



---

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO  
SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA

“Infección por SARS-CoV-2 como factor de riesgo de hipercoagulabilidad en la paciente obstétrica atendida en el Hospital Juárez de México en el periodo de 2020 a 2021 “

TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

**DRA. BRENDA ALONDRA CRUZ MENDOZA**

Medico Residente de 4to año

**DRA. LUCILA NIEVES TORRES**

ASESOR DE TESIS





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.

## TESIS:

"Infección por SARS-CoV-2 como factor de riesgo de hipercoagulabilidad en la paciente obstétrica atendida en el Hospital Juárez de México en el periodo de 2020 a 2021

número de registro de tesis; HJM 039/22-R



DRA. BRENDA ALONDRA CRUZ MENDOZA

---

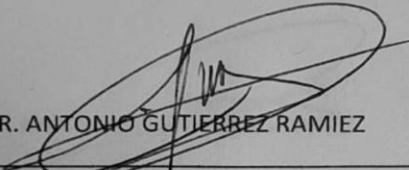
Tesista



DRA. LUCILA NIEVES TORRES

---

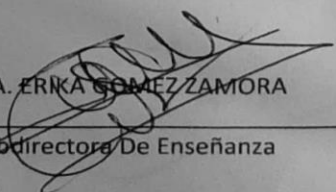
Director De Tesis



DR. ANTONIO GUTIERREZ RAMIEZ

---

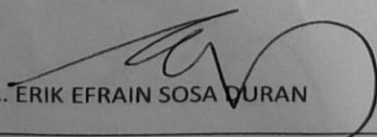
Profesor titular de Posgrado



DRA. ERIKA GÓMEZ ZAMORA

---

Subdirectora De Enseñanza



DR. ERIK EFRAIN SOSA DURAN

---

Jefe De Posgrado

## INDICE

Agradecimientos.....	4
Introducción.....	5
Marco Teórico .....	6
Justificación de la investigación.....	12
Planteamiento del problema .....	13
Hipótesis .....	14
Objetivos.....	15
Objetivo General.....	15
Objetivos Particulares.....	15
Material y Métodos.....	16
Diseño del estudio .....	16
Metodología.....	16
Tamaño de la muestra.....	16
Población de estudio.....	16
Criterios de inclusión.....	17
Criterios de exclusión .....	17
Criterios de eliminación.....	17
Definición de caso y control.....	17
Definición de variables .....	18
Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información.....	21
Análisis estadístico .....	21
Consideraciones éticas y de bioseguridad .....	22
Recursos a utilizar .....	23
Cronograma de actividades .....	23
Resultados.....	24
Discusión .....	34
Conclusiones.....	37
Bibliografía.....	40

## AGRADECIMIENTOS

Llegar a culminar esta nueva etapa de la vida no ha sido nada fácil, nos ha costado desvelos, alegrías, regaños, limitaciones, enfermedades, adversidades y aún así pudiste en cada momento darme unas palabras de aliento para poder darme impulso, siempre con todo tu amor de madre. Siempre pensando en grande y tan orgullosa, este triunfo también es tuyo, gracias por cada uno de tus días que me has dedicado, por cada bendición que me diste al salir de casa para acudir a la escuela, gracias por cada comida caliente y mi uniforme limpio y listo. Hoy te entrego también este título mamá Paty.

Nunca dudaste de mí, siempre pediente a través de ella, saliendo todos los días a trabajar para darle lo mejor a sus hijos, firme, fuerte, grande, decidido, inteligente, y con mucho amor dejaste que siguiera mi camino, te di preocupaciones, te di alegrías, te di risas, te di lo que más pude para que estuvieras orgulloso de mí. Eternamente agradecida por todo tu esfuerzo mi Viejo, la corona también es tuya.

A mis hermanos que me vieron llorar en cada intento por llegar hasta acá, por sus palabras, por su apoyo y su comprensión, por permitirme descansar cuando ya no podía, por darme su tiempo cuando lo necesite.

Y en el camino que se llama Residencia Médica encontré el amor, el refugio, el apoyo, el impulso, la paciencia, la enseñanza, el consejo, de un gran hombre que hoy se marchó para continuar sus sueños, me viste en mi máximo esplendor, en mis mayores alegrías, y en las tristezas grandes; pero todo era más sencillo gracias a ti. Me entregaste lo más bello de un ser humano que fue tu amor, me extendiste tu mano para que me tomara de ti y empezara a volar. Te admiro, hoy quiero darte mis más sinceros agradecimientos por ayudarme en esta etapa; ahora me toca emprender un vuelo y seguir tus pasos. Gracias por lo que de mí dejaste F.R.R.R.

No podían faltar las risas, los enojos, desacuerdos, el apoyo, los precopeos, o los días de estudio sin esos grandes amigos que encontré, Gaby, Lore, Ker, Parce; gracias por su amistad sincera, por darme el mejor consejo y un gran abrazo, así como el regaño y la llamada de atención cuando algo no estaba saliendo bien. No todo fue fiesta, también horas de esfuerzo. Quedarnos posturno para ayudarnos.

Detrás de este proyecto están los maestros que tuvieron la paciencia, el tiempo, la confianza de transmitir su experiencia y conocimiento. Se agradece hasta la última llamada de atención para corregir errores, alguno de ustedes se tomó el cariño de no solo hablar de medicina, también consejos de la vida.

## INTRODUCCION

Desde el primer caso reportado de la COVID 19 en México en febrero de 2020, ha obligado al sistema de salud a reforzar la atención en todos los niveles de atención, así como aumentar su capacidad e incluso innovación y actualización de la atención de la salud de una enfermedad de la que no se tenía mucha información a nivel mundial.

Con base en estudios y resultados de vigilancia epidemiológica de COVID-19, mismos que indican mayor riesgo en la embarazada de presentar formas graves de COVID-19 y por ende, de ser hospitalizadas y admitidas en Unidades de Cuidados Intensivos, la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) emitió el pasado 13 de agosto una Alerta Epidemiológica, solicitando a los Estados Miembros a redoblar esfuerzos en todos los niveles del sistema de salud para asegurar el acceso a los servicios de atención prenatal, así como implementar medidas preventivas para reducir la morbilidad y mortalidad asociada a la COVID-19 en todos los niveles del sistema de salud, manteniendo el compromiso de reducir la mortalidad materna y perinatal. (1)

Una mujer embarazada con COVID-19 puede cursar asintomática, tener síntomas leves o llegar a una condición grave, como cualquier otra persona, sobre todo cuando presenta comorbilidades o factores de riesgo (2).

La Organización Mundial de la Salud en el año 2020 integró la misión conjunta para el análisis de casos de COVID-19 y su impacto en los resultados obstétricos y perinatales. En un primer corte a principios de marzo, reportaron 304,147 mujeres embarazadas, con 64 casos confirmados, 82 sospechosos y un caso que cursó infección asintomática. Del total de confirmados, 8% tuvieron enfermedad grave y 1% se reportó en estado crítico (2).

## MARCO TEORICO

En diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, China, se reportaron los primeros casos de neumonía asociada al virus SARS-CoV-2. Desde entonces ha sido prevalente en China y en otros países de todo el mundo. Esta nueva enfermedad por coronavirus se denominó COVID-19. Debido al aumento acelerado de los casos y la morbimortalidad asociada a la infección, la Organización de la Salud (OMS) declaró pandemia el 11 de marzo de 2020. (4)

Los coronavirus son no segmentados, de tipo Virus de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario causando enfermedades desde resfriados comunes hasta enfermedades graves. Los dos coronavirus más conocidos son SARS-CoV-2, que causa enfermedades respiratorias agudas graves y MERS-CoV, que causa Síndrome respiratorio de Oriente Medio (4).

### ETIOLOGIA

Los coronavirus son virus de ARN monocatenario con envoltura que pueden causar una variedad de enfermedades respiratorias que varían en severidad desde el resfriado común hasta neumonía severa y muerte. El SARS-CoV-2 es un coronavirus beta y se clasifica en el mismo subgrupo que el coronavirus tipo 1 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-1) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio coronavirus (MERS), compartiendo 79% y 50% de similitud genómica, respectivamente. (5)

### FISIOPATOLOGIA

El SARS-CoV-2 ingresa a las células e infecta a los pacientes al unirse a la proteína Tipo I transmembrana con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), que es una metaloproteinasas involucrada en la homeostasis vascular y transporte de nutrientes al tracto gastrointestinal. (5)

La entrada del virus en las células huésped después de la unión con ECA2 requiere otra proteína unida a la membrana, la serina proteasa transmembrana (TMPRSS2), una serina proteasa celular. (5) Esta última será necesaria para la diseminación viral y que inicie la patogénesis en el huésped. La ECA2 se encuentra en las células alveolares Tipo II, los enterocitos del intestino delgado, células endoteliales vasculares, células del músculo liso, neuronas corticales, el interfaz materno fetal, la placenta, y el tejido fetal (5). Por lo anterior podemos esperar que la sintomatología más común sea tos, disnea, diarrea y anosmia.

En el embarazo se espera un estado de inmunidad alterada que permite la convivencia entre la madre y el feto / placenta. Las teorías anteriores han sugerido que el embarazo es un estado de inmunodepresión; sin embargo, la investigación actual demuestra el delicado equilibrio entre inmunidad innata y humoral en la que algunos aspectos se regulan positivamente y otros están regulados a la baja. Durante el embarazo, hay un cambio de inmunidad mediada por Th-1 a inmunidad mediada por Th-2. El cambio de la inmunidad mediada por Th-1 conduce a una menor secreción de citocinas proinflamatorias, incluida la interleucina-2 (IL-2), el interferón- $\alpha$ , y factor de necrosis tumoral. Un aumento en la inmunidad mediada por

Th-2 da como resultado un aumento de las citocinas antiinflamatorias que incluyen IL-4, IL-10 e IL-13. Estas citocinas proinflamatorias promueven la inmunidad basada en anticuerpos (5).

A pesar de que el ambiente inmunológico es predominante regulado por linfocitos TH2, lo que podría resultar en una forma menos severa de COVID 19, además el aumento de estas células también podría prevenir la respuesta inflamatoria sistémica (5). El sistema respiratorio y el estado de gravidez puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones ya que el diafragma se eleva 4 cm aproximadamente lo que condiciona a una reducción de los volúmenes pulmonares, la capacidad residual funcional disminuye hasta un 30% lo que corresponde a 700 ml, esto se observa con mayor frecuencia durante el tercer trimestre (5).

El endotelio sano cumple con muchas funciones: vasodilatador, antiinflamatorio, anticoagulante, antiangiogénico, antiproliferativo, y la regulación de la permeabilidad vascular. En cambio, en los estados de disfunción endotelial predominan los efectos vasoconstrictores, protrombóticos, proinflamatorios, proangiogénicos, proliferativos, y se pierde la permeabilidad. Hoy sabemos que la activación de uno de estos dos sistemas se traduce en la inactivación del otro (7). Sin embargo, en condiciones patológicas, la activación excesiva y simultánea puede tornarse peligrosa, la cual se reconoce con el término “inmunotrombosis” (7).

Aunado a esto, sabemos que el inicio y mantenimiento de la coagulopatía asociada con COVID-19 está determinada en gran medida por la entrada de virus al endotelio, fenómeno temprano en la infección que se traduce como una mayor disfunción endotelial (10).

#### CAPACIDAD DE HIPERCOAGULABILIDAD EN INFECCIONES AGUAS

Los pacientes con infecciones agudas reaccionan a los microorganismos invasores a través de una respuesta hemostática adaptativa de hipercoagulabilidad que ocurre como parte de una respuesta inflamatoria sistémica, esta defensa normal llamada tromboinflamación o inmunotrombosis. (11)

La hipercoagulabilidad observada en infecciones agudas se asocia con un aumento en el nivel de fibrinógeno y la generación de trombina en el sitio de la lesión endotelial, y, por lo tanto, disminuyen los niveles de anticoagulantes circulantes, incluida la proteína C y la antitrombina. (11)

El embarazo agrega mayor complejidad, dado su estado fisiológico de hipercoagulabilidad con factores de riesgo observados en ciertos pacientes durante el tercer trimestre, particularmente destaca el fibrinógeno y dímero D, este último aumenta hasta un 50% por encima del valor inicial en el tercer trimestre. (8) La Sociedad Internacional en Trombosis y Hemostasia sugiere que aquellos casos con elevación significativa arriba de 3 a 4 veces su valor normal deben ser hospitalizado. (8)

Un ejemplo claro del papel fundamental de la coagulopatía asociada con COVID 19 es el aumento del dímero D, un marcador de la generación de fibrina, y su lisis subsecuente por la fibrinólisis. El dímero D elevado asociado con COVID 19 es un marcador negativo de



coagulopatía, evolución y mortalidad. Por lo anterior desde la descripción de la coagulopatía asociada con COVID 19 al inicio de la infección, la terapia anticoagulante se convirtió en una pauta fundamental del tratamiento.

El cierre fibrinolítico también llamado la inhibición de la fibrinólisis es un término utilizado para pacientes con un trauma, que suele ser diagnosticado mediante pruebas viscoelásticas mediante tromboelastografía (TEG) o tromboelastometría (ROTEM). Este cierre puede deberse en parte a una mayor liberación del inhibidor del plasminógeno 1. Un hallazgo que ha sido reportado, como una respuesta de defensa del huésped y la infección. (12).

El umbral convencional del dímero D de 0.5 ug/mL tiene un valor limitado en mujeres embarazadas ya que las concentraciones aumentan con la edad gestacional. (13). En la tabla 3 se muestran los valores de dímero D según el trimestre en el que se encuentran.

Tabla 3.

Medianas e intervalos de referencia específicos de la edad gestacional para el dímero D. Dímero D (mg/L)			
trimestre	edad gestacional	mediana (IQR)	IC 90%
Primero	12 <sup>+4</sup> (11 <sup>+3</sup> –13 <sup>+6</sup> )	405 (257)	146–209 /984–1394
Segundo	24 <sup>+5</sup> (20 <sup>+5</sup> –26 <sup>+6</sup> )	786 (414)	261–478 /1784–3999
Tercero	34 <sup>+2</sup> (27 <sup>+0</sup> –40 <sup>+2</sup> )	1244 (724)	395–573 /2401–4306

## CARACTERISTICAS CLINICAS

Las manifestaciones clínicas por complicación de la infección por SARS COV2 pueden ser trombóticas o hemorrágicas. El embarazo agrega mayor complejidad dado su estado fisiológico hipercoagulable (8). El embarazo es un estado de hipercoagulabilidad caracterizada por aumento de los factores protrombóticos, como los factores VII, VIII, X, XII, Von Willebrand, fibrinógeno, así como disminución de la proteína S, que se traducen en algunas condiciones clínicas. (9). Los cambios protrombóticos y la fibrinolisis duran hasta 12 semanas para volver al estado previo del embarazo. (9)

La presentación clínica del SARS COV-2 varía durante el embarazo, algunos estudios han demostrado que las tasas de infección asintomática pueden acercarse hasta el 13,5% en pacientes obstétricas. Los estudios que han evaluado a pacientes embarazadas han encontrado altas tasas de fiebre y tos en el momento de la presentación. Los síntomas más comunes en la población general son fiebre (91%), tos (67%) fatiga (51%) y disnea (30%), existen datos que revelan una tasa de letalidad de 18% y 25% para SARS y MERS respectivamente, en cuanto a complicaciones fetales incluyendo aborto en un 2% restricción del crecimiento intrauterino en 10% parto prematuro en 39% (4,14).

Además de los síntomas clínicos los hallazgos por laboratorio incluyen linfopenia (47%), aumento de las enzimas hepáticas (17%), proteína C reactiva elevada (18,7%) y trombocitopenia (1%). Las imágenes de tórax han encontrado que la mayoría tiene afectación pulmonar (79.2%), el patrón radiológico más común son las opacidades en vidrio esmerilado (81.6%) o la consolidación (17.6%).

## CLASIFICACION SEGÚN GRAVEDAD

Según la gravedad de la enfermedad, COVID-19 se clasifica:

### LEVE:

- Cuadro de vías respiratorias altas (tos, odinofagia, rinorrea), asociados o no a síntomas inespecíficos (fiebre, mialgias), con PCR  $\leq 7$  mg/dL, linfocitos  $\geq 1000$  cels/mm<sup>3</sup>, LDH y ferritina normal). Escala CURB-65=0

### MODERADA:

- *Neumonía leve*: Confirmada con radiografía de tórax (infiltrado intersticial uni o bilateral) y sin signos de gravedad. SaO<sub>2</sub> aire ambiente  $\geq 92\%$ . No necesidad de vasopresores ni asistencia ventilatoria. Escala CURB-65  $\leq 1$ . Con alteraciones analíticas: PCR  $> 7$ mg/dl, linfocitos  $< 1000$  cels/mm<sup>3</sup>, ferritina  $> 400$ ng/mL, y LDH  $> 300$  U/L.

## SEVERA:

- *Neumonía grave*: Fallo de  $\geq 1$  órgano o  $\text{SaO}_2$  aire ambiente
- *Distrés respiratorio*: presencia de hallazgos clínicos o radiológicos sugestivos (disnea, tiraje intercostal, uso de musculatura respiratoria accesoria, infiltrados bilaterales en radiografía de tórax) junto a la evidencia de déficit de oxigenación arterial:
  - Si  $\text{PaO}_2$  no disponible: Índice de  $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$
  - Si  $\text{PaO}_2$  disponible:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ 
    - Leve:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  200-300
    - Moderado:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  200-100
    - Grave:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$
- *Sepsis*: disfunción orgánica y que puede ser identificada como un cambio agudo en la escala SOFA  $>2$  puntos. Un quick SOFA (qSOFA) con 2 de las siguientes 3 variables clínicas puede identificar a pacientes graves: Glasgow  $\leq 13$ , Presión sistólica  $\leq 100$  mmHg y frecuencia respiratoria de  $\geq 22$ /min.
- *Shock séptico*: Hipotensión arterial que persiste tras volumen de resucitación y que requiere vasopresores para mantener PAM  $\geq 65$  mmHg y lactato  $\geq 2$ mmol/L (18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia.
- Enfermedad tromboembólica
- Otras complicaciones: sobreinfección respiratoria bacteriana, alteraciones cardíacas, encefalitis. (15)

Los criterios para ingreso a la UCIA para la población en general con infección por SARS CoV-2 fue SDRAs 61.1% y choque 30.6%. la presencia de neumonía con criterios de severidad se asocia con una tasa alta de mortalidad materna y desenlaces adversos perinatales. (17)

El diagnóstico de neumonía se basa en exposición epidemiológica, manifestaciones clínicas, resultados de laboratorio, hallazgos en la tomografía de tórax, y uno de PCR.

Dentro de las estrategias diagnósticas por infección de SARS CoV-2 se ha dado relevancia a la utilización de TAC de tórax pues su sensibilidad es alta con 97% (IC95-98%) por lo que se considera esencial dentro de la evaluación en la paciente obstétrica. (17). Una dosis mayor de  $>610$ mGy de radiación puede provocar posible restricción del crecimiento intrauterino, microcefalia e incapacidad intelectual, sin embargo, la radiación emitida por una radiografía de tórax es de 0.0005 mGy y una TAC de tórax es de 0.01 a 0.66mGy por lo que su uso es seguro. (17).

Un metaanálisis de 42 estudios que comprenden 247 pacientes embarazadas con COVID 19 encontraron que las opacidades de vidrio esmerilado unilaterales o bilaterales focales fueron hallazgos de imagen mas comunes en enfermedad leve mientras que todos los demás pacientes con enfermedad critica tenía opacidades en vidrio deslustrado bilaterales difusas con afectación subpleural y derrame pleural en las imágenes. (16)

Yamamoto y Saito describieron métodos diagnósticos considerados como marcadores moleculares para trombosis, entre ellos la fibrina polimerizada y dimero D, que reflejan la actividad plasmática diagnóstico de enfermedad avanzada. (19)

Con respecto a los estudios de laboratorio el dímero D se utiliza con seguridad para descartar trombosis venosa profunda o embolia pulmonar en mujeres embarazadas. Se realizo un metaanálisis sistemático para descartar la seguridad del dímero D utilizando valores estimados combinados del 99.5% para la sensibilidad y 100% para el valor predictivo negativo. (18) como resultados permite descartar con seguridad estas dos patológicas utilizando como umbral 500 ng/ml como el valor de corte estándar ampliamente validado. (18)

Los cambios fisiológicos y mecanismos asociados al embarazo aumentan la susceptibilidad materna a las infecciones y a la necesidad de requerir ventilación mecánica. (16)

Los principios generales del manejo la paciente obstétrica con infección por SARS CoV-2 tiene derecho a experimentar un parto, la atención prenatal y el cuidado del recién nacido junto con el bienestar mental de la madre durante la pandemia. Pueden ser atendidas por telesalud, seguidos del uso adecuado del equipo de protección personal cuando exista la necesidad de acudir a un centro de salud. (19).

No se conocen estudios concluyentes sobre la transmisión vertical del SARS CoV-2, sin embargo, un estudio realizado en Rumania determino que existe hasta un 3,2% de tasa de infección por transmisión vertical con el contagio durante el tercer trimestre. (21)

## JUSTIFICACIOND E LA INVESTIGACION

Debido a que el propio estado de gravidez condiciona un estado de hipercoagulabilidad de manera fisiológica, sumando con el estatus de infección por SARS-CoV-2 podría condicionar un mayor riesgo de trombosis, es por eso que la identificación temprana de las pacientes con un riesgo alto de trombosis o desenlaces adversos por COVID-19 podría permitir un tratamiento oportuno para disminuir la morbi-mortalidad materno-fetal. Además, un cuadro más grave o las complicaciones asociadas a la infección por SARS-CoV-2 (entre ellas trombosis), puede no sólo agravar el estado de salud, si no también prolongar la estancia hospitalaria por el alto índice de morbilidad materno y fetal.

Este protocolo de investigación ayudaría a identificar factores sociodemográficos, materno-fetales, clínicos y bioquímicos útiles para prevenir posibles complicaciones vasculares y hematológicas durante el embarazo en pacientes portadores de esta enfermedad que le puedan condicionar un mayor riesgo de morbilidad materno fetal.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En mujeres embarazadas el estado inmuntrombótico propio de la respuesta fisiológica durante el embarazo, así como la respuesta inflamatoria aguda desencadenada por la infección por SARS-CoV-2 podría estar asociada a mayor morbi-mortalidad materno-fetal. Por lo tanto, nos preguntamos:

¿Cuál son los factores sociodemográficos, materno-fetales, clínicos y/o bioquímicos asociados a un estado de hipercoagulabilidad (dímero D) en pacientes obstétricas con infección por SARS-CoV-2 atendidas en el Hospital Juárez de México?

## HIPOTESIS

Las semanas de gestación y variables clínicas y/o bioquímicas que indiquen una mayor carga de enfermedad se asociará a a un estado de hipercoagulabilidad (dímero D) en pacientes obstétricas con infección por SARS-CoV-2 atendidas en el Hospital Juárez de México durante el periodo 2021-2022.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Identificar los factores sociodemográficos, materno-fetales, clínicos y/o bioquímicos asociados a un estado de hipercoagulabilidad (dímero D) en pacientes obstétricas con infección por SARS-CoV-2 atendidas en el Hospital Juárez de México

### OBJETIVOS PARTICULARES

- Evaluar si los niveles de dímero D al ingreso hospitalario se asocian con mayor riesgo de eventos adversos por COVID-19 (ventilación mecánica invasiva, ingreso a UCI o mortalidad) en pacientes obstétricas con infección por SARS-CoV-2 atendidas en el Hospital Juárez de México.
- Evaluar si los niveles de dímero D al ingreso hospitalario se asocian con mayor riesgo de eventos adversos obstétricos (parto prematuro, hemorragia, etc.) en pacientes obstétricas con infección por SARS-CoV-2 atendidas en el Hospital Juárez de México.
- Evaluar si los niveles séricos de dímero D se asocian con complicaciones tromboticas durante la estancia hospitalaria de pacientes obstétricas con infección por SARS-CoV-2 atendidas en el Hospital Juárez de México.
- Evaluar qué variables clínicas, bioquímicas o sociodemográficas se asocian con mayor riesgo de eventos adversos por COVID-19 (ventilación mecánica invasiva, ingreso a UCI o mortalidad) en pacientes obstétricas con infección por SARS-CoV-2 atendidas en el Hospital Juárez de México.



## MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar de estudio: Hospital Juárez de México. Servicio de Ginecología y Obstetricia.

### DISEÑO DEL ESTUDIO

- Transversal analítico de casos y controles.

### METODOLOGÍA.

Diseño de la investigación: Se recolectará la información del expediente clínico de pacientes embarazadas con diagnóstico positivo para infección por SARS-CoV 2 durante el periodo comprendido entre abril del 2020 y diciembre de 2021. Se recuperará la información relacionada con las características clínicas y bioquímicas de las pacientes con COVID-19, así como los resultados obstétricos (preeclampsia, hemorragia obstétrica, parto pretérmino, muerte fetal, muerte materna).

#### Tamaño de la muestra

Se realizará una revisión censal de los casos con COVID-19 en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital Juárez de México durante el periodo comprendido entre abril de 2020 y diciembre de 2021. En caso de no observarse diferencias entre los casos y controles, se procederá a calcular la potencia estadística que se cuenta con dicho tamaño de muestra obtenido.

#### Población de estudio

Definición de la población: Mujeres embarazadas con diagnóstico confirmado de SARS CoV-2 QUE INGRESARON AL Hospital Juárez de México para atención médica durante el periodo comprendido entre abril de 2020 y diciembre de 2021,

### Criterios de inclusión

- Mujeres grávidas con infección por SARS COV 2 confirmada por PCR o Prueba de antígenos
- Pacientes con embarazo igual o mayor a 24 semanas
- Pacientes con puerperio, inmediato, mediato hasta tardío.
- Pacientes que requirieron la Hospitalización

### Criterios de exclusión

- Mujeres grávidas con sospecha de infección por SARS COV 2 o que no se cuente con prueba PCR o Prueba de antígenos positiva.
- Pacientes con embarazo menor a 24 semanas
- Pacientes que no requirieron la Hospitalización

### Criterios de eliminación

- Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo
- Pacientes que no tengan cuantificación de Dímero D al ingreso.
- Pacientes que inician con anticoagulante previo a su hospitalización

## DEFINICIÓN DE CASO y CONTROL

Los criterios antes descritos aplican tanto para los casos y controles. Por lo tanto, se definieron como:

- Casos: mujeres grávidas con infección por SARS-CoV-2 confirmada con niveles de dímero D arriba del percentil 75 y/o evento trombótico al ingreso o durante su estancia hospitalaria.
- Control: mujeres grávidas con infección por SARS-CoV-2 confirmada con niveles de dímero D menores al percentil 75 y sin eventos trombóticos al ingreso o durante su estancia hospitalaria.

### Mencionar formas de selección:

Para la selección de estos datos se tiene censado el número de pacientes obstétricas que han sido valoradas en el periodo de Abril 2020, hasta Diciembre 2021, por lo que se acudiría archivo clínico para recabar la información. Se cuenta con el apoyo de archivo clínico para

recabar los datos del expediente clínico, así como de laboratorio clínico para el registro de los niveles séricos dímero D.

## DEFINICION DE VARIABLES

Variables independientes:

- Severidad de la infección por SARS CoV2
- Edad materna
- IMC materno
- Saturación de oxígeno al ingreso
- PCR
- Semana de gestación
- Primigesta
- Diabetes Mellitus tipo 2
- Hipertensión Arterial Sistémica
- Comorbilidades maternas
- Creatinina sérica
- Presión arterial al ingreso

Variables dependientes:

- Dímero D
- Complicaciones obstétricas (preeclampsia, hemorragia obstétrica, parto pretérmino, muerte fetal, muerte materna).
- Ingreso a UCI, ventilación mecánica invasiva, muerte materna.

Operacionalición de variables:

VARIABLE	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICION
<b>Infección por SARS-CoV 2</b>	<p><u>Leve:</u> 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</p> <p><u>Moderada:</u> Confirmada con radiografía de tórax (infiltrado</p>	Ordinal	<p>1=Leve</p> <p>2=Moderada</p> <p>3=Severa</p>

	<p>intersticial uni o bilateral) y sin signos de gravedad. SaO<sub>2</sub> aire ambiente <math>\geq 92\%</math>. No necesidad de vasopresores ni asistencia ventilatoria.</p> <p><u>Severa:</u> Fallo de <math>\geq 1</math> 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 13</math>, Presión sistólica <math>\leq 100</math> mmHg y frecuencia respiratoria de <math>\geq 22</math>/min.</p>		
<b>Edad materna</b>	Años cumplidos a la fecha de ingreso al hospital	Cuantitativa discreta	años
<b>IMC</b>	Peso en Kg sobre estatura en cm al cuadrado	Cuantitativa continua	Kg/m <sup>2</sup>
<b>Saturación de oxígeno al ingreso</b>	Nivel de oxigenación en la sangre medido mediante un oxímetro de pulso	Cuantitativa discreta	%
<b>PCR</b>	Proteína C reactiva: reactante de fase aguda producida por el hígado.	Cuantitativa continua	mg/L
<b>Ferritina</b>	Principal proteína almacenadora, transportadora y liberadora de forma controlada de hierro. Además, de ser un reactante de fase aguda	Cuantitativa continua	microgramos/L
<b>Dímero D</b>	Producto de degradación de fibrina, útil en sospecha de trastornos trombóticos, como tromboembolismo venoso. Además de ser un reactante de fase aguda.	Cuantitativa continua	ng/mL
<b>Semana de gestación</b>	Semanas de gestación cumplidas al ingreso.	Cuantitativa discreta	Semanas
<b>Primigesta</b>	Mujeres que presenta su primera gestación	Cualitativa nominal	1=Sí 0=No

Número de embarazos	Número de embarazos de la paciente	Cuantitativa discreta	Eventos
Antecedente de cesárea en algún embarazo previo.	Cesárea realizada a la paciente en algún embarazo previo.	Cualitativa nominal	1=Sí 0=No
Antecedente de aborto	Antecedente de algún evento de aborto durante algún embarazo previo.	Cualitativa nominal	1=Sí 0=No
Diabetes mellitus tipo 2	Diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2	Cualitativa nominal	1=Sí 0=No
Diabetes gestacional Hipertensión arterial sistémica	Diagnóstico de diabetes gestacional durante el embarazo en curso	Cualitativa nominal	1=Sí 0=No
Hipertensión arterial sistémica	Diagnóstico previo de Hipertensión arterial sistémica	Cualitativa nominal	1=Sí 0=No
Hipertensión gestacional	Diagnóstico de hipertensión durante el embarazo en curso	Cualitativa nominal	1=Sí 0=No
Antecedente de complicaciones obstétricas durante embarazos previos	Antecedente de complicaciones obstétricas durante embarazos previos, parto pretérmino, preeclampsia, hemorragia obstétrica, muerte fetal etc.	Cualitativa nominal	1=Sí 0=No
Parto pretérmino	Parto prematuro es aquel que ocurre antes de las 37 semanas de gestación	Cualitativa nominal	1=Sí 0=No
Preeclampsia	preeclampsia es una complicación del embarazo caracterizada por presión arterial alta y signos de daños a órgano blanco que ocurre después de la semana 20 del embarazo.	Cualitativa nominal	1=Sí 0=No
Hemorragia obstétrica	Pérdida sanguínea de origen obstétrico, con presencia de alguno de los siguientes criterios: pérdida del 25% de la volemia, caída del hematocrito mayor de 10 puntos, presencia	Cualitativa nominal	1=Sí 0=No

	de cambios hemodinámicos o pérdida mayor de 150 ml/min.		
Muerte fetal	Muerte previa a la expulsión o extracción completa del producto de la concepción, independientemente de la edad de la duración del embarazo. Según la edad gestacional debe ser a partir 22 de gestación o un peso al momento del nacimiento mayor de 500 gramos	Cualitativa nominal	1=Sí 0=No
Muerte materna	Muerte de una mujer durante el embarazo, el parto o el posparto	Cualitativa nominal	1=Sí 0=No
Estado trombofilico o de hipercoagulabilidad	Prueba bioquímica para reconocer el estado trombofilico es un marcador de trombina y plasmina. Constituye el estado final de degradación de un trombo rico en fibrina mediada por la acción secuencial de 3 enzimas: trombina, factor FXIIIa y plasmina. Definición operativa: medición del Dímero D en plasma con valor de referencia mayor al percentil 75	Cualitativa nominal	1=Sí 0=No

## TECNIAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE LA INFORMACION.

Se solicitará al departamento de estadística el numero de pacientes embarazadas hospitalizadas que se atendieron en el periodo de abril 2020 a diciembre de 2021 para obtener el numero en total y numero de expediente. Con ello se solicitará de manera directa a archivo clínico del Hospital Juárez de México los expedientes clínicos para la obtención de la información. Los datos serán vaciados en una base de datos en un formato de Excel.

## ANALISIS ESTADISTICO

Las variables cualitativas se reportaran como frecuencias y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas como media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartillar) dependiendo de la distribución de las variables, se utilizara la prueba de chi-cuadrada para comparar la frecuencia de los hallazgos entre pacientes con o sin la presencia de un estado de hipercoagulabilidad. Para comparar las características clínicas y/o bioquímicas expresadas como variables cuantitativas entre los casos (hipercoagulabilidad +) y controles (hipercoagulabilidad -) se utilizará prueba de t-student para muestras independientes o la prueba U de Mann-Whitney dependiendo de la distribución de las variables.

Para evaluar la relación entre los factores sociodemográficos, materno-fetales clínicos y bioquímicos, y el estado de hipercoagulabilidad se ajustarán modelos de regresión logística binaria. Además, se evaluarán posibles factores de riesgo (variables clínicas y/o bioquímicas) asociados a la, presencia a de desenlaces obstétricos y grado de severidad de la infección por SARS-CoV-2, así como eventos adversos. Se calcularán intervalos de confianza para el OR obteniendo y se utilizara la prueba de Hosmer-Lemeshow para evaluar el ajuste del modelo. Dichos modelos se ajustan por la posibles variables confusoras.

Para el desarrollo del índice del estado de hipercoagulabilidad se recuperarán las variables que asociadas al estado trombofilico en los modelos de regresión logística univariada con un valor de  $p < 0.10$ , para introducirse el modelo de regresión logística multivariable. Se calcularán intervalos de confianza para el OR obtenido y se utilizara la prueba de Hosmer-Lemeshow para evaluar el ajuste del modelo. Se utilizará los coeficientes beta del modelo de regresión logística multivariable para calcular el puntaje del índice de riesgo. Posteriormente se ajustarán curvas ROC para determinar la capacidad predictiva de las variables identificadas en los modelos bivariados y del modelo global (multivariable)- utilizando el método de Youden se identificará el punto de corte óptimo (que maximice la sensibilidad y especificidad) para identificar pacientes con un estado de hipercoagulabilidad / trombofilico. Se considero un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. Los análisis estadísticos se realizaran en R versión 4.1.0.

## CONSIDERACIONES ETICAS Y DE BIOSEGURIDAD

El presente estudio utilizara datos retrospectivos, sin necesidad de involucrar al paciente, ya que se requiere únicamente de la revisión de expedientes, no existe contraposición hacia las normas del comité de Ética y no se requiere de consentimiento informado para tal fin. Los datos serán anonimizadas con un numero consecutivo para identificar a las pacientes. Solo el investigador principal tendrá acceso a los datos que permitan identificar a las pacientes. Sin embargo si se solicitara un consentimiento al Hospital Juárez de México dirigido archivo clínico para solicitar los expedientes y recabar la información.

## RECURSOS A UTILIZAR

El presente estudio no requiere de ningún financiamiento ni materiales, ya que la información se recopilará de los expedientes clínicos. El software estadístico a utilizar (R versión 4.1.0.) es libre de acceso.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

A continuación, se anexa el calendario de actividades para el protocolo de investigación

	<b>JUNIO 22</b>	<b>JULIO 22</b>	<b>AGOSTO 22</b>	<b>SEPTIEMBRE 22</b>	<b>OCTUBRE 22</b>
<b>Planteamiento del proyecto</b>	XX				
<b>Presentación del protocolo</b>	XX				
<b>Recolección de datos</b>		XX			
<b>Análisis estadístico</b>		XX			
<b>Discusión, conclusiones</b>			XX		
<b>Entrega y presentación</b>				XX	



## RESULTADOS

De un total de 132 pacientes obstétricas atendidas en el Hospital Juárez de México durante el periodo comprendido entre 2021-2022, sólo un 34.09% de las pacientes tuvieron una medición de dímero D al ingreso o durante su estancia hospitalaria. Por lo tanto, se incluyeron en el análisis 45 pacientes obstétricas con una mediana de edad 26 (22-30) años, en 39 (86.7%) de ellas se realizó cesárea, 21 (46.7%) tenían alguna comorbilidad, 18 (40.0%) eran multigestas, la mediana de presión arterial fue de 120/70 (110/66 – 122/80) mmHg y con una mediana de dímero D de 2.08 (1.2-3.59)g/mL, el resto de características se presentan en la **Tabla 1**. Con respecto al número de semanas de gestación, la mediana fue de 37.3 (33.5-38.0).

De acuerdo con la literatura, un valor de dímero D >1000 ng/mL indican un estado de hipercoagulabilidad; sin embargo, en mujeres embarazadas durante el tercer trimestre los valores de dímero D pueden ser mayores (13). Del total de pacientes incluidas, sólo 5 (11.1%) pacientes tuvieron un valor de dímero D >1000 ng/mL. Por lo tanto, para poder definir un estado de hipercoagulabilidad en pacientes obstétricas durante el tercer trimestre, se optó por percentilar acorde a los valores de dímero D y un valor  $\geq 3590$  ng/mL (percentil 75) indicó un estado de hipercoagulabilidad. En la **Tabla 1** se muestran las características generales acorde a los niveles de dímero D.

**Tabla 1.** Características clínicas y bioquímicas de las pacientes obstétricas atendidas en el Hospital Juárez de México durante el 2021-2022.

Variable	N=45	Dímero D <3590ng/mL n=32	Dímero D $\geq 3590$ ng/mL n=13	p
Edad (años)	26.0 (22.0-30.0)	27.5 (23.3-35.0)	25.0 (19.5-28.5)	0.042
Cesárea (%)	39 (86.7)	28 (87.5)	11 (84.7)	0.567
SDG	37.3 (33.5-38.3)	37.3 (33.5-38.5)	39.0 (38.0-39.5)	0.011
Multigesta	18 (40.0)	13 (40.6)	5 (38.5)	0.893
Comorbilidades (%)	21 (46.7)	17 (53.1)	4 (30.8)	0.173
Saturación de O <sub>2</sub> (%)	96.0 (95.0-98.0)	96.0 (95.0-98.0)	96.0 (95.5-99.0)	0.726
PAS (mmHg)	120 (110-122)	120 (110-120)	120 (106-127)	0.949
PAD (mmHg)	70 (66-80)	70 (67-80)	70 (60-85)	0.779

Hemoglobina (mg/dL)	12.4 (11.4-13.3)	12.8 (11.9-13.7)	11.3 (10.6-12.2)	<0.001
Creatinina (mg/dL)	0.54 (0.45-0.67)	0.52 (0.45-0.62)	0.58 (0.49-0.76)	0.153
Ferritina (mg/dL)	132.0 (56.6-295.0)	186.3 (57.7-324.0)	102.0 (52.6-307.0)	0.505
Dímero D (mg/mL)	2.08 (1.2-3.59)	1.39 (1.09-2.23)	5.41 (3.59-7.14)	<0.001
INR	1.05 (1.01-1.12)	1.05 (1.01-1.12)	1.12 (1.02-1.34)	0.106
TP (%)	104.0 (96.4-109.5)	103.9 (96.1-111.8)	104.0 (92.9-107.5)	0.437
TPT	28.3 (25.9-32.2)	27.4 (25.8-31.7)	28.5 (26.9-38.8)	0.139
Tiempos-TP	12.1 (11.4-12.5)	12.1 (11.5-12.4)	11.8 (11.3-12.9)	0.818

Los datos cualitativos se expresan como frecuencias y porcentajes, en cambio las variables cuantitativas como mediana y rango intercuartilar. Abreviaturas; SDG: semanas de gestación; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; TPT: tiempo parcial de tromboplastina; TP: tiempo de protrombina; INR: relación internacional normalizada. \*16 datos perdidos.

Al comparar a las pacientes (n=13) con un estado de hipercoagulabilidad (dímero D  $\geq$  percentil 75), se puede observar que tuvieron una edad menor; 25 (19.5-28.5) contra 27.5 (23.3-35.0) años,  $p=0.048$ . Además, tuvieron menores niveles hemoglobina; (12.8 vs 11.3 mg/dL,  $p<0.001$ ). Sin embargo, se observó una diferencia estadística con respecto a las semanas de gestación, las mujeres con un estado de hipercoagulabilidad tuvieron un mayor número de semanas de gestación; 39.0 vs 37.3,  $p=0.011$ . En ambos grupos se practicaron un número similar de cesáreas para la resolución del embarazo durante su ingreso al hospital,  $p<0.567$ . Un número similar de pacientes reportó tener más de un embarazo previo, a pesar de que el 53.1% de las pacientes con niveles de dímero D  $<3590$  ng/mL reportaron alguna comorbilidad con respecto al 30.8% del grupo de pacientes en un estado de hipercoagulabilidad, esta diferencia no fue estadísticamente significativa,  $p=0.176$ . De igual forma, no se observaron diferencias con respecto a la presión arterial y la saturación de oxígeno al ingreso, así como en los tiempos de coagulación y el INR,  $p>0.05$ .

Después se ajustaron modelos de regresión lineal para evaluar qué variables estaban relacionadas de forma lineal con los valores de dímero D en las pacientes obstétricas, **Tabla 2**. La edad y los valores de hemoglobina mostraron una relación lineal negativa, es decir, a mayor edad o mayor nivel de hemoglobina menores niveles de dímero D. En cambio, a mayor número de semanas de gestación mayores niveles de dímero D; [ $\beta=0.053$ , IC95% 0.018-0.089,  $p=0.004$ ]. Adicionalmente, se observó una tendencia estadística con respecto a la relación de los niveles de dímero D y la presencia de comorbilidades y los valores de INR: la presencia de comorbilidades se asoció de forma negativa, en cambio a mayores niveles de INR mayores valores de dímero D; [ $\beta=-0.358$ , IC95% -0.785 – 0.070,  $p=0.099$ ] y [ $\beta=1.193$ ,

IC95% -0.145 – 2.293, p=0.079], respectivamente. Con el resto de las variables presentadas en la **Tabla 2** no se observó una relación lineal significativa con los valores de dímero D.

**Tabla 2.** Modelos de regresión líneal simple para evaluar la relación entre los valores de Dímero D y las características clínicas y bioquímicas de las pacientes obstétricas atendidas en el Hospital Juárez de México.

Variable	$\beta$	IC95%	p
Edad	-0.035	-0.069 - -0.001	0.048
Cesárea	0.134	-0.513-0.780	0.678
SDG	0.071	0.032-0.110	0.001
Multigesta	-0.174	-0.621 – 0.272	0.436
Comorbilidades	-0.358	-0.785-0.070	0.099
Saturación de O <sub>2</sub> (%)	-0.007	-0.100-0.086	0.886
PAS (mmHg)	-0,001	-0.021-0.020	0.960
PAD (mmHg)	0.001	-0.022 – 0.022	0.992
Hemoglobina	-0.287	-0.420 - -0.153	<0.001
Creatinina mg/dL	0.546	-1.055 – 2.148	0.495
Ferritina	-0.001	-0.002-0.001	0.413
INR	1.193	-0.145-2.531	0.079
TP (%)	0.408	-1.476- 2.293	0.664
TPT	0.003	-0.002 – 0.007	0.257
TP	-0.090	-0.356-0.177	0.500

Abrebiaturas; SDG: semanas de gestación; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; TPT: tiempo parcial de tromboplastina; TP: tiempo de protrombina; INR: relación internacional normalizada.

Una vez que se identificaron a través de los modelos de regresión lineal simple las variables asociadas a los valores de dímero D con un valor  $p < 0.10$ , se ajustaron modelos de regresión lineal múltiple, **Tabla 3**.

**Tabla 3.** Modelos de regresión lineal múltiple para evaluar la relación entre los niveles de Dímero D y las variables clínicas y bioquímicas de las pacientes obstétricas atendidas en el Hospital Juárez de México.

	Variable	$\beta$	IC95%	p
Modelo 1 n=45 R2=0.325	Comorbilidades	-0.255	-0.634 – 0.125	0.182
	Hemoglobina	-0.165	-0.332 – 0.002	0.053
	INR	0.129	-0.059 – 0.316	0.172
	Edad	-0.001	-0.039 – 0.037	0.954
	Semanas de gestación	0.049	0.008-0.090	0.020

Al evaluar el modelo, la variable hemoglobina fue la única que mostró una relación negativa con los valores de dímero D que mostró tendencia estadística ( $p=0.053$ ). Lo que indica que a mayores niveles de hemoglobina menor valor de dímero D. En cambio, las semanas de gestación mostró una relación lineal positiva estadísticamente significativa; entonces, a mayor semana de gestación mayor concentración de dímero D, independientemente de la edad, comorbilidades e INR. El resto de las variables incluidas en el modelo no alcanzaron la significancia estadística. Por lo tanto, se puede concluir que el modelo explica el 32.5 % de la variabilidad de las concentraciones de dímero D. **Tabla 3**.

Como se indicó previamente, el total de pacientes incluidas se dividieron en dos grupos acorde a la percentil 75 de dímero D ( $<3590$  vs  $\geq 3590$  ng/mL) y se ajustaron modelos de regresión logística para identificar a las pacientes con valores de dímero D  $\geq$  percentil 75 partiendo de las variables identificadas en el análisis de regresión lineal simple que tuvieran un valor de  $p < 0.10$ , **Tabla 4**. Interesantemente, cuando se evaluó a través de un modelo de regresión logística simple, las semanas de gestación permiten identificar a pacientes con dímero D mayor a 3590ng/mL, se observó que entre más semanas de gestación las pacientes tienen 63.0% de posibilidades de tener una concentración de dímero D  $\geq$  percentil 75; [OR=1.639, IC95% 1.029-2.611,  $p=0.37$ ]. Sin embargo, cuando se ajusta por edad materna, INR y hemoglobina la relación diluye y no muestra una asociación estadísticamente significativa [OR=1.504, IC95% 0.897-2.794,  $p=0.229$ ]. Por lo tanto, se decidió excluir semanas de gestación del modelo. Entonces, el modelo general quedó integrado por las variables: edad materna, hemoglobina e INR; sin embargo, únicamente la hemoglobina mantuvo una relación estadísticamente significativa, pero se optó por preservar a las variables que

mostraron una tendencia estadística; INR y edad materna,  $p < 0.10$ . El modelo indica que las pacientes con valores más altos de hemoglobina tienen 68.1% menos posibilidades de tener un valor de dímero D arriba de la percentil 75, [OR=0.319, IC95% 0.103-0.989]. En cambio, las pacientes obstétricas con mayores niveles de INR (arriba de 1 desviación estándar) tienen 6.50 veces más posibilidades de tener un valor de dímero D mayor a la percentil 75, [OR=7.491, IC95% 0.892-62.884]. Por último, mayor edad materna indica que las pacientes tienen 17.3% menos posibilidades de tener un nivel de dímero D mayor a la percentil 75, [OR=0.827, IC95% 0.667-1.025]. Además se evaluó si el modelo ajustaba adecuadamente los datos utilizando la prueba de Hosmer-Lemeshow, el valor-p fue  $> 0.05$  lo que indica que el modelo ajusta adecuadamente los datos. Por último, se extrajeron los valores ajustados por el modelo y se obtuvo el área bajo la curva (AUC), el AUC del modelo fue de 0.898 (IC95% 0.793-1.00) que indica que el modelo identifica adecuadamente a los pacientes con valores de dímero D arriba de la percentil 75 ( $\geq 3590$  ng/mL), **Figura 1**.

**Tabla 4.** Modelo de regresión logística múltiple para evaluar las variables que identifican a pacientes obstétricas con un valor de dímero D mayor o igual a la percentil 75 ( $\geq 3590$  ng/mL).

Variable	$\beta$	OR	IC95%	p
Hemoglobina	-1.141	0.319	0.103-0.989	0.048
INR	2.014	7.491	0.892-62.884	0.064
Edad	-0.190	0.827	0.667-1.025	0.083
Hosmer-Lemeshow p=0.087		AUC= 0.898 (0.793-1.00)		

Posteriormente, se evaluó si el estado de hipercoagulabilidad indicaba mayor frecuencia de desenlaces adversos por COVID-19 y/o complicaciones obstétricas durante la estancia hospitalaria de las pacientes, **Tabla 5**. En total, 17 (37.8%) pacientes tuvieron alguna complicación; 11 (24.4%) ingresaron a la Unidad de Cuidados Intesivos (UCI), 1 (2.2%) paciente requirió de ventilación mecánica invasiva y sólo se reportó una deceso (2.2%). Además, en 6 (13.3%) pacientes se registraron complicaciones obstétricas que incluyeron; hemorragia obstétrica y/o preeclampsia con datos de severidad. En total, se activaron en 3 (6.7%) pacientes el código mater dada la gravedad de la enfermedad por SARS-CoV-2. Cuando se evaluó si el estado de hipercoagulabilidad (dímero D  $\geq$  percentil 75) indicaba mayor frecuencia de desenlaces adversos, no se encontró asociación alguna,  $p > 0.05$ . Sólo para el caso de código mater, se observó 2 (15.4%) pacientes con un valor de dímero D  $\geq$  percentil 75 contra 1 (3.1%) de las pacientes con valores inferiores de dímero D; sin embargo, debido a la poca frecuencia de los casos y dado el valor de  $p = 0.196$ , no se puede

indicar que pacientes con un estado de hipercoagulabilidad tuvieron mayor frecuencia de activación del código mater durante su ingreso al hospital.

**Tabla 5.** Desenlaces adversos observados en pacientes obstétricas acorde al estado de hipercoagulabilidad indicado por un valor de dímero D  $\geq$  percentil 75 ( $\geq 3590$  ng/mL).

Variable	N=45	Dímero D < p75 n=32	Dímero D $\geq$ p75 n=13	p
Complicaciones	17 (37.8)	12 (37.5)	5 (38.5)	0.952
UCI	11 (24.4)	8 (25.0)	3 (23.1)	0.892
VMI	1 (2.2)	1 (3.1)	0 (0.0)	0.711
Muerte	1 (2.2)	1 (3.1)	0 (0.0)	0.711
Complicación obstétrica	6 (13.3)	4 (12.5)	2 (15.4)	0.567
Código mater	3 (6.7)	1 (3.1)	2 (15.4)	0.196

Los datos se expresan como frecuencias y porcentajes.

Al evaluar si los niveles de dímero D permitían identificar a pacientes con algún evento adverso durante su estancia hospitalaria, **Tabla 6**. No se observó que los niveles de dímero D en pacientes obstétricas permitieran identificar aquellas con eventos adversos de cualquier tipo durante su estancia hospitalaria. Incluso al ajustar por edad y comorbilidades no se observó asociación alguna. Para el caso de mortalidad debido a que sólo se registró un evento, no se consideró para el análisis multivariado.

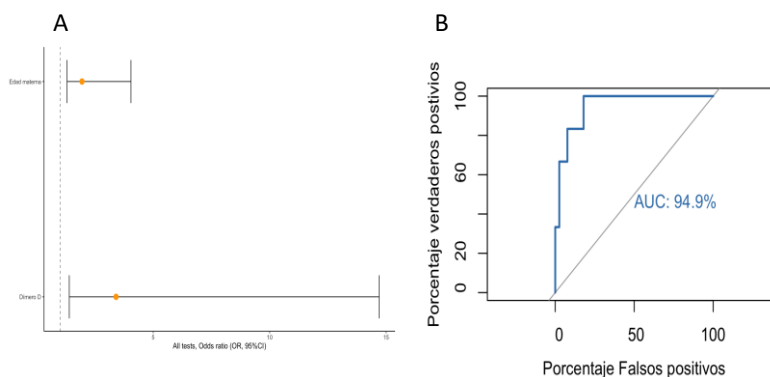
**Tabla 6.** Modelos de regresión logística univariados y multivariados para evaluar la relación entre eventos adversos registrados durante la estancia hospitalaria de pacientes obstétricas atendidas en el Hospital Juárez de México.

Variable	Beta	OR	IC95%	p
Complicaciones	-0.076	0.927	0.399-2.153	0.859
UCI	-0.494	0.610	0.226-1.646	0.329
VMI	-1.123	0.325	0.018-5.910	0.448

Modelos de regresión logística univariados.	Muerte	0.938	2.554	0.146-44.592	0.520
	Complicación obstétrica	0.502	1.652	0.490-5.566	0.418
	Código mater	0.329	1.390	0.272-7.114	0.693
Modelos de regresión logística multivariados.	Complicaciones	0.287	1.333	0.669-2.658	0.414
	UCI	-0.331	0.718	0.333-1.548	0.398
	VMI	0.099	1.104	0.018-15.930	0.998
	Complicación obstétrica	1.766	5.847	0.108-48.279	0.933
	Código mater	1.659	5.256	(0.218-12.694)	0.307

El modelo multivariado está ajustado por edad materna y comorbilidades.

Sin embargo, al ajustar sólo por edad materna se observó que los niveles de dímero D permitían identificar a pacientes que presentaron complicaciones obstétricas (hemorragia uterina y/o preeclampsia con datos de severidad), **Figura 1A**.



**Figura 1. A)** Modelo de regresión logística para evaluar la relación entre los niveles de dímero D y la edad materna para identificar a paciente con complicaciones obstétricas; **B)** Curva ROC para evaluar el área bajo la curva del modelo anterior.

El modelo permite establecer que a mayor edad materna, las pacientes tienen 94.4% de posibilidades de presentar alguna complicación obstétrica durante la estancia hospitalaria; [OR=1.944, IC95% 1.130-3.345,  $p=0.016$ ]. Por otro lado, por cada aumento en 1microg/mL de dímero D, las pacientes obstétricas tienen hasta 2.405 veces más posibilidades de presentar alguna complicación obstétrica durante su estancia hospitalaria; [OR=3.405, IC95% 1.118-

10.374,  $p=0.031$ ]. Se evaluó el ajuste del modelo con el estadístico de Hosmer-Lemeshow;  $p=0.996$ . Por último, se evaluó la capacidad de modelo para identificar a las pacientes que presentaron complicaciones obstétricas,  $AUC=0.949$  (IC95% 0.880-1.00), **Figura 1B**.

Finalmente, se evaluó si las variables clínicas y bioquímicas permitían identificar a las pacientes con alguna complicación durante su estancia hospitalaria ajustando modelos de regresión logística univariados, **Tabla 7**. Las variables que por sí solas permiten identificar a pacientes con eventos adversos durante su estancia fueron; la presión arterial sistólica [OR=1.083,  $p=0.019$ ] y los valores de INR [OR=0.149,  $p=0.034$ ]. La edad materna fue la única variable que mostró una tendencia estadística [OR=1.090,  $p=0.100$ ]. De acuerdo con dichos modelos es posible establecer que a mayor edad y presión arterial sistólica mayores posibilidades de presentar algún desenlace adverso durante la estancia hospitalaria. En cambio, por cada aumento en una desviación estándar de INR las pacientes tienen 85.1% menos posibilidades de presentar cualquier evento adverso durante su estancia hospitalaria.

**Tabla 7.** Modelos de regresión logística univariados para evaluar las variables clínicas y bioquímicas que permiten identificar a pacientes que presentaron algún evento adverso durante su estancia en el Hospital Juárez de México.

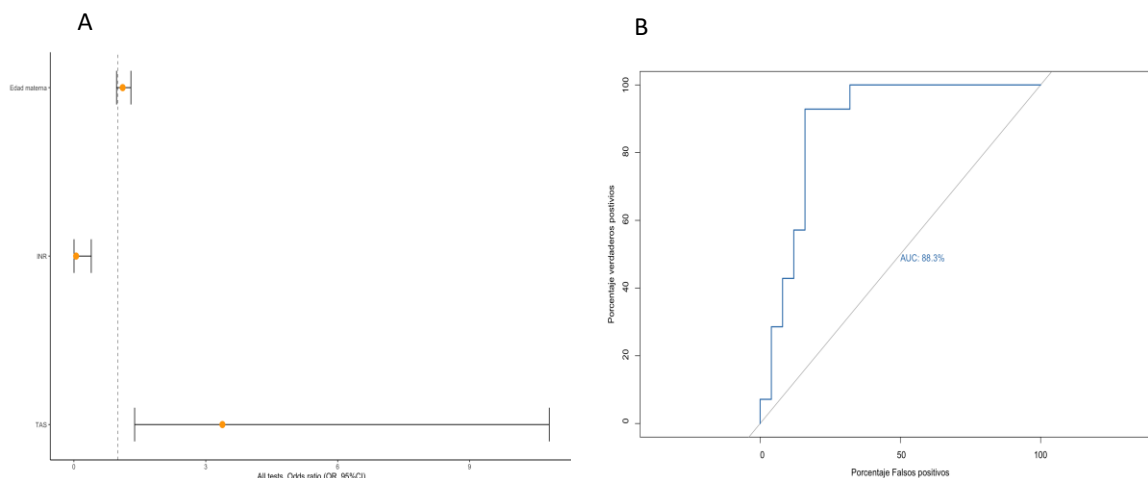
Variable	$\beta$	OR	IC95%	p
Edad (años)	0.086	1.090	0.983-1.208	0.100
Cesárea	1.731	5.646	0.001-91.422	0.991
SDG	0.011	1.011	0.892-1.247	0.864
Multigesta	0.316	1.375	0.396-4.775	0.616
Comorbilidades	0.025	1.026	0.307-3.432	0.967
Saturación de O <sub>2</sub> (%)	-0.180	0.835	0.642-1.087	0.245
PAS (mmHg)	0.079	1.083	1.013-1.157	0.019
PAD (mmHg)	0.026	1.026	0.967-1.090	0.397
Hemoglobina	0.038	1.038	0.669-1.611	0.866
Creatinina mg/dL	1.035	2.816	0.035-22.837	0.644



Ferritina	0.003	1.003	0.998-1.007	0.216
INR	-1.093	0.149	0.001-0.435	0.034
TP (%)	3.166	23.713	0.105-53.718	0.353
TPT	0.003	1.003	0.990-1.015	0.686
TP	-0.279	0.757	0.360-1.589	0.461

Abrebiaturas; SDG: semanas de gestación; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; TPT: tiempo parcial de tromboplastina; TP: tiempo de protrombina; INR: relación internacional normalizada. \*16 datos perdidos.

Una vez identificadas las variables asociadas a la presencia de eventos adversos por COVID-19 o complicaciones obstétricas con un valor  $p \leq 0.100$ , se ajustó un modelo de regresión logística multivariado **Figura 2A**. El modelo incluyó edad materna [OR=1.109, IC95% 0.970-1.297,  $p=0.090$ ], INR [OR=0.050, IC95% 0.002-0.395,  $p=0.016$ ] y presión arterial sistólica [OR=3.378, IC95% 1.382-10.812,  $p=0.017$ ].

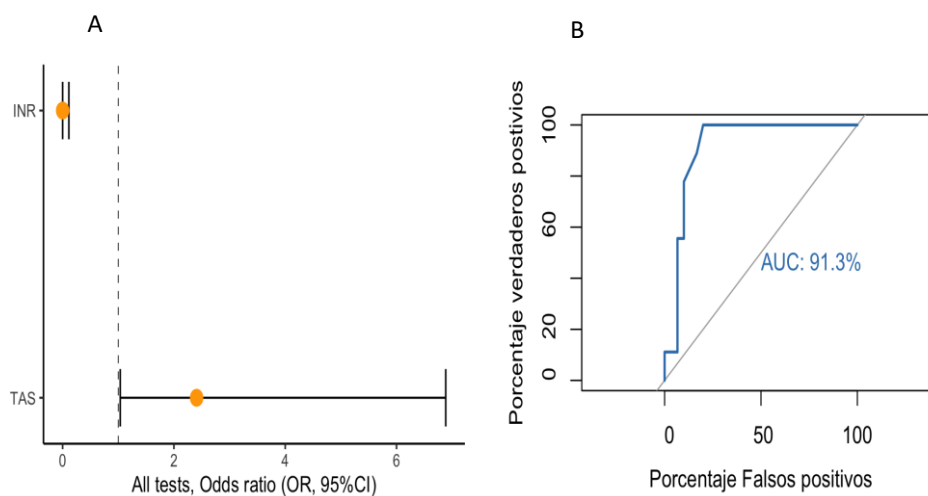


**Figura 2. A)** Modelo de regresión logística para predecir la presencia de complicaciones durante la estancia hospitalaria de pacientes obstétricas; **B)** Curva ROC para evaluar el área bajo la curva del modelo anterior.

Con base en el modelo, se puede indicar que a mayor edad materna 10.9% de posibilidades de presentar el evento y por cada aumento en una desviación estándar de presión arterial sistólica las pacientes tienen 2.378 veces más posibilidades de presentar algún evento adverso (por COVID-19 o complicación obstétrica). Por otro lado, por cada aumento en una

desviación estándar de INR las pacientes tienen hasta 95% menos posibilidades de presentar cualquier evento adverso durante su estancia hospitalaria. El modelo ajustó adecuadamente los datos; Hosmer-Lemeshow,  $p=0.546$ . En la **Figura 2B** se muestra la curva ROC del modelo:  $AUC=0.883$ ,  $IC95\%$  0.775-0.991.

Además, se evaluaron las variables que se asociaban a ingreso a la UCI, ventilación mecánica invasiva y/o mortalidad en conjunto, **Figura 3**. En el análisis multivariado, únicamente el INR y la presión arterial sistólica permitieron identificar a las pacientes que presentaron alguno de los eventos anteriormente descritos, **Figura 3A**. Por cada aumento en una desviación estándar de INR las pacientes tuvieron 89.9% menos posibilidades de presentar alguna complicación por COVID-19 durante su estancia hospitalaria; [ $OR=0.111$ ,  $IC95\%$  0.008-0.686,  $p=0.047$ ]. En contraste, por cada aumento en una desviación estándar de presión arterial sistólica, las pacientes tuvieron 1.407 veces más posibilidades de presentar alguna complicación por COVID-19; [ $OR=2.407$ ,  $IC95\%$  1.036-6.886,  $p=0.049$ ]. El modelo ajustó adecuadamente los datos: Hosmer-Lemeshow  $p=0.288$ . En la **Figura 3B** se presenta la curva ROC que corresponde a dicho modelo;  $AUC=0.913$ ,  $IC95\%$  0.822-1.00.



**Figura 3. A)** Modelo de regresión logística para predecir la presencia de complicaciones asociadas a COVID-19 (ingreso a UCI, ventilación mecánica invasiva y/o mortalidad) durante la estancia hospitalaria de pacientes obstétricas; **B)** Curva ROC para evaluar el área bajo la curva del modelo

## DISCUSIÓN

Debido a la pandemia por SARS-CoV-2, la atención hospitalaria se adaptó para hacer frente a las fases epidemiológicas debidas a la enfermedad COVID-19 en cada país. En este trabajo, se evaluó si un estado de hipercoagulabilidad en pacientes obstétricas con infección por SARS-CoV-2 se asociaba con eventos obstétricos adversos y qué variables clínicas, bioquímicas y/o sociodemográficas se asociaban con dicho estado de hipercoagulabilidad. Las pacientes obstétricas con un estado de hipercoagulabilidad (Dímero D  $\geq$  percentil 75) fueron más jóvenes, tenían un mayor número de semanas de gestación y niveles más bajos de hemoglobina total.

En infecciones agudas por microorganismos, el organismo desencadena una respuesta hemostática adaptativa de hipercoagulabilidad que ocurre como parte de una respuesta inflamatoria sistémica, denominada tromboinflamación o inmunotrombosis (11). Además, en el embarazo se agrega mayor complejidad, dado su estado fisiológico de hipercoagulabilidad con factores de riesgo observados en ciertos pacientes durante el tercer trimestre, donde particularmente destaca el fibrinógeno y dímero D, este último aumenta hasta un 50% por encima del valor inicial en el tercer trimestre. (8) Debido a que las mujeres embarazadas en el último trimestre del embarazo tienen un mayor riesgo de complicaciones, la Sociedad Internacional en Trombosis y Hemostasia sugiere que aquellos casos con elevación significativa arriba de 3 a 4 veces su valor normal deben ser hospitalizado. (8)

En específico, el dímero D elevado asociado con COVID-19 es un marcador negativo de coagulopatía, evolución y mortalidad. Por lo anterior desde la descripción de la coagulopatía asociada con COVID-19 al inicio de la infección, la terapia anticoagulante se convirtió en una pauta fundamental del tratamiento. Sin embargo, en mujeres embarazadas en el último trimestre se observan niveles mayores sin que traduzcan en un mayor riesgo de morbimortalidad. En pacientes con COVID-19 atendidas en el Hospital Juárez de México, se observaron niveles mayores a 1000ng/mL en el 90% de las pacientes con medición disponible. Por lo tanto, se definió un estado de hipercoagulabilidad como un valor de dímero D mayor o igual al percentil 75 ( $\geq 3590$ ng/mL). Ibarra y cols. evaluaron en 120 pacientes obstétricas durante el tercer trimestre del embarazo sin historial de riesgo trombótico y/o infección aguda al momento de la evaluación y reportaron que los valores de dímero D pueden variar desde un valor de 570 a 3410 ng/mL (13). Entonces, al considerar la percentil 75 como punto de corte para indicar hipercoagulabilidad en pacientes obstétricas durante el tercer trimestre, las pacientes con dímero D  $\geq 3590$  ng/mL tendrían niveles patológicos que podrían estar asociados con la presencia de infección aguda y, por tanto, de un estado de tromboinflamación o inmunotrombosis.

Además, durante el embarazo, el parto y el puerperio, los niveles de dímero D y fibrinógeno se elevan. El aumento de los niveles de dímero D probablemente es causado por la coagulación y la fibrinólisis continua durante el desarrollo normal de la placenta, lo que provoca que un número alto de pacientes obstétricas a medida que progresan en su embarazo, también aumenten los niveles de dímero D (22, 23). Tal y como se reportó, las semanas de gestación y los niveles de dímero D mostraron una relación lineal positiva, es decir, a mayor

número de semanas de gestación mayor nivel de dímero D al momento del ingreso hospitalarios en pacientes obstétricas con infección por SARS-CoV-2. Por otro lado, Tang y cols reportaron que los niveles de dímero-D ascienden a medida que avanza el embarazo, llegando a un punto máximo a las 48-72 horas posparto y retornando a la normalidad a las 1-8 semanas posparto (24).

Interesantemente, se observó que a menor edad de las pacientes obstétricas con COVID-19, los niveles de dímero D fueron más altos. Sin embargo, se ha demostrado que el dímero D aumenta con la edad, lo que puede causar una menor especificidad en pacientes mayores. Característicamente, la especificidad puede oscilar entre el 49 y el 67 % en pacientes  $\leq 50$  años, pero en pacientes mayores la especificidad es del 0 al 18 % (25). Esta observación podría estar en relación con las semanas de gestación ya que en el modelo multivariado al ajustar por semanas de gestación, la edad ya no muestra una relación lineal significativa, pero si las semanas de gestación. Por lo tanto, el hallazgo reportado indica que las mujeres más jóvenes tuvieron un mayor número de semanas de gestación al momento de su valoración.

De igual forma, se observó que los niveles de hemoglobina se asociaron a un mayor nivel de dímero D al momento de la evaluación, independientemente de la edad y semanas de gestación. Estudios previos han reportado que los niveles bajos de hemoglobina, elevado conteo de plaquetas y PCR se asocian con mayores niveles de dímero D en pacientes hospitalizados con riesgo elevado de eventos trombóticos. Incluso, se ha reportado que los niveles bajos de hemoglobina y elevado conteo de plaquetas son factores predictores independientes de eventos trombóticos en pacientes sometidos a cirugía (26).

A pesar de que los niveles de dímero D se han asociado con coagulopatía, morbilidad y mortalidad en pacientes con COVID-19 (11). En la muestra de pacientes obstétricas con COVID-19 no se observó relación alguna entre los niveles de dímero D y eventos adversos (ingreso a UCI, VMI, mortalidad, hemorragia obstétrica y estados hipertensivos del embarazo) durante la estancia hospitalaria de las pacientes. Incluso al analizar por separado los eventos adversos no se observó asociación con ingreso a UCI, VMI y mortalidad. Sin embargo, al ajustar por edad y semanas de gestación, los niveles de dímero D se asociaron con mayor riesgo de presentar hemorragia obstétrica y/o preeclampsia con datos de severidad.

Después, se evaluó si las variables clínicas y bioquímicas permitían identificar a las pacientes con alguna complicación durante su estancia hospitalaria. Cuando se evaluó como desenlace cualquier evento adverso durante la hospitalización, la edad materna y la presión confirieron mayores posibilidades de presentar algún evento; en cambio, un nivel mayor de INR se asoció con menores posibilidades de presentar cualquier evento adverso por COVID-19. Además, al ajustar modelos de regresión logística múltiple cuyo desenlace fue ingreso a UCI, VMI y/o mortalidad, únicamente el INR y la presión arterial sistólica fueron predictores de dichos eventos en conjunto. En contraste, diversos estudios han reportado que los valores prolongados de INR se asocian significativamente con la gravedad y la mortalidad por COVID-19. Tanto la prolongación del INR como las elevaciones del dímero D pueden ser útiles para diagnosticar la coagulopatía asociada a la COVID-19 y predecir los resultados clínicos (27). Sin embargo, estas evaluaciones se han realizado en pacientes que no se encuentran en estado gestante. Dado que el INR se utiliza para evaluar el riesgo de

hemorragia o el estado de coagulación de los pacientes, la asociación negativa con los desenlaces adversos podría indicar un estado de hipercoagulabilidad menor en comparación con aquellos con niveles mas bajos de INR. Aunque valores muy altos de INR podrían indicar consumo de los factores de coagulación en el proceso de coagulación, por tanto indicar en un caso severo cuagulación intravascular diseminada y asociarse con mayor riesgo de morbimortalidad, tal y como se ha observado en diversos estudios en pacientes con COVID-19 (27).

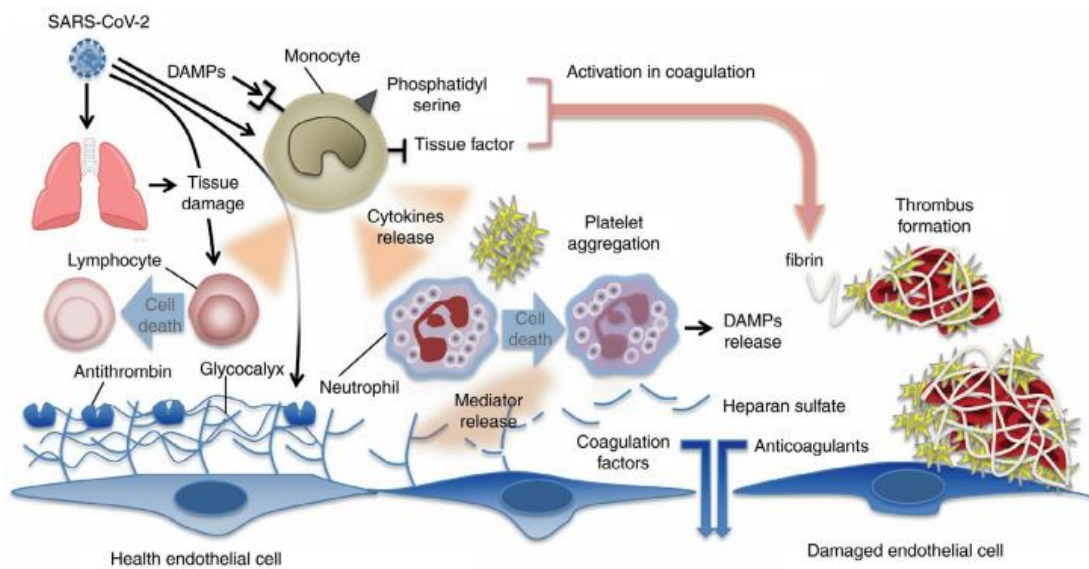
Finalmente, es importante considerar las fortalezas y limitantes de este estudio. En primer lugar, es el primer estudio en México que reporta la relación entre los niveles de dímero D y eventos adversos registrados durante la estancia hospitalaria en pacientes obstétricas con COVID-19 durante el tercer trimestre del embarazo. Además, de considerar la relación de los niveles de dímero D con otras variables clínicas y bioquímicas. Sin embargo, la principal limitante del estudio es el número reducido de pacientes incluidas en el análisis que pudo limitar la identificación de diferencias o asociaciones estadísticamente significativas, poder estadístico reducido. Por lo tanto, la interpretación de los resultados debe ser cuidadosa. Sin embargo, se aplicó un diseño de casos y controles, diseño metodológico útil para el estudio de eventos y/o enfermedades raras o poco prevalentes como sucedió en este caso, número reducido de pacientes obstétricas con medición de dímero D. Además, al no haber puntos de corte específicos de dímero D en pacientes obstétricas, niveles mayores a 500 o 1000 ng/mL podrían no indicar un estado de hipercoagulabilidad o mayor riesgo de eventos tromboticos en las pacientes; por lo tanto, se decidió clasificar a las pacientes acorde a la percentila 75 de dímero D ( $\geq 3590$  ng/mL) para indicar un estado de hipercoagulabilidad.

## CONCLUSIONES

En conclusión, los niveles de dímero D se asociaron con las semanas de gestación y niveles más bajos de hemoglobina total. Pero, no con mayor riesgo de morbimortalidad por COVID-19 en pacientes obstétricas en el tercer trimestre de gestación. No obstante, los niveles de dímero D se asociaron con mayores posibilidades de presentar hemorragia obstétrica y/o preeclampsia con datos de severidad en pacientes obstétricas con COVID-19. Sin embargo, se requieren de estudios con un mayor número de casos para confirmar los hallazgos reportados por estudios previos y los reportados anteriormente. Por último, la atención estrecha de pacientes embarazadas con infección por SARS-CoV-2 para prevenir complicaciones materno-fetales es relevante; además, la medición de dímero D y demás parámetros de coagulación (INR) desde la etapa temprana de la enfermedad también podrían ser útil para controlar y manejar la enfermedad de COVID-19 en mujeres embarazadas.

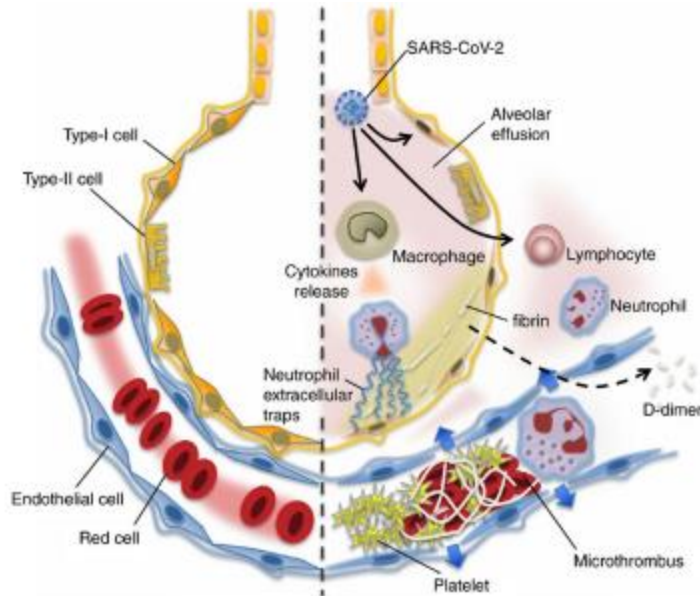
## ANEXOS

Figura 1.



**FIGURE 1** Mechanisms of coagulation activation and thromboinflammation in COVID-19. Both pathogens (viruses) and damage-associated molecular patterns (DAMPs) from injured host tissue can activate monocytes. Activated monocytes release inflammatory cytokines and chemokines that stimulate neutrophils, lymphocytes, platelets, and vascular endothelial cells. Monocytes and other cells express tissue factor and phosphatidylserine on their surfaces and activate coagulation. Healthy endothelial cells maintain their antithrombogenicity by expressing glycocalyx and its binding protein antithrombin. Damaged endothelial cells change their properties to procoagulant following disruption of the glycocalyx and loss of anticoagulant proteins. From Iba T, Levy JH, et al with permission<sup>6</sup>

Figura 2.



**FIGURE 2** In the undamaged lung (left), continuous blood flow and effective oxygenation are recognized. COVID-19 infection causes an intense inflammatory reaction (right). The lung tissue damages are induced by uncontrolled activation of lymphocytes and possibly neutrophil activation (neutrophil extracellular trap [NET] formation). Increased pulmonary production of platelets is also involved in the defense process. In the damaged lung, the virulence of COVID-19 or unabated inflammatory reaction causes pulmonary microthrombi, endothelial damage, and vascular leakage. The host intends to control the thrombus formation by vigorous fibrinolysis as lung has high fibrinolytic capacity. The fibrin-degraded fragment (D-dimer) spills into the blood and is detected in the blood samples. From Iba T, Levy JH et al with permission<sup>6</sup>



## BIBLIOGRAFIA

1. CONAVE. (28 ENERO 2021). AVISO EPIDEMIOLOGICO. GOBIERNO DE MEXICO, 1, 1-4.
2. GOBIERNO DE MEXICO. (10 ABRIL 2020). Lineamiento para la prevención y mitigación de COVID-19 en la atención del embarazo, parto, puerperio y de la persona recién nacida. SECRETARIA DE SALUD, 1, 1-24.
3. Gauna M, Bernava J.. (31 Marzo 2020). Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a COVID-19 (RITAC). CorSalud, 12, 60-63.
4. Chiu-Lin Wang. (25.06.2020). Impact of COVID-19 on Pregnancy. International Journal of Medical Sciences, 18, 1-5.
5. Thompson L.,Et AL.. (11.06.2020). COVID-19-related disease severity in pregnancy. American Journal of Reproductive Immunology, 1, 1-11.
6. [COVID-19: Acute limb ischemia - UpToDate \(unam.mx\)](#)
7. Majluf-Cruz A. (17.08.2020) Coagulopatía asociada con COVID y trombosis: oportunidad para cambiar, 156, 490-492.
8. Vlachodimitropoulou E, Vivanti Alexandre (13.04.2020), COVID-19 and acute coagulopathy in pregnancy. International Society on Thrombosis and Hemostasis,18, 1648.-1652.
9. D'Souza Rohan, Malhame I, (13.06.2020) A critical review of the pathophysiology and thrombotic complications and clinical practice recommendations for thromboprophylaxis in pregnant patients with COVID-19, Nordics Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology, 99, 1110 -1120.
10. Abraham Majluf-Cruz. (17.08.2020). Coagulopatía asociada con COVID y trombosis: oportunidad para cambiar. GACETA MÉDICA DE MÉXICO, 190, 490-492.
11. Jerrold H. Levy. (31 Diciembre 2020). COVID-19: Thrombosis, thromboinflammation, and anticoagulation considerations. International Journal Laboratory Hematology, 1, 29-35.
12. A. D. Makatsariya. (06.06.2020). Thrombotic microangiopathy, DIC-syndrome and COVID-19: link with pregnancy prothrombotic state. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 1, 1-10.
13. Ibarra IV. (enero 2020). Determinación de intervalos de referencia para dímero d y fibrinógeno en embarazadas durante el tercer trimestre, en el hospital materno neonatal “dr. Ramón carrillo”. Bioinforma digital, 1, 1-8.
14. Pradip Dashraath, MBBS, MRCOG. (Junio 2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1, 521-531.
15. Hospital Clínic | Universitat de Barcelona.. (04 Febrero 2022). PROTOCOLO: CORONAVIRUS (COVID-19) Y GESTACIÓN (. Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona, 16, 1-44
16. Marina N. Boushra, Alex Koyfman, Brit Long. (7 October 2020). COVID-19 in pregnancy and the puerperium: A review for emergency physicians. American Journal of Emergency Medicine, 2018, 1-22.
17. Diana Borre-Naranjo, Jose Santacruz. (31 de Marzo 2020). Infección por SARS-CoV-2 en la paciente obstétrica: una perspectiva desde el cuidado crítico. Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo., 6 de Abril 2020, 1-10.
18. Marta B,ellesini,Helia Robert-Ebadi. (24 February 2021). D-dimer to rule out venous thromboembolism during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost, 0, 1-14.
19. Danilo Nápoles Méndez,Dianela Nápoles García. (2012). Normal hemostasis and disseminated intravascular clotting in Obstetrics. MEDISAN, 16 (3), 1-29.
20. Rakesh Kumar, Cuta Meurah Yeni. ( 9 February 2021). SARS-CoV-2 infection during pregnancy and pregnancy-related conditions: Concerns, challenges, management and mitigation strategies—a narrative review. ELSEVIER, 12, 863-875.
21. Madalina Timircan,Felix Bratosin. ( 30 June 2021). Exploring Pregnancy Outcomes Associated with SARS-CoV-2 Infection. Medicina, 57 (796), 1-9.
22. Szecei P. B., Jorgensen M., Klajnbard A. Haemostatic reference intervals in pregnancy. Thromb Haemost. 2010;103:718–727.
23. Hedengran KK, Andersen MR, Stender S, et al. Large D-dimer fluctuation in normal pregnancy: a longitudinal cohort study of 4117 samples from 714 healthy Danish women. Obstet Gynecol Int. 2016;2016:1.
24. Yuxian Tang, Yihui Ling, Huachao Mai. MetaAnalysis of reference values of haemostatic markers during pregnancy and childbirth. Taiwanese Journal of Obstetric and Gynecology, 2018.
25. Penalzoza A et al. Performance of Age-Adjusted D-Dimer Cut-Off to Rule Out Pulmonary Embolism. J Thrombi Haemostasis 2012. PMID: 22568451
26. Kodama J, Seki N, Fukushima C, Kusumoto T, Nakamura K, Hongo A, Hiramatsu Y. Elevated preoperative plasma D-dimer levels and the incidence of venous thromboembolism in Japanese females with gynecological cancer. Oncol Lett. 2013 Jan;5(1):299-304. doi: 10.3892/ol.2012.970.

27. Zinellu A, Paliogiannis P, Carru C, Mangoni AA. INR and COVID-19 severity and mortality: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Adv Med Sci.* 2021 Sep;66(2):372-380. doi: 10.1016/j.advms.2021.07.009.



**Lista de Cotejo de Validación de Tesis de Especialidades Médicas**

<b>Fecha</b>	23	12	2022
	día	mes	año

INFORMACIÓN GENERAL (Para ser llenada por el área de Posgrado)					
No. de Registro del área de protocolos	Si	<input checked="" type="checkbox"/>	No	Número de Registro	HJM 039/22 R
<b>Título del Proyecto</b> INFECCIÓN POR SARS-COV-2 COMO FACTOR DE RIESGO DE HIPERCOAGULABILIDAD EN LA PACIENTE OBSTÉTRICA ATENDIDA EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO EN EL PERIODO DE 2020 A 2021					
<b>Nombre Residente</b>	BRENDA ALONDRA CRUZ MENDOZA				
<b>Director de tesis</b>	DRA. LUCILA NIEVES TORRES				
<b>Director metodológico</b>					
<b>Ciclo escolar que pertenece</b>	2021-2022	<b>Especialidad</b>	GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA		
INFORMACIÓN SOBRE PROTOCOLO/TESIS (Para ser validado por la División de Investigación/SURPROTEM)					
<b>VERIFICACIÓN DE ORIGINALIDAD</b>	<b>HERRAMIENTA</b>	<b>PLAG SCAN</b>	<b>PORCENTAJE</b>	5%	
COINCIDE TÍTULO DE PROYECTO CON TESIS	SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO		
COINCIDEN OBJETIVOS PLANTEADOS CON LOS REALIZADOS	SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO		
RESPONDE PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO		
RESULTADOS DE ACUERDO A ANÁLISIS PLANTEADO	SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO		
CONCLUSIONES RESPONDEN PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO		
PRETENDE PUBLICAR SUS RESULTADOS	SI		NO	<input checked="" type="checkbox"/>	
VALIDACIÓN (Para ser llenada por el área de Posgrado)					
Si	<input checked="" type="checkbox"/>	<b>Comentarios:</b> Es recomendable eliminar el cronograma de actividades de la versión final de la tesis. Aunque las imágenes son adecuadas para el texto, no es recomendable que las deje con textos en inglés, debería modificar los textos.			
No					

VoBo.  
SURPROTEM/DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN