



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**“IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 EN EL PRIMER
TRIMESTRE DEL EMBARAZO SOBRE LOS DESENLACES
PERINATALES”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN
“MEDICINA MATERNO FETAL”**

PRESENTA:

EDGAR ALLAN VILLAGOMEZ MENDOZA

ASESOR DE TESIS:

DR. JOSÉ ANTONIO RAMÍREZ CALVO

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA MATERNO FETAL:
DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS**



CIUDAD DE MEXICO

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Impacto de la infección por SARS-CoV-2 en el primer trimestre del embarazo sobre los desenlaces perinatales

Edgar Allan Villagomez Mendoza¹, Sandra Acevedo Gallegos², Jose Antonio Ramirez Calvo³

¹Residente de la especialidad en Medicina Materno Fetal

²Profesora titular del curso de especialidad en Medicina Materno Fetal y jefa del Departamento de Medicina Materno Fetal

³Profesor adjunto al curso de especialidad en Medicina Materno Fetal, medico adscrito al Departamento de Medicina Materno Fetal

Instituto Nacional de Perinatología
"Isidro Espinosa de los Reyes"

Resumen

OBJETIVO: Determinar si las pacientes con infección por SARS-CoV-2 asintomáticas, durante el primer trimestre del embarazo tienen un mayor riesgo de resultados obstétricos y neonatales adversos.

MATERIALES Y METODOS: Estudio observacional, longitudinal y analítico de tipo cohorte, efectuado en pacientes con embarazos únicos, asintomáticas con prueba positiva para SARS-CoV-2 realizada en el Instituto Nacional de Perinatología en el primer trimestre del embarazo, con seguimiento y resolución del embarazo en el Instituto, comparado con una cohorte de pacientes embarazadas con prueba negativa para SARS-CoV-2 durante todo el embarazo. Se realizó estadística descriptiva de las características demográficas de la población de estudio, se analizó la incidencia de los desenlaces perinatales obtenidos, el análisis estadístico se realizó mediante prueba Chi cuadrada para variables dicotómicas categóricas y t de Student para variables continuas, los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS: Se estudiaron 154 pacientes, se realizó una relación comparativa 1:1 con controles con las mismas características, por lo que se distinguieron 2 cohortes: 1) cohorte de pacientes asintomáticas con infección por SARS-CoV-2 en el primer trimestre del embarazo ($n = 77$) y 2) cohorte de pacientes que ingresaron al instituto desde el primer trimestre del embarazo y que tuvieron prueba negativa de SARS-CoV-2 durante todo el embarazo ($n = 77$). Al comparar las cohortes se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) para hiperbilirrubinemia, sepsis neonatal, síndrome de dificultad respiratoria e ingreso a UCIN.

CONCLUSIONES: Las mujeres con infección por SARS-CoV-2 asintomáticas durante el primer trimestre del embarazo experimentaron significativamente más eventos adversos que las mujeres sin infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo.

PALABRAS CLAVE: infección por SARS-CoV-2, COVID 19, desenlaces perinatales adversos, infección por SARS-CoV-2 en el embarazo

ANTECEDENTES

El primer caso de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se informó en Wuhan, China, en diciembre de 2019 en el que se detectó un grupo de 7 casos de neumonía atípica, su investigación dio lugar a la identificación del coronavirus causante de un síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) declarándose como pandemia por la OMS en marzo 2020, hasta el momento con 419,693,540 casos y 270,000 embarazadas infectadas en la región de las Américas. Las mujeres embarazadas pertenecen a un grupo de alto riesgo, son más vulnerables a las infecciones virales y, por lo tanto, representan un riesgo potencial de desenlaces adversos, la mayor susceptibilidad durante el primer trimestre del embarazo puede deberse a un estado proinflamatorio mediado por la regulación de la tolerancia inmunológica especial durante la gestación. La infección por SARS-CoV-2 es responsable de desequilibrios en el sistema inmunológico y de una tormenta de citocinas que promueve una inflamación exacerbada, que puede estar asociada con riesgo de disfunción de otros órganos entre ellos la placenta; el desequilibrio inmune y el aumento de células proinflamatorias como IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), están relacionados con la apoptosis del trofoblasto y la activación endotelial, la relación entre el TNF- α y la reducción del óxido nítrico y el aumento de la endotelina-1 provoca incremento en resistencias vasculares y defectos en la placentación,¹⁻⁴ Baud et al, reportó infiltrados de neutrófilos y monocitos en la placenta, además de funisitis y presencia de fibrina periférica difusa, lo cual indica una respuesta inflamatoria en el feto, así como mala perfusión placentaria y arteriopatía decidual que pudiera estar en relación con estados hipertensivos del embarazo y restricción del crecimiento fetal,⁵ Valdespino et al, demostró un espectro histopatológico caracterizado por intervillositis histiocítica y necrosis trofoblástica, estos efectos deletéreos a nivel placentario han tenido repercusión sobre diversos desenlaces perinatales como pérdidas fetales, parto pretérmino, rotura prematura de membranas, restricción del crecimiento fetal, incremento en el ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales,⁶ entre otros, sin embargo, los estudios disponibles hasta el momento, demuestran resultados variables; Freiesleben et al, realizó un estudio de cohorte

documentando que la infección por SARS-CoV-2 en el primer trimestre no incrementa el riesgo de pérdidas fetales ni el grosor en la translucencia nuchal,⁷ Cosma et al, realizó un estudio de casos y controles, en el que demostró que la infección por SARS-CoV-2 durante el primer trimestre del embarazo no parece predisponer a la pérdida temprana del embarazo,⁸ por otro lado, Piekos et al, reportó que la infección por SARS-CoV-2 en el primer trimestre ocasionó incremento en el riesgo de parto pretérmino y muerte fetal,⁹ sin embargo, aun no se conoce con certeza el impacto de la infección por SARS-CoV-2 en el primer trimestre y su relación con los desenlaces perinatales adversos,¹⁰ así mismo los estudios existentes han sido realizados en pacientes con infección sintomática, no dejando claro que ocurre con las pacientes asintomáticas, por lo tanto ante la evidencia inconclusa, el objetivo de este estudio es determinar si las pacientes asintomáticas con prueba positiva para SARS-CoV-2 durante el primer trimestre del embarazo tienen un mayor riesgo de resultados perinatales adversos en comparación con una cohorte de mujeres embarazadas con prueba negativa para SARS-CoV-2.

MATERIALES Y METODOS

Estudio observacional, longitudinal, ambilectivo y analítico de tipo cohorte comparativa, efectuado en pacientes con embarazos únicos que ingresaron desde el primer trimestre del embarazo asintomáticas con prueba positiva para SARS-CoV-2, realizada en el Instituto Nacional de Perinatología, comparado con una cohorte de pacientes embarazadas con mismas características previamente descritas y con prueba negativa para SARS-CoV-2 durante todo el embarazo; la prueba que se utilizó fue RT-PCR y se realizó mediante hisopados nasofaríngeos y orofaríngeos, la RT-PCR se realizó en un instrumento StepOnePlus (Applied Biosystems/Thermo Fisher Scientific). Cada reacción de RT-PCR de 20 μ L contenía 5 μ L de ARN, 5 μ L de mezcla de enzimas, cebadores y sondas. Las condiciones del termociclador siguieron el protocolo de La Charité. Un valor de umbral de ciclo (CT) <37,5 se consideró positivo para el ARN del SARS-CoV-2, a partir del diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en el primer trimestre, se realizó seguimiento hasta la resolución del embarazo que tuvo lugar en el instituto, mismo seguimiento se realizó en las pacientes que ingresaron al instituto

desde el primer trimestre del embarazo y que tuvieron prueba negativa para SARS-CoV-2. Criterios de no inclusión: Pacientes embarazadas con prueba positiva para SARS-CoV-2 en el primer trimestre que no continuaron su atención en el Instituto Nacional de Perinatología o que la resolución del embarazo fue en otra institución, pacientes con datos incompletos en el expediente clínico, pacientes embarazadas con anomalías estructurales o marcadores para cromosomopatías detectadas en el primer trimestre del embarazo, pacientes con prueba SARS-CoV-2 realizada en otra institución o laboratorio, se aplicaron los mismos criterios de no inclusión para la cohorte de pacientes con prueba negativa para SARS-CoV-2. Las cohortes se emparejaron en covariables comunes. Con lo anterior se concentraron a las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión en una base de datos en Excel 2019, se realizó estadística descriptiva de las características demográficas de la población de estudio, los datos se reportaron como media (desviación estándar) para variables continuas y como proporciones para las variables categóricas. Se analizó la incidencia desenlaces perinatales obtenidos, el análisis estadístico se realizó mediante prueba Chi cuadrada para variables categóricas dicotómicas y t de Student para variables continuas, los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Se identificaron 317 pacientes de las cuales se seleccionaron aquellas que cumplieron con los criterios de inclusión, según se ilustra en la (**Figura 1**). La población final de estudio estuvo comprendida de 154 pacientes, se realizó una relación comparativa 1:1 con controles con las mismas características, por lo que se distinguieron 2 cohortes: 1) cohorte de pacientes asintomáticas con infección por SARS-CoV-2 en el primer trimestre del embarazo (n= 77) y 2) cohorte de pacientes que ingresaron al instituto desde el primer trimestre del embarazo y que tuvieron prueba negativa de SARS-CoV-2 durante todo el embarazo (n=77).

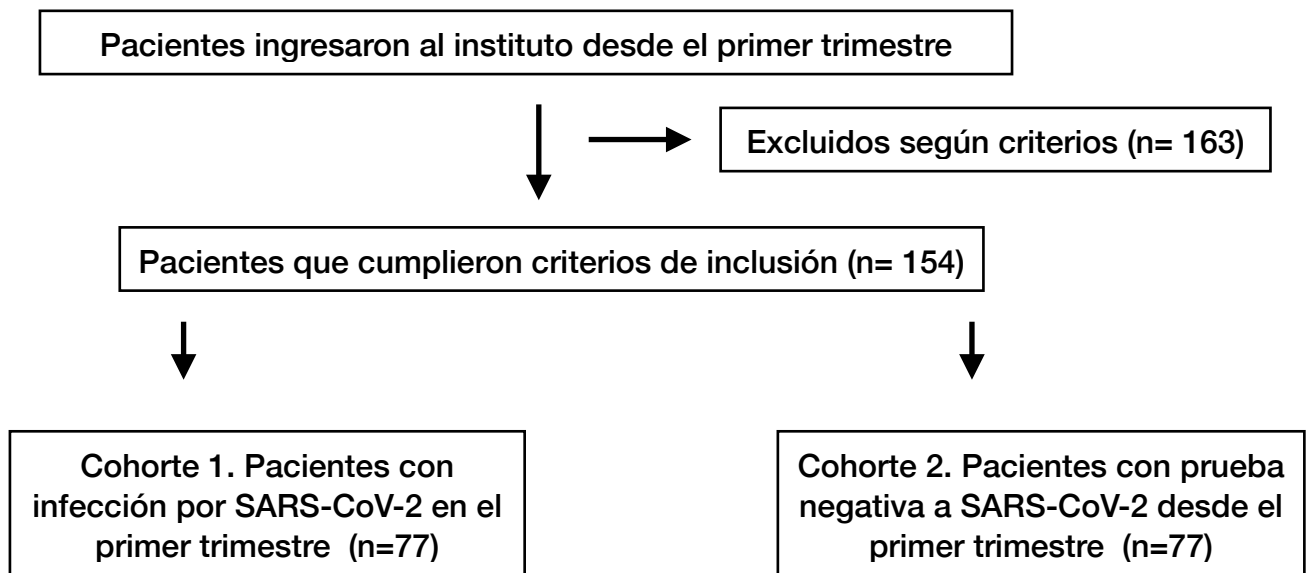


Figura 1. Selección de pacientes

Pacientes asintomáticas con infección por SARS-CoV-2 en el primer trimestre.

La población inicial fue de 102 pacientes, sin embargo, se seleccionaron 77 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, tuvieron una media de edad de 32 años (límites entre 17 y 46 años) la moda en cuanto a la paridad fue en la primera gestación, (límites 1 a 5 gestas) 43 pacientes tuvieron alguna comorbilidad de las cuales la más frecuente fue la disfunción tiroidea de tipo hipotiroidismo en 18% de los casos de los cuales cinco fueron de etiología autoinmune, seis subclínico y dos iatrogeno, solo uno fue diagnosticado durante la gestación, la segunda comorbilidad más común fue diabetes mellitus tipo 2 en 13% de los casos e hipertensión arterial crónica en el 8% de los casos, de acuerdo al índice de masa corporal (IMC) el 37% tuvo sobrepeso, seguido de 36% de las pacientes con obesidad, la edad gestacional más frecuente en la que se diagnosticó infección por COVID 19 fue a las 12.6 semanas lo que corresponde al 15% de los casos, la media de edad gestacional al nacimiento ocurrió a las 37.6 semanas, sin embargo, la edad gestacional más frecuente ocurrió a las 38 semanas en el 26% de los casos, la cesárea fue la vía de nacimiento más frecuente en el 66% de los casos, cuya indicación más frecuente fue electiva en el 25% de los casos, seguido por riesgo

de pérdida del bienestar fetal en el 11% de los casos y restricción del crecimiento fetal en el 6% de los casos. (**Cuadro 1.**)

Características demográficas	Media +/- desviación estándar y/o frecuencia n= 77	(%)
Edad	9 (31.53 +/- 6.10)	12
Paridad	24 (Gesta 1)	30
Comorbilidad	43	55
Hipotiroidismo autoinmune	5	7
Hipotiroidismo subclínico	6	8
Hipotiroidismo iatrogeno	2	3
DM tipo 2	10	13
Hipertensión arterial crónica	6	8
IMC (25-29) Sobrepeso	29	37
IMC (30-34) Obesidad grado I	19	24
IMC (35-40) Obesidad grado II	6	8
IMC (> 40) Obesidad grado III	3	4

Cuadro 1. Características demográficas de pacientes con infección por SARS-CoV-2 en el primer trimestre

Se diagnosticó diabetes gestacional en el 11% de los casos así como trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo en 5% de las pacientes. En cuanto a los desenlaces perinatales encontramos que el 5% de las pacientes culminaron en aborto, dos de ellos del segundo trimestre y dos del primer trimestre, ocurrió en el 1% de la población de estudio una muerte fetal intrauterina a las 24 semanas, los nacimientos pretérmino ocurrieron en 23% de los casos, de los cuales fueron pretérmino tardío en el 14% de los casos, pretérmino temprano en el 9% y pretérmino muy temprano en el 1% de los casos. Se presentó rotura prematura de membranas en 10% de los casos, de las cuales dos fueron previables, dos remota al término, dos cercana al término y dos a

termino. (Figura 2.)

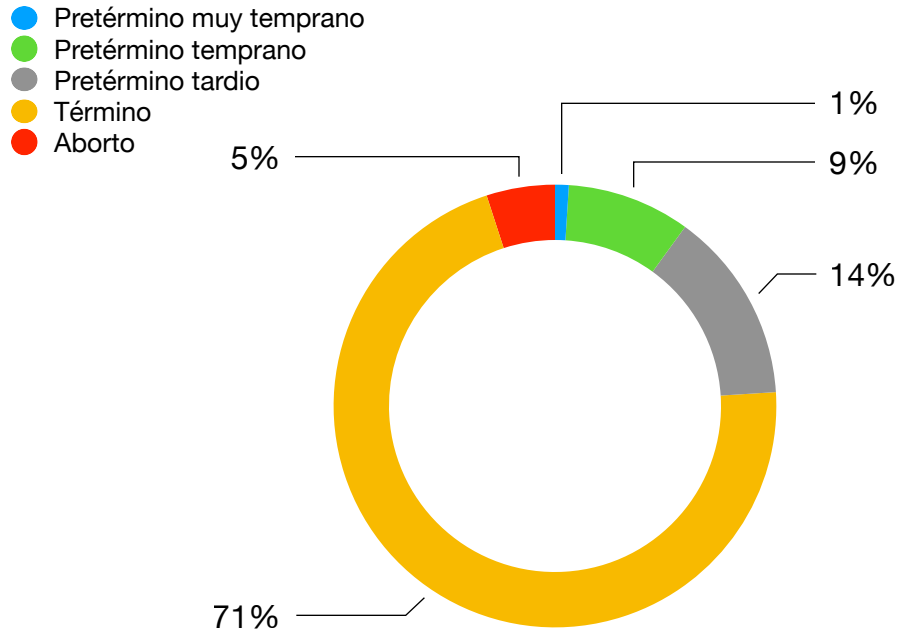


Figura 2. Características de los nacimientos de pacientes con infección por SARS-CoV-2 en el primer trimestre

Fueron diagnosticados como restricción del crecimiento fetal en el 11% de los casos, la media de edad gestacional por Capurro fue de 35.2 semanas, en 13% la puntuación Apgar fue menor a 6 en el primer minuto, la media de peso al nacimiento fue de 2652 gramos, no se reporto ninguna muerte neonatal, el 71% de los neonatos no presentaron morbilidad, sin embargo, 29% tuvo alguna alteración neonatal que requirió mas de 3 días de hospitalización, cinco ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales, 10% presentaron hiperbilirrubinemia multifactorial, 8% síndrome de dificultad respiratoria, 6% sepsis neonatal, 3% taquipnea transitoria del recién nacido y 3% asfixia perinatal. En cuanto a los hallazgos placentarios el 98% presento hallazgos compatibles con malperfusión vascular, solo una placenta analizada se reporto sin alteraciones, sin embargo, predominó la corangiosis en el 43% y dos reportes placentarios con hallazgos de intervelloritis histiocítica crónica y necrosis del

sincitiotrofoblasto, lo que sugirió infección placentaria por SARS-CoV-2. La incidencia de los desenlaces perinatales adversos fue del 85% (**Cuadro 2.**)

Desenlaces perinatales	n= 77	(%)
Restricción del crecimiento fetal	8	11
Feto grande para edad gestacional	1	1
Apgar < 6 en el primer minuto	9	13
Hiperbilirrubinemia	7	10
Sepsis neonatal	4	6
Síndrome de dificultad respiratoria	6	8
Taquipnea transitoria del recién nacido	2	3
Asfixia perinatal	2	3
Displasia broncopulmonar	3	4
Ingreso a UCIN	5	7
Muerte fetal intrauterina	1	1
Hipertensión gestacional	2	3
Preeclampsia con datos de severidad	1	1
Preeclampsia sin datos de severidad	1	1
DM Gestacional	8	11
Pretermino tardío	11	14
Pretermino temprano	7	9
Pretermino muy temprano	1	1
Cesarea	51	66
Parto	18	25
Aborto	4	5

Cuadro 2. Desenlaces perinatales de pacientes con infección por SARS-CoV-2 en el primer trimestre

Pacientes con prueba negativa para SARS-CoV-2 durante el embarazo.

La población inicial fue de 215 pacientes, se seleccionaron 77 que cumplieron los criterios de inclusión, la media de edad fue 29 años (límites entre 15 y 47 años) la moda en cuanto a la paridad fue la primera gestación, (límites 1 a 7 gestas) 36 pacientes tuvieron alguna comorbilidad de las cuales la más frecuente fue la disfunción tiroidea de tipo hipotiroidismo en 19% de los casos, de los cuales nueve fueron subclínico, cinco autoinmune y uno iatrogénico, tres se diagnosticaron en la gestación actual, la segunda comorbilidad más frecuente fue la diabetes mellitus tipo 2 en 13%, la hipertensión arterial crónica en 8%, lupus eritematoso sistémico ocurrió en el 3% de acuerdo al IMC el 36% tuvo sobrepeso y el 42% cursaron con obesidad, todas las pacientes tuvieron prueba negativa para SARS-CoV-2 durante todo el embarazo, la media de edad gestacional al nacimiento ocurrió a las 38.4 semanas, la cesárea fue la vía de nacimiento más frecuente en el 68% de los casos, cuya indicación más frecuente fue riesgo de pérdida del bienestar fetal en el 19% seguido de 12% electiva y 8% para falta de progresión en el trabajo de parto, iterativa y presentación pélvica.

(Cuadro 3.)

Características demográficas	Media +/- desviación estándar y/o frecuencia n= 77	(%)
Edad	5 (29.85 +/- 7.07)	6
Paridad	29 (Gesta 1)	37
Comorbilidad	45	58
Hipotiroidismo autoinmune	5	6
Hipotiroidismo subclínico	9	12
Hipotiroidismo iatrogénico	1	1
DM tipo 2	10	13
Hipertensión arterial crónica	6	8
IMC (25-29) Sobrepeso	28	36
IMC (30-34) Obesidad grado I	19	25
IMC (35-40) Obesidad grado II	11	14
IMC (> 40) Obesidad grado III	2	3

Cuadro 3. Características demográficas de pacientes con prueba negativa para SARS-CoV-2 durante el embarazo

Se diagnosticó diabetes gestacional en el 9% de los casos así como trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo en 5% de las pacientes. En cuanto a los desenlaces perinatales encontramos que el 3% de las pacientes culminó en aborto; uno del primer trimestre y otro en el segundo trimestre, no se documentó alguna muerte fetal intrauterina, los nacimientos pretérmino ocurrieron en 21% de los casos, de los cuales fueron pretérmino tardío en el 16% de los casos, pretérmino temprano en el 4% y un nacimiento pretérmino muy temprano. Se presentó rotura prematura de membranas en 22% de los casos, de las cuales dos fueron remota al término, tres cercana al término y 12 a término, no se documentó ninguna previsible. (**Figura 3.**)

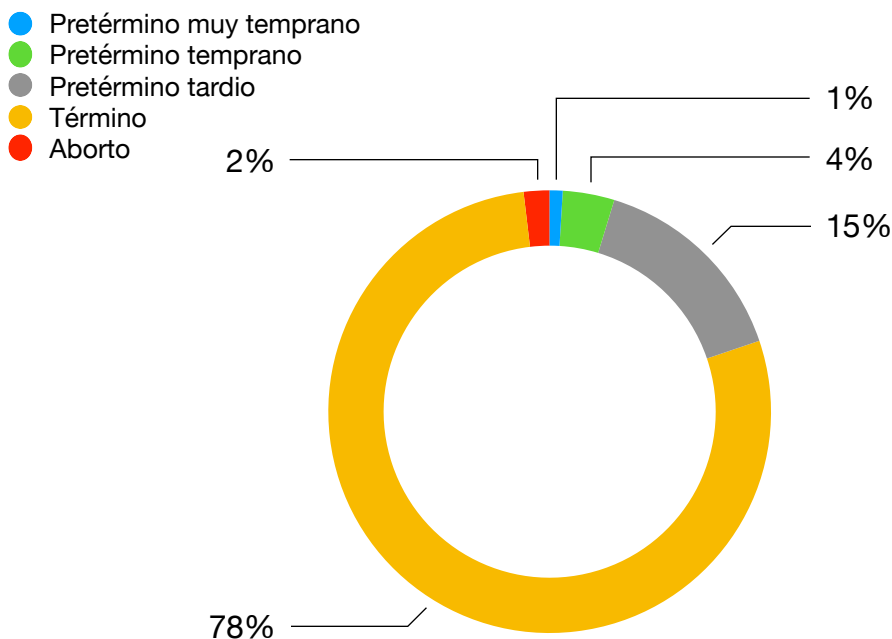


Figura 3. Características de los nacimientos de pacientes con prueba negativa para SARS-CoV-2 durante el embarazo

Fueron diagnosticados como restricción del crecimiento fetal en el 5% de los casos, la media de edad gestacional por Capurro fue de 38.4 semanas, en 6% la puntuación Apgar fue menor a 6 en el primer minuto, la media de peso al nacimiento fue de 2865 gramos, no se reportó ninguna muerte neonatal, el 72% de los neonatos no presentaron morbilidad, sin embargo, 13% tuvo alguna alteración neonatal, no se reportaron ingresos a la unidad de cuidados intensivos neonatales, 21% presentaron hiperbilirrubinemia multifactorial, de ellos tres neonatos presentaron hiperbilirrubinemia por incompatibilidad a ABO, se presentó en un neonato síndrome de dificultad respiratoria, no se reportó sepsis neonatal, 3% taquipnea transitoria del recién nacido, no se reportó asfixia perinatal, se reportó en un neonato enterocolitis necrotizante, otro neonato con infección por SARS-CoV-2, y otro neonato con síndrome de aspiración de meconio. En cuanto a los hallazgos placentarios el 8% presentó hallazgos compatibles con malperfusión vascular, se reportaron dos placentas eutróficas sin alteraciones, sin embargo, predominó la corangiosis en el 42%. La incidencia de los desenlaces perinatales adversos fue del 55% (**Cuadro 4.**)

Desenlaces perinatales	n= 77	(%)
Restricción del crecimiento fetal	4	5
Feto grande para edad gestacional	2	3
Apgar < 6 en el primer minuto	5	6
Hiperbilirrubinemia	16	21
Sepsis neonatal	0	0
Síndrome de dificultad respiratoria	1	1
Taquipnea transitoria del recién nacido	2	3
Asfixia perinatal	0	0
Displasia broncopulmonar	0	0
Ingreso a UCIN	0	0
Muerte fetal intrauterina	0	0
Hipertensión gestacional	0	0
Preeclampsia con datos de severidad	3	4
Preeclampsia sin datos de severidad	1	1
DM Gestacional	7	9
Pretermino tardío	12	16
Pretermino temprano	3	4
Pretermino muy temprano	1	1
Cesarea	52	68
Parto	20	26
Aborto	2	3

Cuadro 4. Desenlaces perinatales de pacientes con prueba negativa para SARS-CoV-2 durante el embarazo

Las características demográficas de la población de estudio, se compararon; no hubo diferencias entre grupos para variables demográficas, antropométricas, las comorbilidades maternas fueron similares entre los dos grupos.(Cuadro 5.)

Características demográficas	Infección por SARS CoV-2 en el primer trimestre Media +/- desviación estándar y/o frecuencia n= 77	Pacientes con prueba negativa para SARS CoV-2 en el embarazo Media +/- desviación estándar y/o frecuencia n= 77	p
Edad	9 (31.53 +/- 6.10)	5 (29.85 +/- 7.07)	1
Paridad	24 (Gesta 1)	29 (Gesta 1)	1
Comorbilidad	43 (55%)	45 (58%)	0.74
Hipotiroidismo autoinmune	5 (7%)	5 (6%)	1
Hipotiroidismo subclinico	6 (8%)	9 (12%)	0.41
Hipotiroidismo iatrogeno	2 (3%)	1 (1%)	0.55
DM tipo 2	10 (13%)	10 (13%)	1
Hipertensión arterial cronica	6 (8%)	6 (8%)	1
IMC (25-29) Sobrepeso	29 (37%)	28 (36%)	0.73
IMC (30-34) Obesidad grado I	19 (24%)	19 (25%)	1
IMC (35-40) Obesidad grado II	6 (8%)	11 (14%)	0.19
IMC (> 40) Obesidad grado III	3 (4%)	2 (3%)	0.64

Cuadro 5. Comparación de características demográficas entre ambas cohortes.

Los desenlaces maternos de ambas cohortes se compararon; no hubo diferencias entre los dos grupos (**Cuadro 6.**)

Desenlaces maternos	Infección por SARS CoV-2 en el primer trimestre Media +/- desviación estándar y/o frecuencia (%) n= 77	Pacientes con prueba negativa para SARS CoV-2 en el embarazo Media +/- desviación estándar y/o frecuencia n= 77	p
Hipertensión gestacional	2 (3%)	0 (0%)	0.11
Preeclampsia con datos de severidad	1 (1%)	3 (3%)	0.30
Preeclampsia sin datos de severidad	1 (1%)	1 (1%)	0.68
DM Gestacional	8 (11%)	7 (9%)	0.56
Cesarea	51 (66%)	52 (68%)	0.86
Parto	18 (25%)	20 (26%)	0.70
Rotura prematura de membranas	8 (10%)	17 (22%)	0.04
Edad gestacional de infección por SARS-CoV-2	12 (12.49 +/-1.20 SDG)	0	-
Edad gestacional al nacimiento	11 (35.98 +/- 6.21 SDG)	11 (37.77 +/- 3.60 SDG)	1

Cuadro 6. Comparación de desenlaces maternos entre ambas cohortes.

En cuanto a los desenlaces perinatales adversos al compararlos se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) para hiperbilirrubinemia, sepsis neonatal, síndrome de dificultad respiratoria e ingreso a UCIN. (**Cuadro 7**)

	Infección por SARS CoV-2 en el primer trimestre n=77 n (%)	Pacientes con prueba negativa para SARS CoV-2 en el embarazo n=77 n (%)	P
Restricción del crecimiento fetal	8 (11%)	4 (5%)	0.22
Feto grande para edad gestacional	1 (1%)	2 (3%)	0.55
Apgar < 6 en el primer minuto	9 (13%)	5 (6%)	0.18
Hiperbilirrubinemia	7 (10%)	16 (21%)	0.05
Sepsis neonatal	4 (6%)	0 (0%)	0.03
Síndrome de dificultad respiratoria	6 (8%)	1 (0%)	0.03
Taquipnea transitoria del recién nacido	2 (3%)	2 (3%)	0.67
Asfixia perinatal	2 (3%)	0 (0%)	0.12
Displasia broncopulmonar	3 (4%)	0 (0%)	0.06
Ingreso a UCIN	5 (7%)	0 (0%)	0.01
Parto pretérmino tardío	11 (14%)	12 (16%)	0.67
Parto pretérmino temprano	7 (9%)	3 (4%)	0.13
Parto pretérmino muy temprano	1 (1%)	1 (1%)	0.68
Aborto	4 (6%)	2 (3%)	0.55

Cuadro 7. Comparación de desenlaces perinatales entre ambas cohortes.

DISCUSIÓN

Examinamos la comparación sobre los resultados obstétricos y neonatales adversos en consecuencia a la infección asintomática por SARS-CoV-2 en el primer trimestre del embarazo contra un grupo de mujeres embarazadas sin evidencia de infección por SARS-CoV-2, sin embargo, se encontró una mayor incidencia de resultados perinatales adversos (85% vs 55%) predominando en el grupo de las pacientes con infección por SARS-CoV-2, de acuerdo a las características demográficas no se encontró diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos, la disfunción tiroidea se presentó en el 37% en ambas cohortes, sin embargo, de ellas el 99% tuvo diagnóstico prenatal, solo se realizó un diagnóstico durante la gestación de tipo hipotiroidismo subclínico en el grupo de pacientes con infección por SARS-CoV-2, el IMC >30 (kg/m²) fue mayor en la cohorte sin infección por SARS-CoV-2 (42% vs 36%) respectivamente, sin embargo, al compararlos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Se estratificó de acuerdo a la presencia de desenlaces maternos, se observó una distribución homogénea, únicamente se encontró diferencia significativa para rotura prematura de membranas (RPM) en la cohorte de pacientes sin evidencia de infección por SARS-CoV-2, donde predominó este hallazgo en gestaciones a término, la RPM pretérmino predominó con el 8% en pacientes con infección por SARS-CoV-2 a diferencia del 6% de RPM pretérmino en pacientes sin infección por SARS-CoV-2.

De acuerdo a los desenlaces perinatales al compararlos se reportó diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en cuanto al diagnóstico de hiperbilirrubinemia, sepsis neonatal, síndrome de dificultad respiratoria e ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, lo cual denota resultados al nacimiento más negativos en las pacientes que cursaron con infección y que en conjunto, estos hallazgos sugieren que la infección por SARS-CoV-2 al principio del embarazo es un factor de riesgo importante que debe monitorearse,¹¹⁻¹³ se observó mayor frecuencia en los nacimientos pretérmino en el grupo de pacientes infectadas por SARS-CoV-2 (24% vs 21%) así como mayor impacto en restricción del crecimiento fetal (11% vs 4%), asfixia perinatal con dos casos reportados, Apgar menor de 6 en el primer minuto (13% vs 6%) y displasia broncopulmonar en el 4% de los casos.

Los hallazgos de histopatología placentaria de pacientes que cursaron con infección

por SARS-CoV-2 demostraron que el 98% presentó hallazgos compatibles con malperfusión vascular, con predominó la corangiosis en el 43% en comparación con 8%, en dos reportes los hallazgos fueron compatibles con intervillositis histiocítica crónica y necrosis del sincitiotrofoblasto, sugerentes de infección placentaria por SARS-CoV-2 a pesar de tener un control de prueba negativa a la resolución del embarazo¹⁴, Shende et al, reportó la posibilidad de persistencia de SARS-CoV-2 en la placenta, sin embargo, no se pudo determinar en este estudio esta asociación,¹⁵ lo cual puede abrir una brecha para nuevos estudios, sin embargo, los hallazgos principales de este estudio se relacionan con la patogenia del virus a nivel placentario, es decir, la infección genera cambios inflamatorios en la placenta debido a la invasión viral directa al parénquima y vasos sanguíneos; causando inflamación de las vellosidades coriónicas, villitis y varios grados de corangiosis, culminando en hipoxia placentaria, esto perpetuara la producción significativa de citocinas proinflamatorias, así como un desbalance angiogénico reportado en incrementos en las concentraciones de sflt-1 que finalmente conllevan a una disfunción endotelial, en la angiogénesis placentaria, así como en el remodelado de las arterias espirales contribuyendo al desarrollo de síndromes obstétricos, por otra parte hay controversias en la evidencia disponible ya que se han realizado estudios en pacientes con síntomas de moderados a severos, algunos reportan mayor repercusión en los desenlaces perinatales adversos cuando la enfermedad por COVID-19 es severa, sin embargo, en conjunto han sido variables los resultados; se ha encontrado que efectivamente hay una trascendencia en los desenlaces como un mayor riesgo de parto pretérmino, muerte fetal, hasta no encontrar evidencias significativas.¹⁶⁻²⁰

Nuestros hallazgos principales sugieren que existe repercusión en los desenlaces perinatales adversos como consecuencia de infección por SARS-CoV-2 en el primer trimestre del embarazo a pesar de un curso clínico asintomático, lo cual abre una brecha de oportunidad donde se pueda mejorar el control prenatal de las pacientes con este antecedente y que incluso se puedan realizar intervenciones oportunas que puedan cambiar el pronóstico.

Fortalezas y limitaciones

La principal fortaleza de este estudio es que al ser un hospital de tercer nivel de atención no COVID, el ingreso de nuestras pacientes objetivo fueron asintomáticas, y de acuerdo a esto, las características básicas entre las pacientes con infección por SARS-CoV-2 fueron similares lo que disminuye la probabilidad de sesgo de selección, las características de las pacientes fueron emparejadas lo cual disminuye sesgo de confusión, nos permite reconocer a la infección por SARS-CoV-2 como factor de riesgo para esta población, en cuanto a las limitaciones de este estudio fue el número de pacientes incluidas en el estudio, otra limitación puede ser que solo incluimos pacientes con infección en el primer trimestre del embarazo, lo que no nos permite conocer la trascendencia por trimestres y si en alguno conlleva a peores resultados perinatales.

CONCLUSION

Las mujeres con infección por SARS-CoV-2 asintomáticas durante el primer trimestre del embarazo experimentaron significativamente más eventos adversos que las mujeres sin infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo.

REFERENCIAS

1. Wei S et al. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2021 April 19;193:E540-8. doi: 10.1503/cmaj.202604
2. Yang F et al. Dynamic function and composition changes of immune cells during normal and pathological pregnancy at the maternal-fetal interface. *Front Immunol.* 2019 Oct 18;10:2317.
3. Gomes M, et al. SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women: Neuroimmune-Endocrine Changes at the Maternal-Fetal Interface. *Neuroimmunomodulation* 2021;28:1–21. Doi: 10.1159/000515556
4. Prochaska E et al. COVID-19 in pregnancy: placental and neonatal involvement. *Am J Reprod Immunol.* 2020 Nov; 84(5):e13306.
5. Baud D et al. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. *JAMA.* 2020 Jun 2;323(21): 2198–200.
6. Valdespino Y et al. Fetal and placental infection with SARS-CoV-2 in early

- pregnancy. *J Med Virol.* 2021;93:4480–4487. DOI: 10.1002/jmv.26965
7. Freiesleben N et al, SARS-CoV-2 in first trimester pregnancy: a cohort study. *Hum Reprod.* 2021 Jan 1;36(1):40-47. Doi; 10.1093/humrep/deaa311
 8. Cosma S et al. COVID-19 and first trimester spontaneous abortion: a case-control study of 225 pregnant patients. *J Obstet Gynecol.* 2021 Apr;224(4):391.e1-391.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.005
 9. Piekos S, et al. The effect of maternal SARS-CoV-2 infection timing on birth outcomes: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Digit Health* 2022; 4: e95–104. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(21\)00250-8](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00250-8)
 10. Rosen H, et al. Fetal and Perinatal Outcome Following First and Second Trimester COVID-19 Infection: Evidence from a Prospective Cohort Study. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 2152. <https://doi.org/10.3390/jcm10102152>
 11. Jering K, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth With and Without COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021;181(5):714-717. doi:10.1001/jamainternmed.2020.9241
 12. Kim S, et al. Impact of COVID-19 on pregnant women in South Korea: Focusing on prevalence, severity, and clinical outcomes. *J Infect Public Health* 2022 Feb;15(2):270-276. doi: 10.1016/j.jiph.2022.01.004. Epub 2022 Jan 17
 13. Resta L et al. SARS-CoV-2 and Placenta: New Insights and Perspectives. *Viruses* 2021, 13, 723. <https://doi.org/10.3390/v13050723>
 14. Mirbeyk M, et al. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonate. *Archives of Gynecology and Obstetrics* <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06049-z>
 15. Cardenas I et al. Placental viral infection sensitizes to endotoxin induced preterm labor: a double hit hypothesis. *Am J Reprod Immunol.* 2011;65(2):110.
 16. Hanna J et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal- maternal inter- face. *Nat Med.* 2006;12(9):1065.
 17. Cosma S, et al. Obstetric and neonatal outcomes after SARS-CoV-2 infection in the first trimester of pregnancy: A prospective comparative study
 18. Huang Y et al. Human trophoblasts recruited T lymphocytes and monocytes into decidua by secretion of chemokine CXCL16 and interaction with CXCR6 in the first-

trimester pregnancy. *J Immunol.* 2008;180(4):2367.

19. Chi J, et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant woman with COVID-19 and the risk of vertical transmission: a systematic review. *Archives of Gynecology and Obstetrics* (2021) 303:337–345
20. Moreno J, et al. COVID-19 during Gestation: Maternal Implications of Evoked Oxidative Stress and Iron Metabolism Impairment. *Antioxidants* 2022, 11, 184. <https://doi.org/10.3390/antiox11020184>