabajo es que existe diferencia en las concentraciones de sFlt-1 y PIGF en embarazadas según el grado de severidad de la infección por SARS-CoV-2.

Materiales y Métodos: Se realizará un estudio retrospectivo, transversal y analítico de las concentraciones de sFlt-1 y PIGF de pacientes con infección por SARS-CoV-2 categorizados según la gravedad de la enfermedad, que ingresan por urgencias de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" del 1o de marzo de 2020 a 30 de marzo de 2021.

Resultados: No existe diferencia estadísticamente significativa en las concentraciones de sFlt-1 y PIGF en embarazadas con infección por SARS-CoV-2 entre los diferentes grados de severidad de esta enfermedad.

Palabras clave: SARS-CoV-2, coronavirus, embarazo, sFlt-1, PIGF.

INTRODUCCIÓN

La infección por SARS-CoV-2 es una de las principales causas de muerte en todo el mundo.

Diferentes estudios han demostrado que las mujeres embarazadas con COVID-19 tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades graves, como neumonía (relativa riesgo [RR]: 1,97; IC del 95%: 1,82-2,13) y muerte (RR: 1,68; IC del 95%: 1,36-2,08), que las mujeres no embarazadas en edad reproductiva ¹.

Ahora se sabe que el sistema renina-angiotensina (RAS) desempeña un papel esencial en la patogenia de COVID-19. Por lo general, la renina escinde el angiotensinógeno en angiotensina-I (ANG-I), ANG-I se convierte en angiotensina-II (ANG-II) por la Enzima Convertidora de Angiotensina-1 (ACE-1), y ANG-II se transforma en ANG 1-7 por la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2), que regula el sistema cardiovascular y función renal ². En los tejidos diana (células epiteliales alveolares, células epiteliales intestinales, y células endoteliales), la proteína pico (S) del SARS-CoV-2 se une a ACE-2, lo que provoca una reducción del receptor ACE-2 en la membrana, lo que puede alterar el equilibrio de ANG-II ³.

La hipoxemia origina un desequilibrio del balance entre sFlt-1 y PlGF. En el caso de sFlt-1, se ha observado un aumento en su liberación similar a lo reportado en preeclampsia, originando los signos cardinales de hipertensión, proteinuria y daño a diferentes órganos (pulmón, riñón, hígado, médula ósea y SNC) por vasoconstricción ¹⁷

En pacientes con COVID-19, hay una regulación positiva de sFlt-1, lo que sugiere que esta proteína podría desempeñar un papel en la disfunción endotelial sistémica asociada a COVID-19.

Presumimos que el componente primario de disfunción endotelial caracterizado por un desequilibrio entre las concentraciones de los factores angiogénicos sFlt-1 y PlGF está relacionado con el grado de hipoxemia originado por la infección por SARS COV2. Por lo tanto, este estudio tiene como objetivo demostrar la asociación entre las concentraciones séricas de los componentes sFlt-1 y PlGF y su relación en los diferentes estadios de la enfermedad por COVID.

2.- ANTECEDENTES Y MARCO DE REFERENCIA.

El primer reporte de enfermedad por Coronavirus (COVID-19) se notificó por primera vez el 31 de diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China¹. El virus SARS CoV-2 es el séptimo miembro de la familia *Coronaviridae* que infecta al humano, aislándose en el epitelio respiratorio². El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró como pandemia el brote de COVID-19 por la cantidad de casos y países involucrados³.

El síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en embarazadas y recién nacidos, impacta en el cumplimiento de los objetivos del desarrollo sostenible propuestos por la Organización de las Naciones Unidas (ONU), principalmente en el rubro de salud y bienestar, así como en la mortalidad materna e infantil ⁴.

El período de incubación de COVID-19 es generalmente dentro de los 14 días siguientes a la exposición, la mayoría de los casos se producen aproximadamente cuatro a cinco días después de la exposición.

Entre los pacientes con COVID-19 sintomático, la tos, las mialgias y el dolor de cabeza son los síntomas informados con mayor frecuencia. También se describen bien otras características, como diarrea, dolor de garganta y anomalías en el olfato o el gusto. La neumonía es la manifestación grave más frecuente de infección, caracterizada principalmente por fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales en las imágenes de tórax. Aunque algunas características clínicas (en particular, los trastornos del olfato o del gusto) son más frecuentes con COVID-19 que con otras infecciones respiratorias virales, no existen síntomas o signos específicos que puedan distinguir de forma fiable el COVID-19. ⁵

Actualmente, la gravedad de la paciente con COVID 19 pone especial interés en el estado ventilatorio y hemodinámico. Se clasifica en 5 estadios: las pacientes asintomáticas se caracterizan por una prueba positiva, sin síntomas. Las pacientes sintomáticas a su vez, se clasifican en leve, moderada, grave y crítica. La primera se caracteriza por fiebre, tos, mialgias o anosmia, sin disnea ni datos radiográficos anormales. El estadio moderado presenta disnea, neumonía, alteración gasométrica, fiebre refractaria (>39 grados que no mejora con paracetamol) y SatO₂ ≥93%, sin oxígeno. Los casos graves se caracterizan por >30 respiraciones por minuto, SatO₂ <93%, PaFi <300 y 50% de afectación pulmonar en estudios de imagen. El estadio crítico se presenta con insuficiencia o disfunción multiorgánica, choque e insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica o cánula nasal de alto flujo¹⁰.

La enfermedad afecta directamente a nivel pulmonar dada la forma de transmisión. Actualmente se sabe que infecta los tejidos utilizando el receptor ACE2, presente en diversos órganos, incluida la placenta, y específicamente localizado en células estromales y perivasculares de la decidua, vasos placentarios y citotrofoblasto⁵. Parte del mecanismo de daño se debe al proceso inflamatorio conocido como inmunotrombosis que ocasiona infiltración / activación de macrófagos, y depósito de fibrina, lo que ocasiona daño tisular en diferentes órganos y placenta⁶.

Los hallazgos histopatológicos de placenta revelan microtrombosis, infartos y remodelado de las paredes vasculares en las vellosidades coriónicas y decidua, lo que origina una mala perfusión fetal y materna⁷.

La infección por COVID-19 en el embarazo se asocia con aborto, ruptura de membranas, parto pretérmino, restricción del crecimiento, asfixia y muerte fetal⁸. En el neonato se ha demostrado una transmisión vertical, por lo que recobra mayor importancia⁹.

Los biomarcadores que han demostrado mal pronóstico son la deshidrogenasa láctica >245 U/L, CPK >2 DE del límite normal, dímero D >1 mcg/mL, troponina >2 DE del límite superior, ferritina >500 mcg/L, linfocitos <800, Neutrófilos >10000, plaquetas <150,000/mm³ y la presencia de lesión renal aguda¹¹

Rol de la placenta durante la gestación

La placenta facilita la adaptación metabólica materna durante la gestación, permitiendo la absorción de nutrientes, síntesis hormonal, eliminación de desechos metabólicos e intercambio de gases entre la madre y el feto¹².

Posterior a la implantación del blastocisto, el sincitiotrofoblasto extraveloso invade la decidua iniciando la remodelación de las arterias espirales maternas¹³. Esto permite un adecuado suministro de sangre oxigenada y rica en nutrientes a la vellosidad placentaria. Durante esta etapa inicial, el ambiente intrauterino está expuesto a diversos factores de transcripción y de crecimiento que son regulados por la insulina materna, IGF-1, leptina, adiponectina y cortisol¹⁴. La alteración de alguno de estos mecanismos secundario a alguna enfermedad materna puede conducir a disfunción placentaria.

En embarazos complicados con trastornos endócrinos, la placenta presenta

cambios patológicos funcionales y estructurales que se asocian a anomalías vasculares secundarias a la hipoxemia, estrés oxidativo e inflamación¹⁵ Por otra parte, en las enfermedades hipertensivas del embarazo, se observa una disfunción placentaria secundaria a una invasión trofoblástica defectuosa y remodelación vascular insuficiente que resulta en una hipoperfusión placentaria. La hipoxemia sostenida en estas alteraciones, conlleva una liberación desbalanceada de algunos factores angiogénicos hacia la circulación materna, y que además participan en la perpetuación de la inflamación y disfunción endotelial¹⁶.

El SARS-COV-2 ingresa a las células pulmonares utilizando la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que se expresa en las células epiteliales de los pulmones y en el intestino delgado y en las células endoteliales de prácticamente todos los órganos. ACE2 es un regulador clave del sistema renina-angiotensina (RAS) que convierte la angiotensina-II (AngII) en angiotensina 1-7(Ang1-7). La AngII se une a sus receptores tipo 1 y 2 (AT1 y AT2) y ejerce efectos proinflamatorios, oxidativos, vasoconstrictores y profibróticos. Ang1-7, al unirse al receptor Mas (MasR), media los efectos vasodilatadores, antiinflamatorios y antioxidantes.

Los valores elevados de factores de crecimiento vascular (VEGFS) y AngII, debido a la unión del SARS-COV-1 a ACE2 y a su regulación a la baja, aumentan la permeabilidad vascular y la inflamación e impulsan la lesión pulmonar aguda (ALI) 5. AngII también media directamente la activación, perturbación y apoptosis de las células endoteliales.¹⁷

sFlt-1 y PlGF durante la hipoxemia

La hipoxemia origina un desequilibrio del balance entre sFlt-1 y PlGF. En el caso de sFlt-1, se ha observado un aumento en su liberación similar a lo reportado en preeclampsia, originando los signos cardinales de hipertensión, proteinuria y daño a diferentes órganos (pulmón, riñón, hígado, médula ósea y SNC) por vasoconstricción¹⁷. Por otra parte, disminuye el factor de crecimiento placentario (PlGF) causando una inadecuada proliferación, migración y supervivencia de las células endoteliales¹⁸. Ambos efectos combinados perpetúan en ciclo de hipoxia aumentando el daño en la vellosidad corial.

sFlt-1 y PIGF en COVID-19

Actualmente, tomando en consideración ambos factores angiogénicos, el único marcador que ha resultado útil ha sido la relación sFlt-1 / PIGF para poder distinguir los casos de preeclampsia like secundario a COVID-19. Al respecto, Giardini *et al.* demostraron que un cociente >35 es diagnóstico de asociación de preeclampsia y COVID-19 en aquellos casos donde se demuestra hipertensión arterial durante la gestación¹⁹. Por otra parte, Giardini *et al.* evaluaron de forma individual ambos factores angiogénicos en pacientes COVID-19 con y sin neumonía, reportando diferencia significativa únicamente en sFlt-1 (320 ± 45 pg/mL vs 117.2 ± 7.5 pg/mL; $p=0.001$) y en el cociente sFlt-1 / PIGF (14.1 ± 1.4 vs 5.0 ± 0.4 ; $p=0.001$). Al comparar los casos de COVID-19 versus pacientes sanas reportaron diferencia en la concentración de sFlt-1 ($p < 0.001$), PIGF ($p < 0.001$) y la relación sFlt-1 / PIGF ($p=0.001$)²⁰. Dado que es una enfermedad de reciente aparición con diferentes niveles de gravedad y ha sido evaluado de forma escasa en la gestación, es conveniente continuar realizando estudios que pudieran modificar el manejo y ser de utilidad para el pronóstico de esta enfermedad.²¹

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En situaciones de hipoxemia materna, a nivel placentario se alteran las concentraciones de factores angiogénicos como sFlt-1 y PlGF. Sin embargo, se desconoce si este fenómeno ocurre en pacientes con SARS CoV-2 dada la microtrombosis que acontece durante la infección que podría estar relacionada con el grado de hipoxemia dependiente de la severidad de la enfermedad, motivo por el cual se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la diferencia de las concentraciones de sFlt-1 y PlGF en embarazadas según el grado de severidad de la infección por SARS CoV-2 cuando se compara con pacientes sanas.

4.- JUSTIFICACIÓN

Los factores angiogénicos se alteran por la hipoxemia de origen materno, teniendo repercusiones histopatológicas a nivel de la unidad feto-placentaria, lo que ocasiona complicaciones durante la gestación. Cuando la embarazada cursa con una enfermedad previa al embarazo que origine hipoxemia, se ha demostrado una alteración de las concentraciones de ambos factores así como su utilidad como predictores, sin embargo, en la infección por SARS-CoV-2 se desconoce.

En la actualidad no existen estudios que demuestren la presencia de variaciones en la concentración de sFlt-1 y PlGF según el grado de severidad de la infección por SARS-CoV-2 en embarazadas; por lo que se considera importante analizar el comportamiento de ambos factores para comprender mejor la enfermedad durante el embarazo.

5.- HIPÓTESIS

Existe diferencia en las concentraciones de sFlt-1 y PlGF en embarazadas según el grado de severidad de la infección por SARS-CoV-2.

6.- OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Conocer el comportamiento de sFlt-1 y PIGF en embarazadas con infección por SARS CoV-2 dependiendo del grado de severidad de la enfermedad

6.2 Objetivos específicos:

- Analizar los valores de sFlt-1 y PIGF en embarazadas con infección confirmada por SARS CoV-2.
- Comparar las concentraciones de sFlt-1 y PIGF en embarazadas con SARS CoV-2 según el grado de severidad clasificado como leve, moderado, grave y crítico.

7.- METODOLOGIA

7.1 Tipo y diseño de estudio

- Según la finalidad: analítico.
- Según la interferencia del investigador: observacional.
- Según la secuencia temporal: transversal.
- Según el momento de incurrancia de informacion en relacion con el inicio del estudio: retrospectivo.

7.2 Población

Pacientes embarazadas que hayan acudido a valoración al servicio de urgencias de ginecología y obstetricia del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” con infección por SARS COV2 confirmada en el periodo comprendido del 1º de marzo de 2020 al 31 de marzo de 2021.

7.3 Tamaño de la muestra

Se tomó el cálculo de tamaño de muestra para comparación de dos medias independientes según el artículo de Garcia *et al.* [Garcia] la cual se muestra a continuación:

$$n_c = n_e = \frac{2 * S^2}{D^2} * (Z_{\alpha/2} * Z_{\beta})^2$$

Donde s^2 es la varianza o la desviación estándar elevada al cuadrado, D^2 es la diferencia de las medias elevada al cuadrado, $Z_{\alpha/2} = 1.96$ y $Z_{\beta} = 0.84$.

El único artículo científico donde se reportan las concentraciones de ambos factores angiogénicos en pacientes COVID vs sanas es el reportado por Giardini *et al.* [Giardini], por lo que sustituyendo los valores tenemos $n = 2 * (2.6)^2 / (26.4 - 25.7)^2 [1.96 * 0.84]^2$, quedando un número total de pacientes de 75 por grupo.

7.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Los criterios de inclusión son:

Embarazadas con feto único vivo a partir de las 8 semanas de gestación con diagnóstico de infección por SARS CoV-2 confirmadas por PCR.

Los criterios de exclusión son:

Embarazadas con feto único vivo a partir de las 8 semanas de gestación que no cuenten con diagnóstico confirmado de infección por SARS CoV-2.

Los criterios de eliminación son:

Pacientes con feto único vivo a partir de las 8 semanas de gestación con diagnóstico de infección por SARS CoV-2 confirmado que presenten además diagnóstico de alguna inmunodeficiencia y/o preeclampsia (cociente sFlt-1/PIGF >30).

7.5 Definición de las variables

Independientes:

Grado de severidad por infección por SARS CoV-2.

Dependientes:

Concentración de sFlt-1.

Concentración de PIGF.

Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Codificación
Infección por SARS CoV-2	Grados	Cualitativa	Grado de severidad	Leve: síntomas respiratorios altos sin neumonía. Moderado: neumonía leve sin insuficiencia respiratoria aguda ni respuesta inflamatoria Severo: neumonía con insuficiencia respiratoria aguda, inflamación o hipercoagulabilidad

				Crítico: con criterio de intubación y ventilación invasiva, choque o falla multiorgánica
sFlt-1	Concentración en suero materno de forma soluble del factor similar a tirosin quinasa-1	Cuantitativa	pg/mL	Concentración
PIGF	Concentración en suero materno de factor de crecimiento placentario ^(3d)	Cuantitativa continua	Picogramos /mililitro	≥ 100 pg/ml ≥ 12 - ≤ 100 pg/ml ≤ 12 pg/ml
Edad materna	Edad en años cumplida al momento del diagnóstico	Cuantitativa discreta	Años cumplidos	18-25 años 26-30 años 31-35 años 36-40 años >40 años
Edad gestacional	Semanas de gestación transcurridas al momento del diagnóstico de infección	Cuantitativa continua	Número de semanas	16-24 semanas 26-28 semanas 28-32 semanas 32-34 semanas

	por SARS COV2.			34-37 semanas 37-41 semanas
SOFA	Escala de gravedad para la evaluación de pacientes en estado crítico han sido ampliamente utilizadas en las unidades de cuidados intensivos (UCI)	Cuantitativa	Nominal	0 en adelante
Presión arterial sistólica	Presión más elevada ejercida por la onda de sangre expulsada por la sístole ventricular contra la pared arterial	Cuantitativa discreta	Milímetros de mercurio	90-130 mmHg
Presión arterial diastólica	Presión más baja ejercida por la onda de sangre durante la fase de relajación miocárdica.	Cuantitativa discreta	Milímetros de mercurio	60-89 mmHg
Frecuencia respiratoria	Número de respiraciones en un	Cuantitativa	Respiraciones por minuto	12-20 rpm

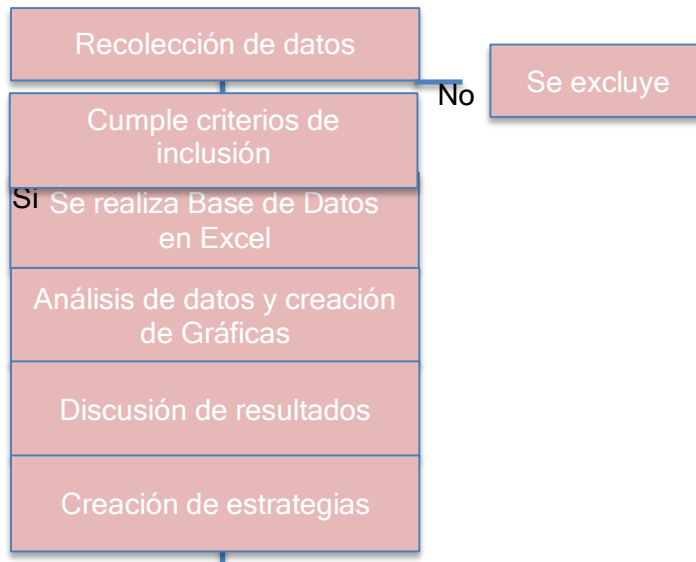
	periodo específico			
Saturación de oxígeno	Porcentaje del oxihemoglobina (hemoglobina del oxígeno) en la sangre	Cuantitativa	%	0-100%
Deshidrogenasa láctica	Enzima oxidorreductas presente en muchos tejidos tales como corazón, hígado, músculo, pulmón, cerebro y eritrocitos. Se libera a la circulación por destrucción tisular.	Cuantitativa	Unidades/Litro	140 – 271 U/L
CPK	La Creatin-Fosfoquinasa es una enzima presente en varios tipos de tejido muscular, su función es la catálisis de fosfocreatina para facilitar que	Cuantitativa	Unidades/Litro	MUJER <= 145

	en el músculo se libere la energía que se requiere para su contracción.			
Dimero d	Producto de degradación de la fibrina, su presencia indica un proceso de fibrinólisis posterior a una trombosis.	Cuantitativa	Microgramos/mililitro	menor de 0.5 microgramos/mililitro
Troponina	Proteína globular presente en el sarcoplasma de las fibras de los músculos estriados	Cuantitativa	Picogramos/mililitro	MUJERES 13.8 - 17.5
Procalcitonina	La procalcitonina, precursor de la calcitonina, ha demostrado ser un biomarcador altamente sensible de ayuda al diagnóstico	Cuantitativa	Nanogramos/mililitro	0.5 ng/mL

	de la sepsis bacteriana.			
Linfocito	Tipo de célula inmunitaria elaborada en la médula ósea; se encuentra en la sangre y el tejido linfático.	Cuantitativa	$\times 10^3/uL$	1 - 3
Neutrofilo	Leucocito que presenta granulaciones citoplasmáticas que son teñidas por colorantes neutros.	Cuantitativa	$\times 10^3/uL$	3-7
Plaquetas	Células de la sangre, pequeñas y sin núcleo, que tienen forma de disco ovalado o redondo e intervienen en la coagulación de la sangre.	Cuantitativa	$\times 10^3/uL$	150-450

7.6 Procedimiento

Recabar de los expedientes clínicos la información de las pacientes que fueron valoradas en el área de urgencias de ginecología y obstetricia con infección por SARS CPV 2 confirmada, recopilar los resultados de laboratorio para valorara gravedad bioquímica, junto con las concentraciones séricas de los factores angiogénicos sFlt-1 y PIGF. La concentración de factores angiogénicos se realizó previamente en el COBAS por inmunoensayo, reportándose en concentraciones de pg/mL.



7.7 Análisis estadístico

Se realizará análisis descriptivo de las variables demográficas con medidas de tendencia central (media, moda o mediana) con su respectiva medida de dispersión (desviación estándar, rango o cuartil) según el tipo de variable. Para las variables de interés agrupadas según la gravedad de la enfermedad, se realizará la prueba de una vía de ANOVA. En caso de mostrar diferencia significativa y según la prueba de normalidad (Kolmogorov-Smirnov), se realizará la prueba t de Student o U de Mann-Whitney. Se considerará como significativa una $p < 0.05$.

8.- ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Al tratarse de un estudio retrospectivo y transversal en el que no se realiza ninguna intervención, se cumple con los aspectos éticos de privacidad y confidencialidad; no se requiere carta de consentimiento informado. Además de acuerdo con la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la Salud, y su reglamento (artículo 17), se considera una investigación sin riesgo. La propuesta y la ejecución del presente estudio, no viola la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la Salud ni las Normas del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

Ej.-Cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos, etc. En los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

La investigación será utilizada exclusivamente para fines académicos y de investigación.

8.1 RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

La evidencia reciente confirma que la mujer embarazada pertenece al grupo de mayor riesgo para desarrollar formas graves de COVID-19 por lo que deben identificarse y tratarse lo más temprano posible con vigilancia materno fetal estrecha y en casos complicados ingreso hospitalario oportuno.

El Hospital General de México al ser una institución sanitaria de la Secretaría de Salud de tercer nivel hospitalario dirige su atención a población de estratos sociales menos favorecidos, en quienes la presencia de factores de riesgo, el poco acceso a atención médica oportuna y la escasez de insumos médicos los coloca en un grupo poblacional vulnerable a presentar complicaciones asociada a la gestación.

Se considera entonces que encontrar un marcador serológico que permita complementar el estudio y valorar el pronóstico en casos de mujeres embarazadas con infección por SARS COV 2 sería de suma importancia en la población del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Especulamos que en las pacientes embarazadas con infección por SARS COV2 la angiotensina II podría mediar una secreción anormal de sFlt-1 y una consiguiente alta relación sFlt-1 / PlGF, provocando un desequilibrio patológico entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos y posterior daño endotelial.

9.- RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

Recursos humanos:

- Investigador: Dra. Olga Miryam Castillo Ramírez , Médico residente de segundo año de la especialidad de Medicina Materno Fetal.
 - ✓ Elaborar la pregunta de investigación.
 - ✓ Realización del protocolo.
 - ✓ Proporcionar documentos para la aprobación del comité de protocolos de tesis y estudios retrospectivos.
 - ✓ Proceso de tabulación de datos
 - ✓ Proceso de análisis de información
 - ✓ Realización del informe final

- Dr. Alberto Olivares Huerta, Coordinador de investigación y Asesor de Tesis. Médico adscrito al servicio de Medicina Materno Fetal
 - Funciones:
 - ✓ Coordinar la elaboración de la pregunta de investigación.
 - ✓ Supervisar la realización del protocolo.
 - ✓ Coordinar el proceso de análisis de información
 - ✓ Coordinar la realización del informe final

Recursos materiales:

- Expedientes clínicos del servicio de Ginecología y Obstetricia Unidad 112-A (Lo cual no genera costo)

Recursos financieros:

- Este estudio no ha recibido fuentes de financiación.

10.- RECURSOS NECESARIOS

- **Instancia a quien se solicitarán los recursos:** Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

- **Recursos humanos:**
 - Dra. Olga Miryam Castillo Ramírez . Investigador principal. Médico residente de segundo año de la especialidad de Medicina Materno Fetal.
 - Dr. Alberto Olivares Huerta, Coordinador de investigación y Asesor de Tesis. Médico adscrito al servicio de Medicina Materno Fetal

11.- RESULTADOS

Los resultados obtenidos en el estudio de investigación, “Concentraciones de sFlt-1 y PIGF en embarazadas según el grado de severidad por infección por SARS CoV-2”, realizado en el Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga, se señalan a continuación.

Se analizaron los expedientes completos de pacientes embarazadas que hayan acudido a valoración al servicio de urgencias de ginecología y obstetricia del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” con datos compatibles con infección por SARS COV2 en el periodo comprendido del 1º de marzo de 2020 al 31 de marzo de 2021.

De los 149 expedientes de acuerdo a la muestra por razón de proporciones, se seleccionaron 104 expedientes de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, lo que representa un 69.7% del total de expedientes.

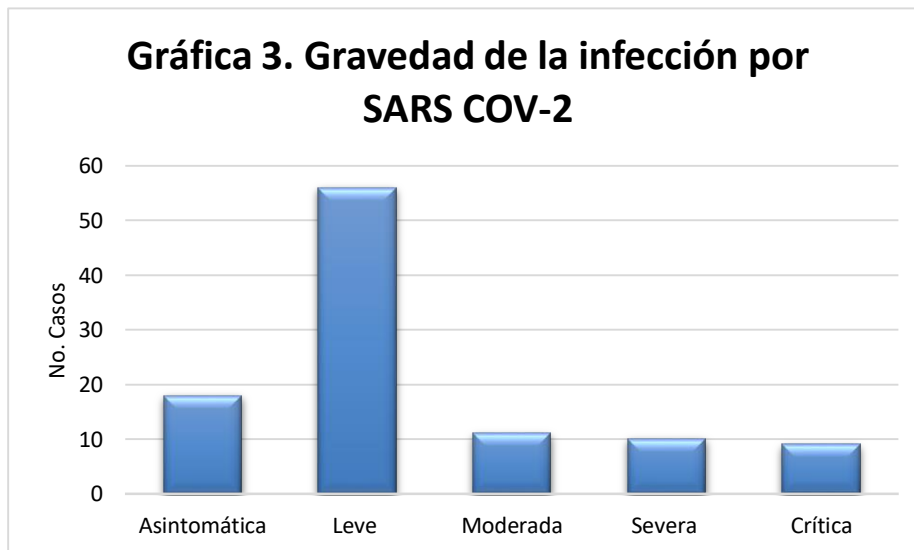
Como características de la población el rango de la edad se encuentra entre los 16 y 40 años de edad, se encontró que en promedio tienen una edad 29 años, representando una moda de 30 años, con una desviación estándar de 5.28.



La edad gestacional promedio al momento del diagnóstico de la infección por SARS COV2 fue de 30 semanas de gestación, con una moda de 39 semanas.



Se clasificaron los 104 casos de acuerdo a los criterios de gravedad de la infección por SARS COV-2 en 5 categorías: asintomática, leve, moderada, severa y crítica.



Se realizaron pruebas de normalidad en cada uno de los grupos de acuerdo a la gravedad de la infección por SARS COV2 de acuerdo a los valores registrados de PLGF.

Tabla 1. Pruebas de normalidad PLGF

	SEVERIDAD	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
PLGF (pg/ml)	Asintomático	,234	18	,010	,864	18	,014
	Leve	,251	56	,000	,792	56	,000
	Moderado	,211	11	,183	,897	11	,171
	Severo	,199	10	,200*	,919	10	,345
	Crítico	,322	9	,008	,757	9	,007

*Límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

En esta tabla se puede ver que solo el grupo de enfermedad severa tiene una distribución normal, el resto de los grupos tienen una distribución no normal.

Tabla 2. Estadísticos descriptivos PLGF

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
PLGF (pg/ml)	104	277,75	295,07	3,00	1273,00

De los valores de PLGF obtenidos se encontró una media 277.75 y una desviación estándar de 295.07

Tabla 3. Promedio PLGF según grado de severidad

	SEVERIDAD	N	Rango promedio
PLGF (pg/ml)	Asintomático	18	50,44
	Leve	56	53,81
	Moderado	11	49,36
	Severo	10	63,80
	Crítico	9	39,72

Total	104
-------	-----

Al aplicar la prueba de Kruskal se comparó la varianza del promedio de PLGF de cada grupo (análisis bivariado) obteniendo el mayor rango en la enfermedad severa y el menor rango en la crítica.

Tabla 4. Estadísticos de prueba^{a,b} PLGF

	PLGF (pg/ml)
Chi-cuadrado	3,326
gl	4
Sig. asintótica	,505

a. Prueba de Kruskal Wallis

b. Variable de agrupación: ESTADO

Al aplicar la prueba de Kruskal Wallis para comparar la media del valor de PLGF según los grados de severidad se encontró que no existe diferencia entre los 5 grupos al encontrar una p de 0.505.

Tabla 5. Pruebas de normalidad SFLT1

	SEVERIDAD	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
SFLT1 (pg/ml)	ASINTOMÁTICO	,233	18	,011	,841	18	,006
	LEVE	,488	56	,000	,136	56	,000
	MODERADO	,255	11	,044	,792	11	,007
	SEVERO	,338	10	,002	,671	10	,000
	CRITICO	,305	9	,016	,762	9	,007

a. Corrección de significación de Lilliefors

En esta tabla se puede observar que solo el grupo de enfermedad severa tiene una distribución normal, el resto de los grupos tienen una distribución no normal.

Tabla 6. Estadísticos descriptivos SFLT1

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
PLGF (pg/ml)	104	277,75	295,07	3,00	1273,00
ESTADO	104	2,38	1,143	1	5

Prueba de Kruskal Wallis

Tabla 7. Rangos SFLT1

	SEVERIDAD	N	Rango promedio
PLGF (pg/ml)	ASINTOMATICO	18	50,44
	LEVE	56	53,81
	MODERADO	11	49,36
	SEVERO	10	63,80
	CRÍTICO	9	39,72
	Total	10	4

Al aplicar la prueba de Kruskal se comparó la varianza del promedio de SFLT1 de cada grupo (análisis bivariado) obteniendo el mayor rango en la enfermedad severa y el menor rango en la crítica.

Tabla 8. Estadísticos de prueba^{a,b} SFLT1

	PLGF (pg/ml)
Chi-cuadrado	3,326
gl	4
Sig. asintótica	,505

a. Prueba de Kruskal Wallis

b. Variable de agrupación: ESTADO

Al aplicar la prueba de Kruskal Wallis para comparar la media del valor de SFLT1 según los grados de severidad se encontró que no existe diferencia entre los 5 grupos al encontrar una p de 0.505

Tabla 9. Relación SFLT1/PLGF

		Relación SFLT1/PLGF					Total
		< 38	38-100	101-200	201-300	>300	
Gravedad COVID	Asintomática	12	6	0	0	0	18
	Leve	37	13	3	2	1	56
	Moderado	6	2	2	0	1	11
	Severo	8	2	0	0	0	10
	Crítico	3	1	2	1	2	9
Total		66	24	7	3	4	104

Se analizó la relación SFLT1/PLGF de acuerdo al grado de severidad de la infección por SARS COV2, obteniendo un mayor ratio en la enfermedad crítica, y menor ratio en pacientes con enfermedad leve.

Gráfica 4. Relación SFLT1/PLGF

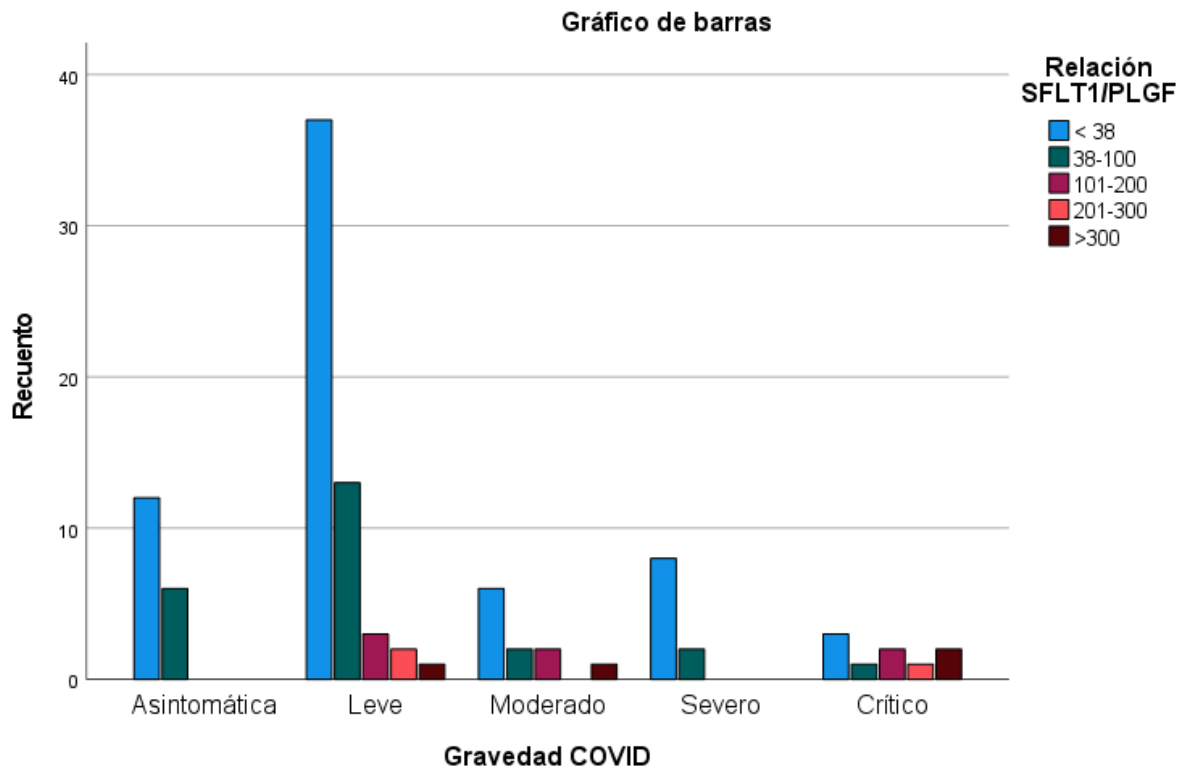


Tabla 10. Pruebas de normalidad Relación SFLT1/ PLGF

	SEVERIDAD	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
RELACION	ASINTOMÁTICO	,207	18	,040	,857	18	,011
	LEVE	,407	56	,000	,207	56	,000
SFLT1/P	MODERADA	,444	11	,000	,438	11	,000
LGF	SEVERA	,350	10	,001	,657	10	,000
	CRITICO	,322	9	,008	,642	9	,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

En esta tabla se puede ver que solo el grupo de enfermedad severa tiene una distribución normal, el resto de los grupos tienen una distribución no normal.

Tabla 11. Estadísticos descriptivos relación SFLT1/ PLGF

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
RELACION SFLT1/ PLGF	104	100,17	346,67	,233	2673,437
ESTADO	104	2,38	1,143	1	5

De los valores de la relación SFLT1/PLGF obtenidos se encontró una media de 100.17 y una desviación estándar de 346.67

Tabla 12. Rangos relación SFLT1/ PLGF

	SEVERIDAD	N	Rango promedio
RELACIÓN	ASINTOMÁTICO	18	55,42
SFLT1/PLGF	LEVE	56	49,79
	MODERADO	11	60,64
	SEVERO	10	38,50
	CRITICO	9	69,11
	Total	104	

Al aplicar la prueba de Kruskal se comparó la varianza del promedio de la relación SFLT1/PLGF de cada grupo (análisis bivariado) obteniendo el mayor rango en la enfermedad crítica y el menor rango en la severa.

Tabla 13.. Estadísticos de prueba^{a,b} Relación SFLT1/ PLGF

RELACION	
Chi-cuadrado	6,302
Gl	4
Sig. asintótica	,178

a. Prueba de Kruskal Wallis

b. Variable de agrupación: ESTADO

Al aplicar la prueba de Kruskal Wallis para comparar la media del valor de SFLT1 según los grados de severidad se encontró que no existe diferencia entre los 5 grupos al encontrar una p de 0.178

12.- DISCUSIÓN

En el presente estudio al comparar la media del valor de los factores angiogénicos sFLT1, PLGF, y su relación entre ambos, en mujeres embarazadas con infección por SARS COV2 se evidencia que no existe diferencia estadísticamente significativa según los grados de severidad de la enfermedad.

En comparación con la literatura existente, las pruebas sFlt-1 y PlGF ya se realizan en hospitales para la estratificación del riesgo entre las mujeres que presentan trastornos hipertensivos durante el embarazo, y los rangos de referencia basados en la edad gestacional están fácilmente disponibles. Por lo tanto, el uso de la relación sFlt-1 / PlGF en COVID-19 podría proporcionar una herramienta clínica simple para estratificar la intensidad de la disfunción endotelial. Dado que la sFlt-1 es producida solo por células endoteliales o monocitos, queda por demostrar si estas células están directamente infectadas por COVID-19, o si su producción excesiva de sFlt-1 representa una respuesta a niveles aumentados de AngII producidos en otros lugares, o a mediadores inflamatorios. ⁽²³⁾

Los estudios en personas no embarazadas han informado niveles séricos más altos de sFlt-1 en pacientes con neumonía debida a COVID-19 en comparación con neumonía no COVID-19 . Negro et al, han informado niveles más altos de sFlt-1 entre los fallecidos en comparación con los sobrevivientes de COVID-19 ⁽²²⁾ sin embargo, en nuestro estudio no se ha podido demostrar una diferencia en este parámetro entre los diferentes grados de severidad de la enfermedad.

Los valores elevados de factores de crecimiento vascular (VEGFS) y AngII, debido a la unión del SARSCOV-1 a ACE2 y a su regulación a la baja, aumentan la permeabilidad vascular y la inflamación e impulsan la lesión pulmonar aguda (ALI) . AngII también media directamente la activación, perturbación y apoptosis de las

células endoteliales.

Giardini et al midieron los valores de sFlt-1 y PlGF relacionado en pacientes con COVID-19 y en dos grupos de control (total de 19 pacientes) encontrando los valores de p significativos ($<.001$) ⁽²³⁾

En COVID-19, el daño endotelial posiblemente debido a la infección directa a través de ACE2, da como resultado un aumento de la relación Flt-1 / PlGF, probablemente debido a un desequilibrio patológico entre AngII y Ang1-7. Espino et al, encontraron que una proporción alta de sFlt-1 / ANG-II se asoció con un aumento de 1,31 veces en la neumonía grave y mayores probabilidades de ingreso en la UCI, sepsis viral y muerte materna. (24)

Existe un modelo bien conocido de disfunción endotelial mediada por AngII: el síndrome de preeclampsia (PE). En una publicación fundamental de Gantet al., se determinó que el embarazo es un estado de relativa insensibilidad a AngII, una adaptación fisiológica que contribuye a una baja resistencia vascular sistémica. Por el contrario, las mujeres que posteriormente desarrollaron preeclampsia siguieron siendo sensibles a AngII y exhibieron una proporción desequilibrada de antiangiogénicos y pro factores plasmáticos solubles angiogénicos. Los marcadores más prometedores son PlGF (factor de crecimiento placentario) y su receptor señuelo sFlt-1 (tirosina quinasa 1 soluble similar a fms). Las mujeres afectadas por la PE muestran una relación sFlt-1 / PlGF alta que se asocia con un resultado adverso ⁽²⁵⁾

13.- CONCLUSIONES

En el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” Unidad de Gineco-obstetricia se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y longitudinal, en el que se recabaron datos del periodo del 01 de marzo del 2020 al 30 de marzo del 2021, con el fin de evaluar la diferencia entre las concentraciones de sFlt-1 y PIGF en pacientes embarazadas con infección por SARS-CoV-2 según el grado de severidad de la enfermedad.

De acuerdo a los resultados previamente descritos se llega a la conclusión que en esta población estudiada no existe diferencia estadísticamente significativa en las concentraciones de SFlt-1 y PIGF en embarazadas con infección por SARS-CoV-2 entre los diferentes grados de severidad de la enfermedad.

En estudios similares se ha descrito que el desempeño de los factores angiogénicos es alto en las mujeres embarazadas con infección por SARS COV2, sin embargo, sabemos que esta infección es relativamente nueva y por el momento no existe suficiente evidencia descrita. Por lo anterior consideramos necesario continuar con el análisis del comportamiento de los factores angiogénicos en una cohorte más grande a fin de demostrar la utilidad de PLGF y SLFT1 y su relación según el grado de severidad de la infección por SARS COV-2 en pacientes embarazadas.

14.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Nuevo coronavirus (nCoV). 16 de enero de 2020, Washington, D.C. OPS/OMS. 2020.
- 2) Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017
- 3) <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- 4) SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor, *Cell*, Volume 181, Issue 2, 2020, Pages 271-280.e8. doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052.
- 5) Hoffmann, Hannah Kleine-Weber, Simon Schroeder, Nadine Krüger, Tanja Herrler, Sandra Erichsen, Tobias S. Schiergens, Georg Herrler, Nai-Huei Wu, Andreas Nitsche, Marcel A. Müller, Christian Drosten, Stefan Pöhlmann,
- 6) Wang C, Xie J, Zhao L, Fei X, Zhang H, Tan Y, Nie X, Zhou L, Liu Z, Ren Y, Yuan L, Zhang Y, Zhang J, Liang L, Chen X, Liu X, Wang P, Han X, Weng X, Chen Y, Yu T, Zhang X, Cai J, Chen R, Shi ZL, Bian XW. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *EBioMedicine.* 2020 Jul;57:102833. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102833. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32574956; PMCID: PMC7305897.
- 7) Flores-Pliego, A.; Miranda, J.; Vega-Torreblanca, S.; Valdespino-Vázquez, Y.; Helguera-Repetto, C.; Espejel-Nuñez, A.; Borboa-Olivares, H.; Espino y Sosa, S.; Mateu-Rogell, P.; León-Juárez, M.; et al. Molecular Insights into the Thrombotic and Microvascular Injury in Placental Endothelium of Women with Mild or Severe COVID-19. *Cells* **2021**, *10*, 364. <https://doi.org/10.3390/cells10020364>
- 8) Liu, Y.; Chen, H.; Tang, K.; Guo, Y. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J. Infect.* **2020**, *4453*.
- 9) Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55:586–92
- 10) Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020 Apr 15;190:62. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.014.
- 11) Alifano M, Alifano P, Forgez P, Iannelli A. Renin-angiotensin system at the heart of COVID-19 pandemic. *Biochimie.* 2020 Apr 16;174:30-33.
- 12) Frantisek Staud, Rona Karahoda. Trophoblast: The central unit of fetal growth, protection and programming. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* Volume 105, 2018, Pages 35-40. doi.org/10.1016/j.biocel.2018.09.016.

- 13)C.W. Chang, A.K. Wakeland, M.M. Parast. **Trophoblast lineage specification, differentiation and their regulation by oxygen tension** J. Endocrinol., 236 (1) (2018), pp. R43-R56
- 14)S.K. Gupta, S.S. Malhotra, A. Malik, S. Verma, P. Chaudhary. **Cell signaling pathways involved during invasion and syncytialization of trophoblast cells.** Am. J. Reprod. Immunol., 75 (3) (2016), pp. 361-371
- 15)Huynh J, Yamada J, Beauharnais C, Wenger JB, Thadhani RI, Wexler D, Roberts DJ, Bentley-Lewis R. Type 1, type 2 and gestational diabetes mellitus differentially impact placental pathologic characteristics of uteroplacental malperfusion. *Placenta*, 2015, 36(10):1161–1166
- 16)Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004 Feb 12;350(7):672-83. doi: 10.1056/NEJMoa031884. Epub 2004 Feb 5. PMID: 14764923
- 17)Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003 Mar;111(5):649-58. doi: 10.1172/JCI17189. PMID: 12618519; PMCID: PMC151901
- 18)ADNc de placenta humana que codifica una proteína relacionada con el factor de permeabilidad vascular. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 9267–71. Yang W, Ahn H, Hinrichs M y col. Evidencia de una nueva isoforma del factor de crecimiento placentario
- 19)Lin CI, Tsai CH, Sun YL, et al. Instillation of particulate matter 2.5 induced acute lung injury and attenuated the injury recovery in ACE2 knockout mice. *Int J Biol Sci*. 2018;14(3):253–265. Published 2018 Feb 12. doi:10.7150/ijbs.23489
- 20)Murphy SR, Cockrell K. Regulation of soluble fms-like tyrosine kinase-1 production in response to placental ischemia/hypoxia: role of angiotensin II. *Physiol Rep*. 2015;3(2):e12310. Published 2015 Feb 25. doi:10.14814/phy2.12310
- 21)Park JE, Chen HH, Winer J, et al. Factor de crecimiento placentario. Potenciación de la bioactividad del factor de crecimiento endotelial vascular, in vitro y en vivo, y unión de alta afinidad a Flt-1 pero no a Flk-1 / KDR. *J Biol Chem* 1994; 269: 25646–54.
- 22)Negro, A .; Fama, A .; Penna, D .; Belloni, L .; Zerbini, A .; Giuri, niveles de PG SFLT-1 en pacientes con COVID-19: asociación con el resultado y la trombosis.*Soy. J. Hematol.*2021, 96, e41 - e43
- 23)Giardini, V .; Carrer, A .; Casati, M .; Contro, E .; Vergani, P .; Gambacorti-Passerini, C. Aumento de la relación sFLT-1 / PIGF en COVID-19: un vínculo novedoso con la disfunción endotelial mediada por angiotensina II.*Soy. J. Hematol.*2020, 95, e188 - e191
- 24)Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest*. 1973;52(11):2682- 2689. doi: 10.1172/JCI107462.