



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
CAMPO DEL CONOCIMIENTO: CIENCIAS MÉDICAS

**CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 2019 EN
POBLACIÓN OBSTÉTRICA MEXICANA**

[TESIS]
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTORA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:
MARIA GUADALUPE BERUMEN LECHUGA

TUTORA
DRA. SILVIA PALOMO PIÑÓN
FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
DR. ALFREDO LEAÑOS MIRANDA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DR. SALVADOR ESPINO Y SOSA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

CIUDAD UNVERSITARIA CD. MX., FEBRERO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

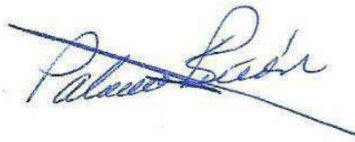
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

Firmas



Dr. Mauro Eduardo Beta Ramasko
Instituto Mexicano del Seguro Social
Coordinación de Investigación en Salud
Jefe de División de Investigación Clínica
Responsable de la sede IMSS CMNSXXI del PMDCMOS



Dra. Silvia Palomo Piñón
Tutora
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
Instituto Mexicano del Seguro Social
Coordinación de Investigación en Salud



María Guadalupe Berumen Lechuga
Alumna
Instituto Mexicano del Seguro Social
Coordinación de Investigación en Salud
PMDCMOS Sede IMSS CMNSXXI

Esta tesis se realizó en el órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Regional Estado de México Poniente y Oriente, del Instituto Mexicano del Seguro Social, bajo la tutoría de la Dra. Silvia Palomo Piñón y el comité tutorial conformado por el Dr. Alfredo Leños Miranda y el Dr. Salvador Espino y Sosa

El contenido de esta tesis está publicado en la revista:

Journal of Clinical Medicine 2023 Sep 7;12(18):5812

**Con el título:
Risk Factors for Severe–Critical COVID-19 in Pregnant Women**

<https://doi.org/10.3390/jcm12185812>

Investigadores Asociados

Dr. Martín Rosas Peralta

Instituto Mexicano del Seguro Social
Jefe de Servicios de Prestaciones Médicas
Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada
Regional Estado de México Poniente

Mtro. Luis Rey García Cortés

Instituto Mexicano del Seguro Social
Coordinador Auxiliar Médico de investigación en Salud
Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada
Regional Estado de México Oriente

Dr. José Esteban Muñoz Medina

Instituto Mexicano del Seguro Social
Responsable de investigación
Laboratorio Central de Epidemiología
División de Vigilancia e Investigación Epidemiológica
Centro Médico Nacional “La Raza”

Agradecimientos.

Agradezco mi tutora Dra. Silvia Palomo Piñón, por sus enseñanzas, paciencia, orientación y apoyo incondicional, a quien admiro y respeto por su trabajo y dedicación.

A mi comité tutorial, Dr. Salvador Espino y Sosa, gracias por su apoyo y orientación durante la ejecución de este trabajo, al Dr. Alfredo Leños Miranda, quien ha estado presente durante mi formación en investigación, su tesón y constancia son ejemplares y dignos de mi respeto y admiración, gracias por su guía y apoyo.

Agradezco también a los integrantes del jurado, Dr. Juan Manuel Mejía Aranguré, Dr. Ricardo Figueroa Damián, Dra. Patricia Volkow Fernández y Dra. Guadalupe del Carmen Estrada Gutiérrez, gracias por su valioso tiempo invertido y las sugerencias de mejora.

A todos los colaboradores en las unidades médicas y administrativas de los órganos de operación administrativas desconcentradas del Estado de México oriente y poniente, así como del laboratorio central de epidemiología CMN “La Raza” del IMSS que participaron en el desarrollo de este proyecto, muchas gracias.

Agradezco a todas las embarazadas por su participación desinteresada en el estudio, para que se llevara a cabo satisfactoriamente.

Mi agradecimiento al Instituto Mexicano del Seguro Social por mi formación médica y brindarme la oportunidad de continuar mi desarrollo profesional y como ser humano, durante más de 20 años.

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México, a la Facultad de Medicina, a la Unidad de Posgrado y al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud por brindarme la oportunidad y las herramientas necesarias para mi formación como Maestra y ahora Doctora en Ciencias Médicas.

Agradezco al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnología (CONAHCYT) por el apoyo recibido durante mis estudios de posgrado (Número CVU 519249).

Dedicatoria

A mi padre Lorenzo Berumen Martínez, cómo recuerdo póstumo, por todo su amor y apoyo incondicional, ejemplo de vida y resiliencia, sus enseñanzas me acompañarán para siempre.

A mi madre Guadalupe Lechuga Ruiz, como recuerdo póstumo, quien me enseñó a ser una buena hija y una buena madre, ejemplo de amor puro y sincero, su recuerdo vivirá siempre en mi corazón.

A mi esposo Carlos José Molina Pérez, por ser mi amigo y compañero de vida, agradezco habernos encontrado hace ya más de 20 años, sin tu apoyo incondicional, no lo habría logrado, agradezco tu amor y paciencia, juntos por siempre y para siempre.

A mi hijo Carlos Eduardo Molina Berumen, a quien amo infinitamente, eres mi mayor orgullo, espero que mi esfuerzo y este logro alcanzado sirvan de guía para que perseveres hasta alcanzar los tuyos, gracias por todo el amor, paciencia y apoyo que me has dado día a día.

A mis hermanos, compañeros de vida, gracias por su cariño y estimularme siempre a seguir superándome.

A mi suegra Eugenia, gracias por su apoyo y cariño, a mi suegro Edmundo como recuerdo póstumo, gracias por su ejemplo, el hacer lo correcto, hará que lo demás se dé por añadidura.

Finalmente, gracias a Dios por todas las bendiciones en mi vida, sin su gracia no habría sido posible.

Contenido

Contenido	7
Abreviaturas	9
Resumen Estructurado.	10
Material y métodos.	10
Resultados	11
Conclusiones.....	11
Marco teórico.	12
1. Epidemiología y descripción de la enfermedad por coronavirus 2019	12
2. Enfermedad por coronavirus 2019 y Embarazo.....	14
3. Transmisión Vertical (Presencia del virus en la circulación materno fetal).....	18
4. Clasificación de severidad de la COVID-19	19
5. Factores de riesgo para una forma severa-crítica de la COVID-19.	21
Justificación y planteamiento del problema	26
Pregunta de investigación	27
Objetivos.....	27
Objetivo general.	27
Objetivos específicos	27
Objetivo secundario	28
Hipótesis	28
Material y métodos	29
1. Diseño del estudio.	29
2. Lugar donde se realizó el estudio.	29
3. Tamaño de la muestra	29
4. Análisis estadístico.....	30
5. Diseño de la muestra y criterios de selección	31
6. Criterios de selección:.....	33
7. Definición y operacionalización de las variables	34
8. Procedimientos.....	49
9. Instrumento de recolección de datos.....	54
Aspectos éticos	56

Aspectos de bioseguridad.	59
Recursos, financiamiento, factibilidad y difusión de resultados.....	61
Cronograma de actividades.....	63
Resultados	64
Discusión.....	75
Conclusiones.....	81
Referencias Bibliográficas.....	82
Anexo 1. Carta de consentimiento informado	93
Anexo 2. Carta de consentimiento informado para padres o representantes legales.	96
Anexo2. Clasificación de severidad infección por SARS-CoV-2/COVID-19.....	99
Anexo 3. Descripción de las técnicas de laboratorio.....	100
Anexo 4. Carta con Implicaciones de Bioseguridad.....	102
Anexo 5. Colaboradores en las unidades Participantes	103
Anexo 6. Manual de Bioseguridad y biocustodia del Laboratorio Central de Epidemiología	104
Anexo 7. Procedimiento para el control de sustancias químicas y sus residuos en el Laboratorio Central de Epidemiología Centro Médico Nacional La Raza	105
Anexo 8. Reconocimiento a la Competencia Técnica IMSS.....	106
Anexo 9. Dictamen de aprobación comité nacional de investigación científica.....	107
Anexo 10. Producción científica publicada durante el posgrado.....	108

Abreviaturas

COVID-19	Enfermedad Por Coronavirus 2019
CNIC	Comité Nacional de Investigación Científica
ARN	Ácido Desoxirribonucleico
RT-PCR	Reacción en Cadena de Polimerasa con transcripción reversa
OMS	Organización Mundial de la Salud
CoVs	Coronavirus
SARS-CoV	Síndrome Respiratorio Agudo Severo
MERSCoV	Síndrome Respiratorio de Oriente Medio
SARS-CoV2	Síndrome Respiratorio Agudo Severo tipo 2
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
SDRA	Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda
IL	Interleucinas
TNFα	Factor de Necrosis Tumoral Alfa
PCR	Proteína C reactiva
VSG	Velocidad de Sedimentación Glomerular
LDH	Deshidrogenasa Láctica
AST	Aspartato Aminotransferasa
ALT	Alanino Aminotransferasa
TAC	Tomografía Axial Computarizada
T-h	Linfocitos T-helper
HASC	Hipertensión Arterial Crónica
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
ACE2	Enzima Convertidora de Angiotensina2
TMPRSS2	Serina proteasa transmembrana 2
Ang-1-7	Angiotensina 1-7
Ang II	Angiotensina II
OR	Odds Ratio (Razón de momios)
IC 95	Intervalo de confianza al 95%

Resumen Estructurado.

Título.

Caracterización Epidemiológica de la Enfermedad por Coronavirus 2019 en población obstétrica mexicana.

Antecedentes.

La frecuencia de contagio de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es muy alta y las embarazadas tienen un mayor riesgo, esto debido a la susceptibilidad propia que le genera la gestación debido a los cambios en los sistemas cardiorrespiratorio e inmune, provocando mayor riesgo de complicaciones en el embarazo. Al inicio de la pandemia, se desconocía el efecto que pudiere tener la enfermedad sobre la gestación, así como; los factores de riesgo asociados a una forma severa de la misma. Por lo que el estudio se planteó para la identificación y seguimiento de las embarazadas con COVID-19 hasta la resolución de la gestación para reportar su caracterización y determinar los factores asociados al desarrollo de una forma grave de la enfermedad.

Objetivo.

Reportar la caracterización epidemiológica de la COVID-19 en embarazadas mexicanas, así como determinar cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de una forma severa–crítica de la enfermedad en población obstétrica mexicana, del Estado de México, adscritas al Instituto Mexicano del Seguro Social.

Material y métodos.

Se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte. El proyecto fue sometido a evaluación y aprobación por el Comité Nacional de Investigación Científica (CNIC) del IMSS, otorgando el No. Registro R-2020-785-067. Se incluyeron embarazadas en cualquier trimestre de la gestación que acudieron a los módulos respiratorios del IMSS Estado de México, con resultados de la prueba RT-qPCR Positiva para COVID-19. Se describen las principales características clínicas y sociodemográficas de las participantes. Para determinar los factores de riesgo asociados con el desarrollo de una forma severa–crítica de la enfermedad, se dividió a la población de estudio como sigue: los casos fueron aquellas embarazadas con criterios para COVID-19 severo o crítico y los controles las embarazadas con criterios para COVID-19 No severo, de acuerdo a la clasificación de severidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en su guía actualizada al 23 de enero de 2023. Adicionalmente como un objetivo secundario se determinó la presencia o ausencia del ARN (ácido desoxirribonucleico) del virus SARS-CoV2 mediante la prueba de RT-qPCR (reacción en cadena de polimerasa con transcripción reversa) en muestras de sangre de cordón umbilical y placenta, de aquellas gestantes en quienes se interrumpió la gestación en la fase aguda de la enfermedad y hasta 2 semanas después del diagnóstico. Análisis estadístico. Se realizó estadística descriptiva, se utilizaron medidas de resumen y de dispersión apropiadas para cada tipo variable y al tipo de distribución de los datos.

Posteriormente, se compararon los grupos para determinar si existió diferencia entre las variables sociodemográficas y clínicas, en aquellas variables que mostraron diferencia entre los grupos en el análisis bivariado, se estimó el riesgo y a través de un modelo de regresión múltiple se determinó el riesgo ajustado.

Resultados

Un total de 1492 gestantes fueron atendidas en los módulos respiratorios de las unidades médicas del IMSS del Estado e México de junio 2020 a julio 2021, de las cuales 771 tuvieron test positivo, 7 no aceptaron participar, el resto posterior a su aceptación y firmar carta de consentimiento informado se incluyeron en el estudio y fueron seguidas hasta la resolución de la gestación y un mes después, 6 participantes con registros incompletos fueron eliminadas, finalmente se incluyeron en el análisis 758 gestantes, de los cuales 123 conformaron el grupo de casos y 635 el de controles. Se tomaron muestra de sangre y cordón umbilical en 42 participantes. La mayoría de las participantes fueron primigestas 478 (3%), de origen urbano 482 (63.6%) y empleadas 497 (65.6%), la principal comorbilidad fue la obesidad 53 (7%), el tipo de sangre O fue el más común 458 (60.5%), los principales signos y síntomas fueron la cefalea 552 (72.8%), tos 490 (64.6%) y odinofagia (433 (57.1%), las principales complicaciones maternas y perinatales fueron interrupción del embarazo vía cesárea 644 (85%), prematuridad 175 (23.1%), solo 170 embarazadas recibieron esquema de vacunación completo, la principal vacuna aplicada fue Pfizer 96 (56.5%), el principal efecto adverso fue dolor en el sitio de aplicación 28 (16.4%) y no se presentaron eventos adversos graves. Los principales factores de riesgo asociados con COVID-19 severo-crítico fueron la no vacunación (OR 10.18), el tipo de sangre diferente al O (OR 6.29), seguidos de la edad materna > 35 años (OR 5.76), el antecedente de hipertensión arterial crónica (OR 5.12), la edad gestacional al contagio > 31 SDG (3.28) y la multiparidad (OR 2.80). Se identificó el ARN del virus SARS-CoV2 en el 11.9 % de las muestras de placenta y cordón tomadas, todas en el grupo de casos y en el tercer trimestre de la gestación.

Conclusiones

Nuestros resultados demuestran que el grupo sanguíneo diferente del O y la no vacunación, seguidos de la edad materna >35 años, el antecedente de hipertensión arterial crónica, la edad gestacional en el momento de la infección \geq 31 semanas y la multiparidad son factores de riesgo independientes asociados con la ocurrencia de COVID-19 severo-crítico durante el embarazo. Así también concluimos, que la presencia del virus SARS-CoV-2 en la circulación materno-fetal parece estar relacionada con la severidad de la enfermedad y el trimestre de la gestación al contagio. Además, las características clínicas y demográficas de nuestra población de estudio de embarazadas COVID-19, no difirieron con lo referido en la población general.

Marco teórico.

1. Epidemiología y descripción de la enfermedad por coronavirus 2019

El coronavirus pertenece a una familia de virus (*Coronaviridae*) con genoma RNA (ácido ribonucleico) y son los virus RNA más grandes conocidos, miden entre 120 y 160 nm, se dividen en 4 géneros α -CoVs (Coronavirus), β -CoVs, γ -CoVs, and δ -CoVs, de los cuales solo los α -y β -CoVs pueden infectar mamíferos y siete especies son capaces de infectar a los seres humanos, 3 de especies han sido causa de pandemias a gran escala en la últimas 2 décadas: el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) surgido en noviembre de 2002 en China, afectando a más de 8096 personas en 30 países, el coronavirus causante del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) en 2012 que afectó personas en 27 países y el Síndrome Respiratorio Agudo Severo tipo 2 (SARS-CoV2) causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) identificado en China en diciembre 2019.(1), (2) y que para enero de 2020 se describió el primer genoma,(3) identificando que su secuencia es 96.2% idéntica a un RaVG13 de CoV de murciélago y comparte 79.5% de identidad con el SARS-CoV. (4–7)

La OMS declaró a la COVID-19 como una emergencia de salud pública de carácter global en marzo de 2020, además dio a conocer que la edad, el sexo masculino y otras condiciones de salud como hipertensión, diabetes y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), entre otras como cáncer, cirrosis, enfermedad coronaria y enfermedad de Parkinson, estaban asociadas al contagio de la enfermedad. (7)

1.1 Patrón de transmisión

Se informó que la infección fue originariamente zoonótica, ya que los primeros pacientes tenían algún vínculo con el mercado de mariscos de Huanan en Wuhan, posteriormente otras personas sin este antecedente de exposición enfermaron, confirmándose la transmisión de humano a humano, a través de: 1) transmisión de gotas respiratorias ingeridas o inhaladas, 2) transmisión de contacto por una superficie u objeto contaminado y 3) transmisión de aerosol por las gotas respiratorias que se mezclan en el aire.

Posteriormente, además de estas tres rutas, se confirmó el sistema digestivo, a través de heces contaminadas. (1,(8)

Hasta el 07/ 02/2023 alrededor de 672 millones de casos y 6.5 millones de muertes fueron reportadas en todo el mundo.(9) siendo el país más afectado EE. UU. con más de 88 millones de casos y más de 1 millón 40 mil muertes, en México alrededor de 7 millones de casos y más de 325 mil defunciones fueron confirmados para la misma fecha, específicamente en el estado de México, al corte del día 25 de abril de 2023, se reportaron un total de 1 141 121 casos y 22191 defunciones. (Tableros COVID-19, IMSS).

1.2 Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Las características clínicas de la COVID-19 son variadas, yendo desde un estado asintomático, hasta el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y disfunción multiorgánica. Las características clínicas comunes incluyen fiebre, tos, odinofagia, cefalea, fatiga, mialgias y disnea, por lo tanto, es indistinguible de otras infecciones respiratorias. (3) Se identificó más adelante, durante la fase más grave de la pandemia que después de 7 días del contagio, la enfermedad podía progresar a neumonía, insuficiencia respiratoria y muerte. Esta progresión estuvo asociada con un aumento extremo de citosinas inflamatorias, incluidas IL2, IL7, IL10, y TNF α entre otras. El ingreso en cuidados intensivos se reportó en el 25-30% de los pacientes, las complicaciones principales incluyeron lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), choque séptico y lesión renal aguda. Se reportó que los resultados adversos y la muerte fueron más comunes en los ancianos y en aquellos con comorbilidades con un 50-75% de los casos fatales. Estimado una tasa de mortalidad en adultos hospitalizados del 7 al 11% y la tasa general de letalidad entre 2 y 3%.(9) concluyendo que aproximadamente el 80% de las infecciones en COVID-19 son leves o asintomáticas, el 15% son graves y requieren oxígeno suplementario y el 5% son críticas y requieren ventilación mecánica. (3) Aunque una sola prueba es suficiente para confirmar el diagnóstico, se pueden requerir pruebas repetidas, mientras que solo si el ácido nucleico del SARS-COV-2 no es detectado en dos ocasiones con al menos 24 horas de diferencia, este se puede descartar. (10) Otros

hallazgos comunes, aunque inespecíficos de esta enfermedad fueron: recuento de leucocitos normal o bajo, la linfopenia, reportando que un recuento de linfocitos <1000 se asocia con enfermedad grave. Las plaquetas suelen ser normal o ligeramente bajas, la Proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) son generalmente altas, aunque los niveles de procalcitonina suelen ser normales, un valor elevado puede indicar una coinfección bacteriana. Las pruebas de Función hepática alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), el tiempo de protrombina, creatinina, dímero D y la deshidrogenas láctica (LDH) pueden estar normales o elevados en enfermedad grave. La radiografía de tórax generalmente muestra infiltrados bilaterales, pero puede ser normal en la enfermedad temprana. La tomografía axial computada (TAC) es más sensible y específica, las imágenes generalmente muestran infiltrados, opacidades en vidrio esmerilado y consolidación subsegmentaria, estos hallazgos pueden estar presentes incluso en pacientes asintomáticos y con prueba negativas (resultado de un material viral insuficiente o error en el muestreo o transporte de la muestra), que posteriormente fueron positivas. (8),(11)(12)

2. Enfermedad por coronavirus 2019 y Embarazo

Se sabe que las mujeres embarazadas se ven afectadas de manera desproporcionada por enfermedades respiratorias, esto debido a los cambios cardiorrespiratorios propios de la gestación, lo cual puede ocasionar mayor morbilidad infecciosa y altas tasas de mortalidad materna. Debido a que no existen signos clínicos específicos de las infecciones por coronavirus que precedan a las complicaciones graves en las embarazadas, los coronavirus pueden tener el potencial de causar resultados adversos maternos o perinatales severos, y la falta de datos sobre las consecuencias de una infección por COVID-19 durante el embarazo era incierta, por lo que se sugirió la detección sistemática y seguimiento en el embarazo, tanto para las madres, como para sus fetos. (13)(14) Aunque la mayoría de las infecciones por coronavirus humanos son leves, las epidemias previas de coronavirus por SARS-CoV y MERS-CoV fueron especialmente graves en el embarazo, y aproximadamente un tercio de las embarazadas infectadas por estas enfermedades murieron. (15),(16) Para

COVID-19 la OPS reportó al 02 de marzo de 2022 que en América Latina, más de 365 mil casos en embarazadas, en donde la muerte materna superó los 3000, estimando una frecuencia de mortalidad alrededor al 1%, afortunadamente menor a lo reportado inicialmente por Shorabi et al, al comparar SARS-CoV con una mortalidad de 9.6% contra 3.4% para COVID-19 a mediados de 2020. (6)

Los primeros datos publicados en China, mostraron que los síntomas en las mujeres embarazadas fueron los mismos que los de la población general, pero que existía el riesgo de desarrollo de formas más graves. Inicialmente no se reportaron casos de transmisión vertical materno-fetal, pero si algunos casos de lactantes con infección temprana que sugirieron la transmisión al momento del parto, o de manera horizontal al neonato. También se describieron casos de prematuridad y de dificultad respiratoria en recién nacidos de madres infectadas, (17) una revisión sistemática italiana, reportó que la infección por COVID-19 se asoció con una tasa relativamente mayor de parto prematuro, preeclampsia, parto por cesárea y muerte perinatal.(18)

2.1 Susceptibilidad fisiológica a COVID-19 en la mujer embarazada

Los cambios en los sistemas cardiorrespiratorio e inmune en el embarazo aumentan la susceptibilidad de la mujer a infecciones respiratorias graves y a compromiso hipóxico, sin embargo, algunos síntomas de la gestación pueden retrasar el diagnóstico y el control de la fuente por síntomas inocuos del tracto respiratorio superior, como la odinofagia y la congestión nasal, la cual se observa en el 5% de los pacientes con COVID-19, y que pudiese confundirse con la rinitis gestacional mediada por estrógenos, que generalmente afecta a una quinta parte de las mujeres sanas hacia el final del embarazo, produciendo congestión nasal y rinorrea marcadas, características que pueden enmascarar los síntomas de COVID-19 e incluso favorecer la transmisión comunitaria sin control. (10)

La disnea fisiológica durante el embarazo, secundaria al aumento de la demanda materna de oxígeno, un metabolismo elevado, la anemia gestacional y el consumo de oxígeno fetal, es un síntoma común en el embarazo y que debe distinguirse de una disnea patológica, como la que ocurre en el 18% de los pacientes con COVID-19. Además, debido a que la

neumonía por COVID-19 progresa rápidamente y aunado a los cambios pulmonares de la gestación por el crecimiento del útero grávido, que provoca una capacidad pulmonar total reducida en la gestación a término, por una disminución en el volumen pulmonar, la capacidad residual funcional, el volumen espiratorio final y el volumen residual, y si a esto agregamos, la incapacidad para eliminar las secreciones pulmonares de manera efectiva, se debe tener especial atención en la gestante, ya que puede evolucionar más fácilmente a la insuficiencia respiratoria.(10)

Por otro lado, en el embarazo, la atenuación de la inmunidad celular y la inflamación regulada por los linfocitos T-helper (Th), debido al cambio fisiológico a un entorno predominantemente antiinflamatorio, con incremento de las citocinas Th2 (interleucinas 4,10,13 y factor de crecimiento transformante beta) vs una disminución de las citocinas Th1 (interferón gamma γ , interleucinas 1 α , 1 β , 6 y 12) con características microbicidas y proinflamatorias, contribuye a una morbilidad infecciosa general, al aumentar la susceptibilidad materna a los patógenos intracelulares como los virus, por lo que convierte a la embarazada en un blanco fácil para la infección y el desarrollo de una forma grave de la enfermedad. (10,(19)

2.2 Reporte de casos sobre COVID-19 y embarazo

En cuanto a los reportes de embarazadas con infección por COVID-19, iniciaron en China, al ser el origen de la infección. En la tabla 1, se resumen los principales estudios al inicio de la pandemia y que dieron pauta a un sinnúmero de publicaciones posteriores. Cabe destacar, que la mayoría de las participantes se encontraban en el tercer trimestre del embarazo y fueron sometidas a cesárea para la interrupción de la gestación, (20) reportaron también, que los síntomas más frecuentes fueron fiebre, tos, odinofagia, disnea y solo una paciente con diarrea. Una misión conjunta de la OMS en China al inicio de la pandemia determinó que solo el 8% de las embarazadas presentaron enfermedad grave y el 1% un cuadro crítico, concluyendo que las mujeres embarazadas tenían el mismo riesgo que la población general (21–24), existe muy poca información del efecto de la COVID-19 en el embarazo temprano, un estudio reportó 3 casos de covid-19 en

embarazos <12 SDG, las cuales decidieron la interrupción voluntaria del embarazo al principio de la pandemia.(25) posteriores investigaciones reportaron al embarazo como un factor de riesgo de severidad de la COVID-19. (26–28)

Tabla 1. Principales estudios sobre COVID-19 y Embarazo					
No.	Lugar	n	Edad Gestacional	Hallazgos	Transmisión Vertical
1	Wuhan (20)	13	2 con < 28 SDG Resto 3er Trimestre	Cesárea en 10 casos 32-36 SDG Neumonía severa en 1 caso 77% cesárea por SFA, TdeP Pretérmino, RPM 1 caso de muerte perinatal 3 fueron egresadas	NO
2	Wuhan (21)	7	39.1 SDG (37-41)	Cesárea 100% sin complicaciones maternas egresadas a los 3 días 1 recién nacido con SARS-Cov2 +	??? 36 horas
3	Wuhan (22)	9	Tercer Trimestre	Sin complicaciones Maternas 1 RN con linfopenia 1 RN con Transaminasemia	NO
4	Wuhan (23)	15	3 casos 2do trimestre 3 continuaron su embarazo	Todas con Neumonía 11 cesáreas y 1 Parto vaginal Sin complicaciones Maternas o Perinatales	NO
5	China (24) 1er Caso importado	1	30 SDG, Diarrea No síntomas respiratorios RT-qPCR Negativa	TAC con consolidación y vidrio despulido. Evolución Satisfactoria Continuó el embarazo	NO
6	China (25)	23	3 < 12 SDG 20 < 28 SDG	3 abortos voluntarios inducidos 18 cesárea y 2 partos	4 RTPCR Negativa, resto no realizada
7	<u>México</u> (29)	84	25-39 SDG	7% Enfermedad grave 26% Enfermedad moderada 67% Enfermedad Leve	No se examinó

3. Transmisión Vertical (Presencia del virus en la circulación materno fetal)

La transmisión intrauterina es una de las complicaciones más graves de las enfermedades virales que ocurren durante el embarazo, con la excepción del virus del herpes, la transmisión generalmente es a través de la ruta hematogena, en la cual el virus que circula en el torrente sanguíneo materno ingresa a la placenta, llega al árbol vellosos coriónico y a los vasos sanguíneos fetales.

En los otros 2 coronavirus mencionados previamente (SARS-CoV y MERS-CoV) no se demostró que este mecanismo de transmisión ocurriera. (30) Al principio de esta pandemia, los estudios iniciales no evidenciaron presencia del virus en fluidos genitales, líquido amniótico, ni tampoco en la leche materna, los casos descritos de infección en recién nacidos provenían probablemente de transmisión horizontal. (16) (22) (31) Sin embargo, posteriormente se reportó el hallazgo del ARN del virus en algunos de ellos y muestras de hisopado de recién nacido. (29,(32–35) estos hallazgos pueden ser explicados por el hecho de que desde temprana edad gestacional se ha identificado la expresión del receptor de la ACE 2 en tejido placentario (citotrofoblasto, citotrofoblasto extraveloso, aunque predominantemente en sincitiotrofoblasto), lo cual es necesario para la entrada del virus a la placenta, permaneciendo presente a lo largo del periodo gestacional, llegando incluso a niveles comparables a los de pulmón hacia el tercer trimestre de la gestación, (36,37) derivado de lo anterior; se considera que no es posible en este momento afirmar que el contagio por COVID-19 de la madre al feto no se presenta. En la tabla 2 se reportan algunos de los principales estudios (36-39)

Tabla 2. Principales estudios sobre transmisión vertical o presencia de SARSCoC2 en líquido amniótico, placenta, leche materna, cordón o hisopado en recién nacidos.

No	Lugar	N	Edad Gestacional	Hallazgos	Transmisión Vertical
1	EE. UU. (16)	26	17 días VEU 36 hrs VEU	Positivo en pruebas virales Retraso en la toma	1 (3%)

2	China (31)	10	4 término y 6 prematuros (gemelar)	5 RN Sanos, 4 requirieron Hospitalización 1 muerte perinatal	NO
3	China (22)	33	31-40 SDG	3 RN con RT-PC positiva al 2do día de VEU a pesar de medidas estrictas de prevención de contagio	Si
4	Irán (34)	3	32-34	prematurez	NO
5	EE. UU. (38)	21	Tercer trimestre	RT-qPCR por hisopado tomada a las 24 horas, todos negativos	NO
6	EE. UU. (39)	326	23 RN positivos	Hisopado síntomas leves o asintomáticos	SI 7%
7	Irán (40)	92	Segundo trimestre tardío y tercer semestre	Se tomaron pruebas en 86 4 positivos 1 óbito 1 muerte perinatal	SI
8	Perú (41)	1	33 SDG	RT-qPCR por hisopado tomada a las 16 horas, Positiva	SI
9	México Revisión (29)	39	No reportada	143 muestras 38 líquido Amniótico 34 placenta o membranas 39 sangre de Cordón 32 leche Materna	+ ARN-SARS-CoV-2 1 LA 3 placenta 6 leche materna

4. Clasificación de severidad de la COVID-19

La mayoría de las personas con COVID-19 se presentan asintomáticos o con una enfermedad leve (40 %), o moderada (40 %), mientras que alrededor del 15 % desarrolla una enfermedad severa que requiere soporte de oxígeno, y el 5% cursa con una enfermedad crítica, con complicaciones como insuficiencia respiratoria, SDRA, sepsis y shock séptico, tromboembolismo y/o falla multiorgánica, además de lesión renal aguda y

lesión miocárdica (16). La infección asintomática es muy variable en cuanto a su frecuencia, un metaanálisis reportó una estimación general del 31% con un intervalo entre el 26 y el 37 % (42). Otro que incluyó 28 estudios, reportó una amplia variación en población general (yendo de 20% a 75%), en contactos de personas enfermas estimando una frecuencia de 8.2-50 %, mientras que específicamente en población obstétrica, una frecuencia del 49 al 68% fue reportada, adicionalmente este estudio concluyó que las mujeres embarazadas tienen menos probabilidades de ser sintomáticas OR 0.28 (IC 95% 0.13–0.62), o manifestar síntomas comunes como fiebre, disnea y mialgia, en comparación con mujeres no embarazadas en edad reproductiva. (43)

Existen diferentes escalas de clasificación para la severidad de la COVID-19, sin embargo, la más utilizada es la de la Organización Mundial de la Salud: WHO Living guidance for clinical management of COVID-19, su última actualización al 13 enero 2023. (44), la clasifica como:

COVID-19 crítico: definido por los criterios del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sepsis, shock séptico, trombosis u otras condiciones que normalmente requerirían la provisión de terapias de soporte vital como ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o terapia vasopresora.

COVID-19 severo: definido por la presencia de cualquiera de los siguientes signos o síntomas: saturación de oxígeno < 90% en aire ambiente en población general y < 92% en la mujer embarazada; neumonía grave, signos de dificultad respiratoria grave (en adultos, uso de músculos accesorios, incapacidad para completar frases completas, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto; y, en niños, tiraje muy severo de la pared torácica, gruñidos, cianosis central o presencia de cualquier otro signo general de peligro, incluida la incapacidad para amamantar o beber, letargo, convulsiones o reducción del nivel de conciencia).

COVID-19 no severo: definido como la ausencia de cualquier criterio para COVID-19 severo o crítico. (45) en el anexo 2, se muestra la tabla de clasificación de gravedad resumida por la misma guía.

5. Factores de riesgo para una forma severa-crítica de la COVID-19.

Se ha descrito por múltiples estudios factores de riesgo para desarrollar una forma severa de la COVID-19 en población general, como son el antecedente de comorbilidades (específicamente HASC, DM2, EPOC, cáncer entre otras), factores demográficos como la edad, el género masculino y pertenecer a alguna minoría racial o étnica (raza negra o hispana-latina), así como el presentar complicaciones y alteración en los de índices de laboratorio y niveles de citocinas proinflamatorias. (26,28,46,47) a continuación se describen los principales factores de riesgo asociados y la plausibilidad biológica para ello:

5.1 Comorbilidades preexistentes.

5.1.1 Hipertensión Arterial.

Las personas que padecen hipertensión arterial, tiene un mayor riesgo de contagio y de enfermar de gravedad, debido al desbalance entre las principales vías del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), por la infraregulación de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2)/angiotensina 1-7 (Ang 1-7) y la suprarregulación de ECA2/Angiotensina II (Ang II), pueden contribuye a este riesgo incrementado, ya que la Ang 1-7 es un agente vasodepresor, vasodilatador y con acción antihipertensiva, que contrarresta parcialmente las acciones presoras de la Ang II. Al inicio de la pandemia se observó que el antecedente de hipertensión arterial fue mayor en COVID-19 severo al compararlo contra COVID-19 no severo. (26), múltiples estudios posteriormente reportaron a la hipertensión como un factor de riesgo independiente para una forma crítica de COVID-19, cabe resaltar un metaanálisis que reporta un OR 2.72 (IC95% 1.60-4.64), así como también, se menciona que el paciente hipertenso con descontrol de la presión arterial tenía un mayor riesgo que aquel con cifras de presión arterial dentro de las metas terapéuticas, también se señaló que aquellos hipertensos que recibían tratamiento con bloqueadores del receptor de la Ang II o IECA, tenían menos posibilidades de presentar COVID-19 severo-crítico. (46)26)

5.1.2 Diabetes Mellitus.

Desde el inicio de la pandemia, se sugirió que la DM2 era un factor de riesgo para COVID-19 severo o fatal, múltiples estudios de cohorte y revisión lo confirmaron posteriormente, informando también que aquellos pacientes con hiperglucemia o HbA1c elevada antes y durante la hospitalización era un factor de riesgo para COVID-19 severo, ingreso a UCIA, ventilación mecánica y muerte. Basando este hecho en que la expresión de la ACE2, receptor de entrada del SARS-CoV-2 está incrementada en tejidos como pulmón en pacientes con DM2, así como también está relacionado con la inflamación, la resistencia a la insulina y la inmunomodulación alterada con un incremento de citocinas Th1 o proinflamatorias. (26,48,49) estimando un OR 3.68 (IC 95% 2.68-5.03) para COVID-19 severo en pacientes con DM2. (46)

5.1.3 Obesidad.

Tempranamente la obesidad fue descrita con un factor de riesgo de severidad, debido a la sobre expresión de la ACE2 en los adipocitos, el estado proinflamatorio y la capacidad pulmonar reducida. GAO y cols. reportaron mayor severidad y mayor tiempo de estancia hospitalaria en pacientes obesos, e incluso que estaba asociado a los valores del índice de masa corporal (IMC), estimando así un OR de 1.13 para sobrepeso $IMC \geq 30$ Kg/m², un OR de 3.0 para obesidad grado I (30.0 a 34.9 Kg/m²) y un OR de 3.6 para obesidad grado II o mayor ($IMC > 35$). (46)

Así también se describieron otros factores de riesgo como el género masculino, los extremos de la vida (como población pediátrica o adultos mayores), que no forman parte de nuestra población blanco, así como patologías cardiovasculares, respiratorias (principalmente EPOC), Cáncer, VIH, entre otras que afortunadamente, son poco frecuentes en mujeres embarazadas, así como condiciones atópicas, dieta con niveles disminuidos de ingesta de vitaminas C y D, en donde existe controversia y que no fueron variables incluidas en nuestro estudio. (26,28,46,47,50)

5.2 Tipo de sangre

Se ha reportado también una posible asociación entre el tipo de sangre e infecciones respiratorias virales, incluso en pandemias previas como la influenza A (H1N1) y el SARSCoV algunos autores señalaron que las personas con tipo de sangre A eran más propensas a estos contagios. Como sabemos, el tipo de sangre ABO es un rasgo heredado y dependiendo de los antígenos presentes o ausentes en las superficies de los eritrocitos estos puede ser: A, B, AB u O.(51,52)

Estudios recientes mencionan que el tipo de sangre está relacionado no solo con la frecuencia de contagio de la COVID-19, ya que informaron que el tipo de sangre A está asociado con mayor probabilidad de infección por SARS-CoV-2 y que los pacientes con sangre tipo O tienen probabilidades significativamente más bajas de contagio, lo que sugiere que puede ser un factor protector contra la infección, sino también, con la severidad de la enfermedad, basados en una mayor frecuencia de complicaciones como el requerimiento de intubación, ventilación mecánica, incremento de marcadores inflamatorios o muerte. Aunque existe controversia, ya que, algunos autores no encontraron esta relación, la mayoría de los estudios informaron que los tipos de sangre A y AB tenían un mayor riesgo de enfermedad severa o muerte, mientras que el tipo de sangre O protegía de estos resultados adversos.(51–54) esta asociación entre el tipo de sangre y la susceptibilidad o severidad de la enfermedad se justifican con base en los siguientes mecanismos.

5.2.1 Mecanismos moleculares y genéticos del tipo de sangre y COVID-19.

El tipo de sangre ABO está determinado por un gen ubicado en el noveno cromosoma, el cual consta de 7 exones y codifica para la enzima glicosiltransferasa, que es responsable de la formación de antígenos en sangre tipo A y/o B. En un metaanálisis, analizaron 8 582 968 polimorfismos de nucleótido único (SNP), de 1980 pacientes COVID-19 de España e Italia, quienes describieron que el grupo de genes 3p21.31 es un locus de susceptibilidad

al contagio COVID-19, lo mismo reportó el estudio de Shelton et al. en cuanto a la severidad. (51,55)

Así también, la ACE2 es una entrada del virus en la célula huésped, la adhesión dependiente de la proteína Spike/ACE2 a líneas celulares que la expresan es inhibida específicamente por los anticuerpos anti-A. Por lo tanto, en individuos con tipos de sangre no A, específicamente tipo de sangre tipo B o tipo O, los anticuerpos anti-A pueden desempeñar un papel protector en la infección por SARS-CoV-2, debido a sus efectos inhibidores. Además, los grupos sanguíneos A, B y AB son blancos preferenciales en comparación con el grupo sanguíneo O porque poseen enzimas determinantes del fenotipo A/B que facilitan un mayor contacto molecular viral, sin embargo; el tipo de sangre O carece de estas enzimas y solo se une al virus a través de la formación de antígeno híbrido H. (52,54,56) Otro posible mecanismo está relacionado con el estado protrombótico del SARS-CoV-2, ya que algunos informes indican menor concentración y actividad biológica del factor de Von Willebrand en sujetos con sangre tipo O, lo que reduce el riesgo de enfermedades tromboembólicas, (57) otra hipótesis sugiere que el SARS-CoV-2 puede llevar estructuras similares a ABO(H) en las glicoproteínas de su envoltura y transmitirse debido a un efecto protector de los anticuerpos ABO y los antígenos ABH podrían facilitar el acceso del SARS-CoV-2 a las células del huésped, aumentando así su riesgo de sufrir eventos tromboembólicos.(58)

5.3 Embarazo

Se han publicado diversos estudios que reportan al embarazo como un factor de riesgo para la evolución o presentación de una forma severa de la COVID-19.(26,28,59–61)

Sin embargo, estudios para identificar factores de riesgo para COVID-19 severo, específicamente para población obstétrica existe poca información, algunos autores han reportado: la edad materna avanzada (> 35 años), el índice de masa corporal (IMC) alto, el origen étnico no blanco (esto es incierto y puede estar asociado con un sesgo de la muestra), las comorbilidades preexistentes, específicamente la hipertensión arterial

crónica y la diabetes mellitus preexistente, como factores de riesgo para COVID-19 severo, (34), pero sin reportar un estimador de riesgo, no así para variables como requerir ingreso en una UCI OR 2.13 (IC95% 1.53-2.95) o ventilación invasiva OR 2.59 (IC95% 2.28–2.94), recientes publicaciones, también han reportado como factores de riesgo asociados con enfermedad severa en mujeres con embarazo, a los desórdenes específicos de la gestación, como con la diabetes gestacional y el síndrome preeclampsia-eclampsia, reportando también no haber observado diferencia, cuando se presenta en el tercer trimestre de la gestación al compararlos con trimestres tempranos, ni tampoco al comparar a las mujeres primíparas contra las multíparas, aunque las muestras de estudio en estas comparaciones no fueron grandes. (34,(62) Un estudio reciente realizado en embarazadas mexicanas con el objetivo de identificar si el tipo de sangre estaba asociado con el riesgo de infección por SARS-CoV-2, no encontró un mayor riesgo de infección entre los grupos sanguíneos, sin embargo; sugieren que las embarazadas con grupo sanguíneo AB tienen mayor riesgo de desarrollar severidad y muerte. El otro estudio encontrado realizado en mujeres embarazadas mexicanas es un estudio de casos y controles, donde se incluyeron 100 embarazadas positivas a COVID-19 y 100 embarazadas sin COVID-19, reportando que no se encontró asociación entre el grupo sanguíneo y la susceptibilidad, gravedad o muerte de COVID-19 en estas mujeres embarazadas, lo cual denota controversia.(63,64)

Debido a que existe poca información sobre los factores de riesgo en población obstétrica para desarrollar una forma severa o crítica de la enfermedad, consideramos relevante el seguimiento de los casos COVID-19 en nuestra población obstétrica hasta el término de la gestación, para su caracterización epidemiológica, así como para identificar los factores de riesgo asociados a la presentación de COVID-19 severo-crítico.

Justificación y planteamiento del problema

La frecuencia de contagio de la enfermedad por coronavirus 2019 en el embarazo es muy alta, esto debido a los cambios fisiológicos en el sistema inmune y cardiorrespiratorio, además de una mayor susceptibilidad al contagio, la mujer embarazada con SARS-CoV2 enfrenta mayor riesgo de complicaciones y de desarrollar una forma más severa o crítica de la enfermedad,(26,28) (17,35), así como posibles consecuencias en el feto, que pueden llevar a la decisión incluso, de la interrupción de la gestación prematuramente. (17,18)

A pesar de que múltiples estudios reportan factores de riesgo para COVID-19 en sus formas más severas, estos en su mayoría son dirigidos a la población general, destacando el antecedente de comorbilidades (hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares, pulmonares y cáncer, entre otras), así como; algunos estudios también reportaron la edad, la obesidad y el sobrepeso, pertenecer a razas o etnias de minorías, entre ellas la raza negra y latina (aunque esta aseveración puede deberse más a la falta de acceso a los servicios de salud y un retraso en la búsqueda de la atención después de iniciado los síntomas), el tipo de sangre, entre otros.(26,28,46,47)

Por lo tanto, pocos son los estudios que reportan factores de riesgo para la severidad de la COVID-19 en el embarazo, pero son consistentes al referir la edad materna mayor de 35 años, el antecedente de comorbilidades (principalmente hipertensión y diabetes pregestacional) y la obesidad, no así para enfermedades propias de la gestación como la preeclampsia y la diabetes gestacional, (34,37,39), y algunos factores demográficos, como el trimestre en el que se presentó la enfermedad, la paridad o el tipo de sangre donde existe clara controversia,(51,52,57,65) por lo anterior, es que se considera relevante la identificación y el seguimiento hasta la resolución de la gestación en embarazadas mexicanas, con el fin de reportar sus características sociodemográficas y determinar si los factores de riesgo asociados al desarrollo de una forma severa de la COVID-19 en el embarazo, son similares a los de la población general o difieren.

Lo anterior nos llevó a plantear las siguientes preguntas de investigación:

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características clínicas y sociodemográficas de la enfermedad por coronavirus 2019, en población obstétrica mexicana, adscritas a las unidades médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social, del Estado de México?

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de una forma severa-crítica de la enfermedad por coronavirus 2019, en población obstétrica mexicana, adscritas a las unidades médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social, del Estado de México?

Objetivos

Objetivo general.

Determinar cuáles son las características clínicas y sociodemográficas de la enfermedad por coronavirus 2019 en población obstétrica mexicana, adscritas a las unidades médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social, del Estado de México.

Determinar cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de una forma severa-crítica de la enfermedad por coronavirus 2019 en población obstétrica mexicana, adscritas a las unidades médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social, del Estado de México.

Objetivos específicos

- Identificar a todas las embarazadas de cualquier edad gestacional que acudieron al triage respiratorio de las unidades de estudio y que cumplieron con los criterios para caso sospechoso de COVID-19 y se confirmó el diagnóstico por medio de RT-PCR.
- Asegurar el seguimiento de las embarazadas hasta la resolución de la gestación.
- Reportar las características clínicas y sociodemográficas de la población de estudio
- Conformación de los grupos como caso y control de acuerdo con la severidad de la enfermedad, con base en la clasificación de la OMS, última actualización enero 2023.

- Determinar cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de una forma severa-crítica de la enfermedad por coronavirus 2019 en población obstétrica mexicana.

Objetivo secundario

- Determinar la frecuencia de Identificación del ARN del virus SARS-CoV-2, por medio de RT-qPCR en muestras de placenta y sangre de cordón en el recién nacido de madres con enfermedad por coronavirus 2019, en quienes se interrumpa la gestación de forma espontánea o inducida durante la fase aguda de la enfermedad y hasta 2 semanas posteriores.

Hipótesis

Para la primera pregunta al ser meramente descriptiva no se requiere de una hipótesis de estudio.

Pregunta 2.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de una forma severa-crítica de la enfermedad por coronavirus 2019 en población obstétrica mexicana son el antecedente de comorbilidades (Hipertensión arterial crónica, Diabetes pregestacional), la obesidad y la edad materna. Debido a que se carece de información en el embarazo para estimar un compromiso, se espera que la asociación sea similar a la de la población general, estimando para: diabetes OR 3.68, hipertensión OR 2.72 y Obesidad OR 3.0, (26,66) mientras que específicamente para edad materna > 35 años los artículos no reportan un estimador de riesgo.

Material y métodos

1. Diseño del estudio.

Tipo de estudio.

- a) Por el control de la maniobra experimental por el investigador: Observacional.
- b) Por la captación de la información: Prolectivo
- c) Por la medición del fenómeno en el tiempo: Transversal
- d) Por la presencia de un grupo control: Comparativo
- e) Por la dirección causa-efecto: retrospectivo (del efecto a la causa)
- f) Por la búsqueda de Inferencia Causal: Analítico
- g) Por el tipo de Muestreo: No probabilístico de casos consecutivos
- h) Por el espectro de la enfermedad en la población: Heterodémica
- h) Por las Unidades Participantes: Multicéntrico

Tipo de Diseño: Estudio de casos y controles anidado en una cohorte

2. Lugar donde se realizó el estudio.

El estudio se llevó a cabo en los Órganos de Operación Administrativa Desconcentrada (OOAD), de la región Poniente y Oriente del Estado de México del Instituto Mexicano del Seguro Social, específicamente en las unidades de atención obstétrica convertidas a unidades híbridas, correspondiendo para la región poniente: HGZ No. 194 y HGR No. 25, para la región oriente: HGZ 71 y HGR 72.

3. Tamaño de la muestra

Debido a que no se encontró un estudio específico en embarazadas con reporte de un riesgo estimado de padecer COVID-19 severo, se utilizaron 2 estudios sobre factores de riesgo para pacientes con COVID-19 severo y crítico en población general (26,66) con los siguientes resultados (**diabetes**: OR=3.68, IC95% (2.68, 5.03), **hipertensión**: OR = 2.72, IC95% (1.60,4.64), **Obesidad** OR 3.0 no especifica IC, se realizó un cálculo de tamaño de muestra por OR utilizando la calculadora muestral GRANMO para cada uno de estos factores de riesgo, aceptando un alfa de 0.05, un beta de 0.20 en un contraste bilateral (2

colas), una relación caso control de 2:1 y un porcentaje de pérdidas estimado del 10%, con los siguientes resultados:

- Diabetes se estiman 68 casos y 136 controles, para identificar un OR al menos de 3.68, en un contraste bilateral.
- Hipertensión arterial se estiman **120 casos y 240 controles**, para identificar al menos un OR de 2.72, en un contraste bilateral
- Obesidad definida como un IMC ≥ 30 , se estiman 98 casos y 196 controles, para identificar al menos un OR de 3.0, en un contraste bilateral.

El tamaño de muestra estimado mayor fue de: 120 casos y 240 controles

Sin embargo, debido a que al alcanzar el tamaño mínimo de casos, contábamos con más de dos controles, y por la naturaleza de la enfermedad, se consideró valioso la inclusión de la información del total de la población reclutada, por lo que al final se incluyeron en el análisis un total de 758 participantes que cumplieron los criterios de inclusión, correspondiendo a 123 casos y 635 controles.

4. Análisis estadístico

Una vez obtenida la información, el análisis se llevó a cabo en las siguientes etapas:

4.1. Análisis exploratorio. Una vez realizada la captura electrónica y la configuración de la base de datos, se procedió al análisis exploratorio en búsqueda de valores extremos, datos perdidos o no plausibles, para la limpieza de la base.

4.2. Análisis descriptivo. Para describir y comparar las diferentes variables consideradas en el estudio, se utilizaron medidas de resumen y de dispersión apropiadas para cada tipo variable y al tipo de distribución, usando media y su desviación estándar o mediana y rango intercuartílico para las variables cuantitativas, mientras que las variables categóricas se expresaron en frecuencias y porcentajes.

4.3. Análisis inferencial. Se dividió a la población en 2 grupos aquellas embarazadas con criterios para COVID-19 severo-crítico conformaron el grupo de casos y aquellas gestantes sin estos criterios correspondieron a los controles. Se determinó la fuerza de asociación entre los factores de riesgo (Diabetes, Hipertensión, Obesidad y edad materna) y la severidad de la enfermedad (COVID-19 no severo vs COVID-19 severo-crítico), por medio del cálculo de razón de momios (Odds Ratios) y sus intervalos de confianza al 95%.

4.4. Análisis multivariado. Para determinar la independencia de los factores de riesgo (Diabetes, Hipertensión, Obesidad y edad materna mayor de 35 años) con el desarrollo o no de una forma severa-crítica de la COVID-19, se realizó el ajuste por medio de un modelo de regresión logística, incluyendo las variables potencialmente confusoras (antecedente de vacunación y tipo de Sangre), así como aquellas que mostraron diferencia significativa al análisis bivariado, y que se consideró que pudieran afectar claramente la variable de desenlace.

5. Diseño de la muestra y criterios de selección

5.1 Población diana: Mujeres con embarazo de cualquier edad gestacional con COVID-19 con resultado de prueba RT-PCR positiva.

5.2 Población accesible Mujeres con embarazo de cualquier edad gestacional con COVID-19 con resultado de prueba RT-PCR positiva, que acudieron a las unidades de estudio.

5.3 Muestra: Mujeres con embarazo de cualquier edad gestacional con COVID-19 con resultado de prueba RT-PCR positiva que acudieron a las unidades de estudio, durante el periodo comprendido de 01 junio de 2020 y hasta el 31 de julio de 2021 y que aceptaron participar en nuestro estudio.

5.4 Grupos de estudio: La población se dividió en 2 grupos, aquellas embarazadas que cumplieron criterios para COVID-19 crítico y/o COVID-19 severo de acuerdo con la clasificación de severidad de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 de la WHO Clinical management of COVID-19: living guidance en su actualización al 13 enero 2023, conformaron al grupo de casos y aquellas embarazadas con criterios para COVID-19 No severo, de acuerdo con la misma clasificación, correspondieron al grupo de controles.

6. Criterios de selección:

6.1 Criterios de inclusión

- 1.- Embarazadas con cualquier edad gestacional que acudieron a los módulos respiratorios de las unidades de estudio y cumplieron los criterios para caso confirmado de contagio por COVID-19 con prueba RT-qPCR positiva.
- 2.- Que aceptaron participar en la investigación y firmaron el consentimiento informado

6.2 Criterios de no Inclusión

- 1.- Embarazadas no mexicanas o extranjeras

6.3 Criterios de exclusión

- 1.- Embarazadas con síntomas respiratorios sugestivos de COVID-19 y emergencia obstétrica que requirió manejo y la interrupción de la gestación, pero que no se tomó muestra para confirmar el diagnóstico por medio de RT-qPCR.

6.4 Criterios de eliminación.

- 1.- Pérdida del seguimiento por cualquier causa
- 2.- Retiro voluntario de la investigación
- 3.- No haberse obtenido en forma completa la información clínica o los resultados de laboratorio.

7. Definición y operacionalización de las variables

Variable dependiente.

1. Severidad de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)

Definición conceptual: En aquellos pacientes que se vuelven sintomáticos, la mayoría de las personas con COVID-19 desarrollan solo una enfermedad leve (40 %) o moderada (40 %) aproximadamente el 15 % desarrolla una enfermedad grave que requiere soporte de oxígeno, y el 5% tiene una enfermedad crítica con complicaciones como insuficiencia respiratoria, SDRA, sepsis y shock séptico, tromboembolismo y/o falla multiorgánica, incluida la lesión renal aguda y la lesión cardíaca (16).

Definición operativa. Se clasificará de acuerdo con los criterios de la Living guidance for clinical management of COVID-19, 13 enero 2023 de la Organización Mundial de la Salud, que la clasifica como sigue:

COVID-19 crítico: definido por los criterios del síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis, shock séptico, trombosis u otras condiciones que normalmente requerirían la provisión de terapias de soporte vital como ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o terapia vasopresora.

COVID-19 severo: definido por cualquiera de los siguientes: saturación de oxígeno < 92% (embarazada) en aire ambiente; neumonía grave, signos de dificultad respiratoria grave (en adultos, uso de músculos accesorios, incapacidad para completar frases completas, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto)

COVID-19 no severo: definido como la ausencia de cualquier criterio para COVID-19 severo o crítico.

- Escala de medición: Variable Cualitativa Ordinal Dicotómica

- Categoría de las variables: 0. COVID-19 no severo

1. COVID-19 severo-crítico

2. Presencia de virus SARS-CoV-2 en muestra de sangre de cordón o placenta

Definición conceptual. Evidencia por medio de prueba de RT-qPCR a través de la Secuencia y concentración de trabajo de los iniciadores utilizados para la detección de SARS-CoV-2. (67)

Definición Operativa. Se define como la identificación del material genético del virus a través de la prueba RT-qPCR en las muestras de placenta y/o sangre de Cordón de los hijos de las madres COVID-19 positivo.

Escala de medición: Variable cualitativa, Nominal, dicotómica

Categoría de las variables: 0. Ausente
1. Presente

Variables Independientes conocidas como factor de riesgo para severidad de la enfermedad por Coronavirus 2019.

1. *Obesidad.*

Definición conceptual. Representa la relación entre masa corporal (peso) y talla (estatura). Esta Prueba se fundamenta en el supuesto de que las proporciones de masa corporal/peso tanto en los grupos masculinos como femeninos poseen una correlación positiva con el porcentaje de grasa corporal que posee el cuerpo. Éste índice se emplea principalmente para determinar el grado de obesidad, así como su bienestar general. (68)

Definición operativa. Se calcula dividiendo los kilogramos de peso por el cuadrado de la estatura en metros ($IMC = \text{peso [kg]} / \text{estatura [m}^2\text{]}$) y de acuerdo con el resultado se expresará como bajo peso (<18.5), peso normal (18.5-25) sobrepeso (>25) y obesidad (≥ 30), específicamente para este proyecto, aquellas con un IMC ≥ 30 corresponderá a obesidad y un IMC menor a sin obesidad.

Escala de medición: Variable Cualitativa, nominal, dicotómica

Categoría de las variables: 0= Sin Obesidad

1= Con Obesidad

2. *Comorbilidades*

Se refiere a la coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo, concepto adaptado al español a partir de su original en inglés. El cual es de uso común y la Organización Mundial de la Salud lo ha aceptado. (69)

2.1 *Hipertensión arterial crónica*

Definición conceptual. Tensión alta o hipertensión (HTA) es un término que se refiere al hecho de que la sangre viaja por las arterias a una presión mayor que la deseable para la salud. HTA ICD-10.

Definición operativa. Padecer o haber sido diagnosticada con hipertensión arterial Sistémica Crónica antes de la gestación.

Escala de medición: Variable cualitativa, Nominal, dicotómica

Categoría de las variables: 0. Ausente
1. Presente.

2.2 Diabetes mellitus pregestacional

Definición conceptual. Un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por hiperglucemia y la intolerancia a la glucosa, de acuerdo con la ADA 2020 se clasifica como Diabetes tipo 1 (destrucción de células β del páncreas con déficit absoluto de insulina), Diabetes tipo 2 (pérdida progresiva de la secreción de insulina generalmente acompañada de resistencia a la insulina). Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) diabetes que se diagnostica en el segundo o tercer trimestre del embarazo y Diabetes por otras causas (por ejemplo: MODY, fibrosis quística, pancreatitis, diabetes inducida por medicamentos).
(35)

Definición operativa. Cualquier trastorno caracterizado por hiperglucemia e intolerancia a la glucosa de acuerdo con los criterios de la ADA 2020 diagnosticado antes del embarazo o en el primer trimestre de la gestación.

Escala de medición: Variable cualitativa, Nominal, dicotómica

Categoría de las variables: 0. Ausente
1. Presente.

3. Edad materna > 35 años

Definición conceptual. Intervalo de tiempo entre el nacimiento y la fecha actual, expresado en unidades de tiempo solar cumplidas. Para los adultos y los niños, la edad suele medirse en años cumplidos, mientras que, para los niños menores de un año o muy pequeños, en meses, semanas, días, horas o minutos de vida cumplidos, según corresponda.(70)

Definición operativa. Corresponde a la edad en años al momento de la inclusión al estudio, sin embargo; para fines de este proyecto, se manejará inicialmente como variable continua y posteriormente se dividirán en aquellas con 35 años o menos y aquellas con más de 35 años, para la estimación del riesgo.

Escala de medición: Variable cuantitativa discreta, expresada en años inicialmente y que posteriormente será convertida a dicotómica.

Categoría de las variables: 0. \leq 35 años
1. $>$ 35 años

Variables potencialmente confusoras

1. Vacunación

Definición conceptual. Sustancia o grupo de sustancias destinadas a estimular la respuesta del sistema inmunitario ante un tumor o ante microorganismos, como bacterias o virus. La vacuna ayuda al cuerpo a reconocer y destruir las células cancerosas o los microorganismos.

Definición operativa. SE define como la aplicación o no esquema completo (2 dosis)

Escala de medición: Variable cualitativa nominal dicotómica

Categoría de las variables: 0= Ausente
1= Presente

2. Tipo de Sangre o grupo sanguíneo materno.

Definición conceptual. Es el sistema de grupo sanguíneo ABO descrito hace más de 100 años por Karl Landsteiner y está compuesto por los antígenos A, antígenos B y los correspondientes anticuerpos contra estos antígenos.(74)

Definición operativa. Corresponde al grupo sanguíneo materno y su correspondiente anticuerpo contra dicho antígeno.

Escala de medición: Variable cualitativa, Nominal, Politémica

Categoría de las variables: 0. A positivo o negativo
1. B positivo o negativo
2. O positivo o Negativo

Variables Descriptoras de la Población

1. Número de orden de la gestación (gesta)

Definición conceptual. Es el número de orden de sucesión del embarazo que está siendo registrado, con relación a todos los embarazos anteriores de la madre.(71)

Definición operativa. Se define como el número de embarazos total que la paciente haya cursado, incluyendo el actual y las pérdidas gestacionales.

Escala de medición: Variable cuantitativa, Discreta

Categoría de las variables: expresada en número de embarazos

2. Número de orden del parto (para)

Definición conceptual. Número de embarazos cuya vía de interrupción haya sido vaginal, incluyendo eutócico y distócico (uso de Fórceps) y que su edad gestacional haya sido mayor a 20 semanas (72)

Definición operativa. Número de partos vía vaginal incluyendo eutócico y distócico

Escala de medición: Variable cuantitativa Discreta

Categoría de las variables: Expresada en número de partos

3. Antecedente de aborto.

Definición conceptual. Terminación del embarazo, con la expulsión o extracción de un embrión o feto muerto, es decir que no respira ni da otra señal de vida, antes de las 22 semanas de gestación, o que pese menos de 500 gramos cuando se desconoce la edad gestacional. (72)

Definición operativa. Se define como el número de embarazos anteriores con pérdida gestacional cuya duración haya sido igual o menor de 20 semanas de gestación con un peso menor a 500 gr.

Escala de medición: variable cuantitativa Discreta

Categoría de las variables: expresada en número de abortos

4. Antecedente de cesárea.

Definición Conceptual. Procedimiento quirúrgico mediante el cual el feto y los anexos ovulares son extraídos después de las 28 semanas de gestación a través de una incisión en el abdomen y en el útero. (72)

Definición operativa. Se define como el número de embarazos cuya vía de interrupción haya sido abdominal y que su edad gestacional haya sido mayor a 20 semanas.

Escala de medición: Variable cuantitativa Discreta

Categoría de las variables: expresada en número de nacimientos por cesárea

5. Muerte fetal -óbito

Definición conceptual. Muerte de un producto de la concepción, antes de su expulsión o extracción completa del cuerpo de la madre, después de las 20 semanas de gestación; la muerte está indicada por el hecho de que después de esa separación, el feto no respira ni manifiesta ningún otro signo de vida, tal como latidos del corazón, pulsaciones del cordón umbilical o movimientos efectivos de los músculos de contracción voluntaria (72)

Definición operativa. Se define como el número de embarazos previos con muerte fetal después de las 20 semanas de gestación y antes del nacimiento, evaluado mediante el interrogatorio directo.

Escala de medición: Variable cualitativa, Nominal, dicotómica

Categoría de las variables: 0. Ausente
1. Presente

6. Aborto

Definición conceptual. Terminación del embarazo, con la expulsión o extracción de un embrión o feto muerto, es decir que no respira ni da otra señal de vida, antes de las 22 semanas de gestación, o que pese menos de 500 gramos cuando se desconoce la edad gestacional. (72)

Definición operativa. Se define como el número de embarazos anteriores con pérdida gestacional cuya duración haya sido igual o menor de 20 semanas de gestación con un peso menor a 500 gr.

Escala de medición: Variable cualitativa, Nominal, dicotómica

Categoría de las variables: 0. Ausente
1. Presente

7. Edad gestacional al contagio y al nacimiento

Definición conceptual: Intervalo de tiempo medido en semanas completas a partir del primer día del último periodo menstrual normal, hasta la fecha de ocurrencia del hecho vital.(73)

Definición operativa: la edad gestacional al contagio se determinará en base a la fecha de última menstruación si esta se considera confiable, de no ser confiable se realizará por medio de ultrasonografía. Para la edad gestacional al nacimiento se tomará del expediente clínico del recién nacido el capurro estimado por el pediatra.

Para la identificación del punto de corte de la edad de riesgo al contagio para una forma severa de COVID-19, se realizó una curva ROC y se dividió en 2 categorías, tomando el mejor punto de corte (31 semanas de gestación).

Escala de medición: variable cuantitativa Continua, inicialmente y se transformó en una variable cualitativa nominal dicotómica

Categoría de las variables: expresado en Número de semanas

0. ≤ 31 semanas de gestación
1. > 31 semanas de gestación

8. Hallazgos tomografía axial computarizada (TAC) de Tórax

- Definición conceptual: En casos de COVID-19 La TAC de tórax muestra opacidades de vidrio esmerilado dispersas o conglomeradas dispersas múltiples, de predominio en los pulmones medio e inferior y a lo largo de los haces broncovasculares. Estas lesiones de vidrio esmerilado a menudo se encuentran en áreas periféricas y subpleurales del pulmón. El engrosamiento septal intra e interlobular a veces presente en las áreas de opacidad en vidrio despulido puede dar un patrón en empedrado. El proceso patológico durante esta etapa es la dilatación y congestión del capilar septal alveolar, la exudación de líquido en la cavidad alveolar y el edema intersticial interlobular. (75)

- Definición operativa. Se considerará como normal la ausencia de cualquiera de los hallazgos referidos previamente, es decir; sin características de TAC que sugieran neumonía, en particular ausencia de Opacidad en vidrio deslustrado y consolidación, mientras que se considerará como anormal cuando se encuentren presente al menos uno de esos hallazgos.

- Escala de medición: Variable Cualitativa Nominal dicotómica

- Categoría de las variables: 0. Normal (Sin neumonía)

1. Anormal (Con Neumonía)

9. Escala de evaluación de severidad en tomografía computarizada de tórax

- Definición conceptual: La evaluación de la severidad de la enfermedad COVID 19 en la TC de tórax se realiza mediante un sistema de puntuación semicuantitativo para estimar cuantitativamente la afectación pulmonar en función del área involucrada. (75)

- Definición operativa. Cada uno de los 5 lóbulos pulmonares se calificó visualmente de 0 a 5 como: 0= sin afectación; 1= $<5\%$ de afectación; 2= 25% afectación; 3= $26\%-49\%$ de afectación; 4= $50\%-75\%$ de afectación; 5= $>75\%$ de afectación. La puntuación total de la

TAC fue la suma de las puntuaciones lobulares individuales y osciló entre 0 (sin afectación) y 25 (máxima afectación).

- Escala de medición: Variable Cualitativa Nominal Politómica

- Categoría de las variables: 0. Sin afectación (sin neumonía)

1. Afectación leve: 1 a 5 puntos

2. Afectación moderada: > 5 a 15 puntos

3. Afectación severa: > 15 puntos.

10. Hallazgos laboratoriales (Variable compleja que se obtiene de los resultados individuales de cada prueba)

Definición conceptual. La interpretación de pruebas de laboratorio se basa en comparar los valores obtenidos a través de una muestra de tejido (biopsia), fluidos corporales (sangre arterial o venosa, orina), etc., de un paciente, con valores normales obtenidos de una media que cae entre dos desviaciones standard del valor de la mediana para la población normal. Este valor normal abarca el 95% de la población.

Definición operativa. Para nuestro estudio corresponderán a aquellos valores que se encuentren fuera de los rangos establecidos de comparación. Incluyen Leucocitos, Neutrófilos, linfocitos, plaquetas, PCR, dímero D, HDL, Glucosa, Albumina, Globulina, AST, ALT, BT, BD BI, urea, Creatinina etc.

Escala de medición: Variable cuantitativa continua.

Categoría de las variables: expresada en las unidades de medida que correspondan

11. Peso al nacimiento

Definición conceptual: Cantidad de masa que alberga el cuerpo de una persona al nacer.(76)

Definición operativa: Peso estimado en gramos al momento del nacimiento

Escala de medición: variable cuantitativa Continua.

Categoría de las variables: expresado en gramos

12. Apgar

Definición conceptual.: Método diseñado por Virginia Apgar en 1952, para evaluar de forma rápida el estado clínico del recién nacido con la evaluación simultánea de algunos signos al minuto de vida. Incluye Frecuencia cardiaca, esfuerzo respiratorio, tono muscular, irritabilidad refleja y coloración de la piel. (77)

Definición operativa: Apgar estimado al minuto y 5 minutos de vida extrauterina

Escala de medición: variable cuantitativa Continua.

Categoría de las variables: expresado en un valor numérico máximo de 10

13. Peso bajo para la edad gestacional

Definición Conceptual. Es la insuficiente expresión del potencial genético de crecimiento fetal, las principales causas son por insuficiencia placentaria y menos frecuentemente por una condición extrínseca a la placenta incluyendo infecciones fetales, síndromes genéticos y exposiciones tóxicas. Definido como aquel peso estimado fetal que se encuentra por debajo de la percentila 10 para la edad gestacional. (78)

Definición operativa. Se define como aquel recién Nacido con peso estimado por debajo de la percentila 10 con base en los valores de referencia por edad gestacional.

Escala de medición: Variable cualitativa, Nominal, dicotómica

Categoría de las variables: 0. Ausente
1. Presente

14 Prematurez

Definición conceptual. Un recién nacido prematuro es aquel que nace antes de completar la semana 37 de gestación², siendo la gestación una variable fisiológica fijada en 280 días, más menos 15 días.(79)

Definición operativa. Se define como aquel recién Nacido con peso edad gestacional estimada por Capurro menor a las 37 semanas de gestación

Escala de medición: Variable cualitativa, Nominal, dicotómica

Categoría de las variables: 0. Ausente
1. Presente

15. Complicaciones maternas

Definición conceptual. Condiciones o procesos patológicos asociados al COVID-19. Pueden ocurrir durante o después de la interrupción del embarazo. (80)

Definición operativa. Se define como aquella mujer que presenta o no complicaciones durante la gestación o en el puerperio secundarias a la COVID-19, donde se incluyen, ingreso a la UCI, tromboembolia, lesión renal aguda, muerte materna.

Escala de medición: Variable cualitativa, Nominal, dicotómica

Categoría de las variables: 0. Ausente

1. Presente

16. Tipo de complicación materna

Definición Conceptual. Condiciones o procesos patológicos asociados al embarazo. Pueden ocurrir durante o después del embarazo y van desde molestias leves hasta enfermedades graves que requieren intervenciones médicas. (80)

Definición operativa. Se define como aquella mujer que presenta o no complicaciones durante la gestación o en el puerperio, donde se incluyen preeclampsia, diabetes gestacional, retraso en el crecimiento intrauterino, ingreso a la UCI, muerte materna.

Escala de medición: Variable cualitativa, Nominal, politómica

Categoría de las variables: 0. Ausente

1. Lesión Renal Aguda

2. Ingreso a UCIA

3. Muerte Materna

4. Otras

17 Complicaciones perinatales

Definición Conceptual. Condiciones o procesos patológicos asociados al nacimiento o proceso perinatal. (80)

Definición operativa. Se define como aquel recién nacido hijo de madre positiva a COVID-19 que presenta complicaciones durante el periodo neonatal donde se incluyen prematuridad, feto pequeño para la edad gestacional, asfixia perinatal, muerte perinatal,

Escala de medición: Variable cualitativa, Nominal, politómica

- Categoría de las variables:
0. Ausente
 1. Prematuridad
 - 2. Peso menor a la percentila 10**
 - 3. Asfixia perinatal**
 - 4. Muerte perinatal**

18. Ocupación de la madre

Definición Conceptual. Ocuparse en cualquier actividad física o intelectual retribuida o no, para ejercer determinada profesión u oficio.

Definición operativa. Se define como aquella profesión u oficio que realizan las embarazadas, incluyendo ama de casa.

Escala de medición: Variable cualitativa, Nominal, Politómica

- Categoría de las variables:
0. Ama de casa
 1. Empleada u Obrera
 - 2. Personal de salud (Médico, Enfermera, química)**
 - 3. Estudiante**

19. Lugar de residencia

Definición conceptual. Se entiende por residencia habitual el lugar en que la persona vive en el momento de la encuesta, y en el que, además, ha estado y tiene la intención de permanecer por algún tiempo.

Definición operativa. Se define para este estudio como Urbana definida como sedes municipales o distritales con condiciones de vida ofrecen características urbanas tales como servicio de luz eléctrica, acueducto y alcantarillado, calles pavimentadas, establecimientos comerciales, facilidades de comunicación, entre otras. , Suburbana

grupo de propiedades, principalmente residenciales, que no están densamente compactadas, pero ubicadas muy cerca de un área urbana. Población rural: Aquella que vive fuera de las zonas definidas como urbanas.

Escala de medición: Variable cualitativa, Nominal, Politémica

Categoría de las variables: 1. Urbana
2. Suburbana
3. Rural

20. Número de días para la atención

Definición conceptual. Número de días transcurridos desde el inicio de los síntomas y hasta la búsqueda de atención médica y toma de muestra para COVID-19

Definición operativa. Número de días transcurridos desde el inicio de los síntomas y hasta la búsqueda de atención médica y toma de muestra para COVID-19.

Escala de medición: Variable cuantitativa continua

Categoría de las variables: Expresada en número de días

21. Tipo de vacuna

Definición conceptual. Sustancia o grupo de sustancias destinadas a estimular la respuesta del sistema inmunitario ante un tumor o ante microorganismos, como bacterias o virus. La vacuna ayuda al cuerpo a reconocer y destruir las células cancerosas o los microorganismos.

Definición operativa. Se define como el tipo de vacuna aplicada

Escala de medición: Variable cualitativa Nominal polítómica

Categoría de las variables: 0= Ninguna
1= Pfizer
2= Astra Zeneca
3= Sputnik
4= Sinovac
5= Cansino

22. ESAVI (Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación)

Definición conceptual. Es aquel evento negativo que ocurre luego de administrar una vacuna y que puede ser atribuido a la misma.

Definición operativa. Se refiere a los signos y síntomas que pueden presentarse en la persona que recibió la vacuna y que pueden ser atribuidos a la vacuna misma.

Escala de medición: Variable cualitativa Nominal Dicotómica

Categoría de las variables: 0= Ninguna

1= Dolor en el sitio de aplicación

2= Cefalea, mialgias, artralgias

3= Rash, edema palpebral

4= Disnea

5= Choque anafiláctico

8. Procedimientos

Descripción y consideraciones generales del Estudio.

Todas las embarazadas de cualquier edad gestacional que acudieron a valoración a las unidades de estudio, al área de triage respiratorio obstétrico y que cumplieron criterios como caso confirmado de COVID-19 (RT-qPCR), aquellas donde el resultado fue negativo y clínicamente o por estudios de gabinete se evidenció la enfermedad, se tomó una segunda muestra de hisopado para su confirmación.

Es así, que aquellas que contaron con la prueba RT-qPCR positiva, que aceptaron participar y firmaron consentimiento informado, se incluyeron en el estudio y fueron seguidas hasta la resolución del embarazo, a excepción. De aquellas embarazadas gravemente enfermas y que no se logró obtener el consentimiento informado de la paciente, se obtuvo el consentimiento informado de la pareja o padres quienes fungieron como representantes legales, aunque posteriormente al estar las potenciales participantes en condiciones otorgaron su consentimiento, excepto en 7 de los 11 casos de muerte materna presentados, en los que solo se logró obtener el consentimiento informado de los padres o pareja. Cabe mencionar que el equipo de investigación no participó en el manejo, tratamiento y seguimiento médico de las pacientes, dado que estuvieron a cargo de los médicos tratantes designados, en los servicios donde se encontraban hospitalizadas (Medicina interna, Ginecología y Obstetricia, UCIA) o bien; en seguimiento en la consulta externa del servicio de embarazo de alto riesgo posterior a su egreso.

Se recabaron los datos de la evolución y resolución de la gestación, se clasificaron de acuerdo a la severidad de la enfermedad con base en la clasificación de la WHO. Clinical management of COVID-19: living guidance. 13 enero 2023, incluyendo signos y síntomas, resultados de laboratorio, resultados tomográficos y notas médicas, así como también se incluyeron las posibles complicaciones relacionadas con la COVID-19 y propias de la gestación, como tromboembolia, lesión renal aguda, ingreso a UCIA, muerte materna, parto pretérmino, feto pequeño para edad gestacional (peso < percentila 10), ingreso a

UCIN, muerte perinatal, entre otras. En aquellas madres que se interrumpió la gestación durante la fase aguda y hasta 2 semanas después de la prueba positiva se tomó muestra de placenta y cordón umbilical, aquellas mujeres en el primero o segundo trimestre temprano del embarazo, que no se interrumpió la gestación, se siguieron hasta su resolución y al igual que aquellas en las que el embarazo llegó a su fin durante la fase aguda de la enfermedad, fueron seguidas un mes después para conocer el estado de salud de las madres y los recién nacidos, esto con el fin de asegurar la correcta clasificación como caso o control. Es importante resaltar que algunas de las gestantes decidieron no atender su evento obstétrico en el IMSS posterior a su internamiento por la COVID-19, haciendo uso de hospitales privados, pero se dio seguimiento telefónico y se obtuvo la información del recién nacido y sus madres al nacimiento y al mes por entrevista telefónica con la madre y/o el padre.

Cómo se comentó previamente, se determinó la frecuencia de la presencia del ARN del virus SARS-CoV-2 por medio de RT-qPCR en tejido ovuloplacentario en caso de aborto y muestra de placenta y sangre de cordón para embarazos mayores, específicamente en aquellas embarazadas que durante la fase aguda, ya sea de forma espontánea o inducida se interrumpió la gestación. Aunque se planteó inicialmente una ventana de hasta 5 semanas después de haberse realizado el diagnóstico para la toma de muestra, (ya que después de este tiempo es improbable que siguiera presente el virus en la circulación y/o tejidos, con base en los reportes de estudios que referían la presencia del virus en diferentes muestras de tejido de pacientes gravemente enfermos hasta 40 días posteriores al diagnóstico de la enfermedad por PCR. [26]), en nuestro estudio, todas las muestras se tomaron durante la enfermedad aguda (es decir, dentro de los 14 días subsiguientes al diagnóstico de COVID-19 por la prueba RT-qPCR positiva), ya que el resto de las embarazadas continuaron su embarazo por más de 5 semanas.

En aquellas pacientes donde se culminó la gestación sin complicaciones y el recién nacido se reportó como sano y con una edad de gestación ≥ 37 semanas, fue tomado como sin complicaciones.

En este estudio NO se tuvieron contemplados, ni se realizaron procedimientos invasivos durante la gestación, como son: amniocentesis o cordocentesis, para la toma de muestra de líquido amniótico o sangre de cordón de fetos intrauterinamente.

Una vez culminada la etapa de recolección, se procedió al análisis estadístico en una primera fase exploratoria para la limpieza de la base de datos, una vez conformada adecuadamente nuestra base de datos en Excel, se importó al programa estadístico SPSS 27 y se realizó el análisis correspondiente.

Confirmación de infección por SARS-CoV-2 por medio por medio de RT-PCR. Los ensayos diagnósticos se realizaron en el LCE del IMSS, se siguieron los lineamientos para la vigilancia epidemiológica en cumplimiento de la normatividad nacional establecida por la Secretaría de Salud para la confirmación de casos. La técnica empleada por el LCE para confirmar los casos sospechosos de COVID-19 es la emitida por la OPS en Berlín, que consiste en una reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR) dirigida a los genes RdRP, E y N del nuevo virus (Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D. K. W., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Schmidt, M. L., Mulders, Dgjc, Haagmans, B. L., van der Veer, B., van den Brink, S., Wijsman, L., Goderski, G., Romette, J. L., Ellis, J., Zambon, M., Peiris, M., Goossens, H., Reusken, C., Koopmans, M. P. G. & Drosten, C.. 2020. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-qPCR. Euro Surveill 25: doi: 10.2807/1560-7917.es.2020.25.3.2000045.14) o mediante la prueba de ELISA validada por la OMS o el InDRE.

Procesamiento de muestras para RT-qPCR. La extracción de RNA viral de las muestras de exudado (faríngeo y nasofaríngeo), sangre de cordón umbilical y placenta para la

confirmación de los casos, fue realizada de forma manual o automatizada utilizando el método QIAmp Viral RNA Mini Kit, Cat. 52906 (Qiagen, Hilden, Germany) o MagNA Pure LC Total Nucleic Acid Isolation kit, cat. 03038505001 (Roche Diagnostic, Basilea, Suiza) respectivamente, siguiendo las indicaciones del fabricante.

Toma de muestras

Exudado nasofaríngeo y faríngeo. A cada embarazada se tomó muestras de exudado faríngeo y/o nasofaríngeo y se colocaron los hisopos de cada una de estas muestras en el mismo tubo con 3 ml de medio de transporte viral universal, las muestras se conservaron en refrigeración (4-8°C). Esta actividad fue parte del manejo habitual para el diagnóstico de COVID-19 en todos los casos sospechosos y NO FORMÓ PARTE DE ESTE PROYECTO

En aquellos casos, donde la mujer embarazada sospechosa la prueba de RT-qPCR resultó negativa y clínica o radiológicamente contó con alta sospecha de COVID-19, se confirmó el diagnóstico con una segunda prueba y escasos 2 casos con una tercera.

Para la muestra de cordón umbilical, inmediatamente después del parto, se tomó 1 cm³ de cordón umbilical y se colocó en 1 tubo con 3 ml de solución salina estéril al 0.85% o medio de transporte viral universal, la muestra se conservó en refrigeración (4-8°C). Hasta su envío de forma habitual (junto con los hisopados de cada sede, el cual se hacía 2 veces por semana) al laboratorio central de epidemiología de CMN La Raza para su procesamiento. Placenta. Inmediatamente después del parto, tomaron 2 cm³ de placenta y se colocó en 1 tubo con 3 ml de solución salina estéril al 0.85% o medio de transporte viral universal, la muestra se conservó en refrigeración (4-8°C). Hasta su envío de forma habitual (junto con los hisopados de cada sede, el cual se hacía 2 veces por semana) al laboratorio central de epidemiología de CMN La Raza.

La descripción de las técnicas de RT-qPCR y ELISA se describe en el Anexo 3.

En la tabla 3, se describe el cronograma que se utilizó para la toma de muestras

Tabla 3. Cronograma para la toma de muestras dependiendo de la edad gestacional al diagnóstico de COVID-19 y momento de la interrupción de la gestación

Tipo de muestra	Semanas de Gestación al momento de la confirmación de COVID-19								
	4-8	9-12	13-16	17-20	21-24	25-28	29-32	33-36	37-40
Tejido Ovuloplacentario	X	X							
Placenta			X	X	X	X	X	X	X
Cordón Umbilical			X	X	X	X	X	X	X

X Solo en aquellas mujeres que se interrumpió la gestación no más de 5 semanas después de confirmado el diagnóstico, Aunque este fue el protocolo que se tenía contemplado inicialmente, todas las muestras que se tomaron fueron durante la fase aguda de la infección por COVID-19 en las participantes (dentro de los 14 días subsiguientes al diagnóstico de COVID-19 por la prueba RT-qPCR positiva), ya que el resto de las mujeres continuaron su embarazo por más de 5 semanas.

9. Instrumento de recolección de datos

Datos generales

Iniciales del Nombre: _____ NSS _____ Edad _____

Número Consecutivo: _____ Fecha de inclusión: _____

Fecha de nacimiento: _____ Teléfono: _____

Fecha de inicio de los síntomas: _____ Fecha de toma de la muestra: _____

Antecedentes.

AGO: Gesta: _____ Para: _____ Aborto: _____ Cesárea: _____

Antecedente de Pérdida gestacional: Si _____ No _____ Edad Gestacional _____

Antecedente de Comorbilidades: Si _____ No _____ Cual _____

Variable	Si	No
HASC		
Diabetes		
Asma		

Variable	Si	No
Enfermedad Renal		
Enfermedad Autoinmune		
Otra (especifique)		

Embarazo actual.

SDG _____ Complicaciones No _____ Si _____ Cual _____

Peso _____ Talla _____ IMC _____ PAM _____

Prueba diagnóstica de COVID-19

Fecha de la prueba COVID-19 (SARS-CoV-2) RT-PCR: Positiva _____ No. Folio _____

Estudios de imagen.

TAC

Normal _____ Anormal _____

Hallazgos _____

Afectación leve 1-5 puntos _____ moderada 6-15 puntos _____ Severa > 15 puntos _____

Tipo de Manejo

Variable	Si	No	Fecha
Aislamiento en casa			
Hospitalización			

Paraclínicos

Variable	Resultado
Leucocitos	
Linfocitos	
Neutrófilos	
Plaquetas	
Proteína C Reactiva	
VSG	

Variable	Resultado
Glucosa	
Creatinina	
AST / ALT	
BT/BD/BI	
DHL	
Dímero D	

Complicaciones maternas obstétricas o secundarias a COVID-19

Variable	Si	No
Preeclampsia		
Diabetes Gestacional		
Ingreso a UCI		
Otra		

Variable	Si	No
Lesión Renal Aguda		
Muerte Materna		
Tromboembolia		
Especifique		

Datos del parto y datos del recién nacido

Eutócico _____ Distócico _____ Cesárea _____ SDGXFUM _____

Peso _____ Talla _____ Apgar _____ Capurro/SDG _____

Complicaciones neonatales

Variable	Si	No
Prematurez		
Feto Pequeño Para Edad Gestacional < p10		
Otra		

Variable	Si	No
Asfixia Perinatal		
Muerte Perinatal		
Especifique		

Identificación de ARN SARS-CoV-2 en placenta y sangre de cordón umbilical

Variable	Si	No
Se tomó muestra		
Se analizó muestra		

Variable	Positivo	Negativo
Placenta		
Cordón		

Aspectos éticos

El presente protocolo utilizó muestras biológicas (placenta y cordón umbilical) provenientes de mujeres embarazadas derechohabientes del IMSS que fueron atendidas en los Hospitales: HGZ No. 194, HGR 251, HGR 71, HGR 72 del Estado de México.

Riesgo del estudio. De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el riesgo de este proyecto correspondió a un estudio de: riesgo mínimo. Se trató de un estudio que empleo procedimientos comunes en exámenes de diagnóstico que en este caso particular fueron la toma de muestra de placenta o cordón umbilical al nacimiento, estas muestras se tomaron una sola vez. Asimismo, ya que esta investigación se realizó en mujeres embarazadas corresponde a población vulnerable, se tomaron en cuenta todos los aspectos reglamentarios incluidos en el capítulo IV a cerca de la investigación en mujeres en edad fértil, embarazadas, puerperio, lactancia, neonatos, etc.

Apego a las normas éticas. En todos los casos las muestras fueron recolectadas de acuerdo con los lineamientos Institucionales y en estricto apego a la declaración de Helsinki y su última enmienda realizada durante la 64 asamblea general de Asociación Médica Mundial realizada en Fortaleza Brasil en 2013, y la declaración de Taipei sobre las consideraciones éticas en relación con las bases de datos de salud y los biobancos que complementa oficialmente a la declaración de Helsinki desde el 2016, así como también nos apegamos al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud vigente y los cuatro principios fundamentales de la ética: Beneficencia y no maleficencia, respeto, autonomía y justicia

Consentimiento informado. Todas las mujeres incluidas en el protocolo durante el proceso de solicitud del consentimiento informado entendieron y firmaron una carta de consentimiento informado, o en casos excepcionales sus parejas o padres que fungieron como representantes legales otorgaron el consentimiento y firmaron la carta en comento, (adjunta a este protocolo anexo 1), que representa exactamente el documento solicitado

a cada una de las participantes y testigos o representantes legales y testigos. En dicha carta, se emplea un lenguaje sencillo y accesible para las participantes, poniendo de manifiesto su libre decisión de participar o permanecer en el estudio, sin que esto afecte o demerite la atención que recibirían o recibieron en las unidades de estudio y en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Contribuciones y beneficio a los participantes. La participación de las mujeres embarazadas en este estudio **NO** generó ningún beneficio económico para las participantes, sin embargo; como la intención del protocolo fue reportar la cateterización epidemiológica de la COVID-19 en embarazadas mexicanas, así como identificar los factores de riesgo para desarrollar COVID-19 severo o crítico y la posibilidad de transmisión del virus a través de la identificación del ARN del virus SARS-CoV-2 en la circulación fetoplacentaria, si bien; las participantes pudieron no ser beneficiadas directamente, los resultados de esta investigación benefician a población obstétrica en general que pueda enfermar de COVID-19 al identificarse su caracterización epidemiológica, los factores de riesgo que pueden asociarse a una forma severa-crítica y la identificación de la presencia del virus o no en los tejidos.

Balance riesgo/beneficio. Es importante señalar que la obtención de la información para este estudio **NO** representó riesgo alguno a la salud de las participantes y sus fetos o recién nacidos, ya que las tomas de muestra (laboratorio, gabinete, etc) son procedimientos que realizados necesariamente para el diagnóstico o la toma de decisiones en el manejo de la mujer embarazada y sus bebés, en el caso de la muestra de placenta o cordón se realizaron después del nacimiento, sin representar riesgo para la mamá o el recién nacido. El beneficio de participar en este estudio fue importante ya que contribuyó en la detección temprana de cualquier posibilidad de contagio en los bebés y también para futuras embarazadas COVID-19 donde al identificar los riesgos asociados a una forma severa-crítica pudieran beneficiarse de un manejo y seguimiento más estrecho con el fin de mejorar el pronóstico perinatal, por lo que el balance riesgo/Beneficio se inclinó hacia al beneficio

Confidencialidad. Los datos de las embarazadas que aceptaron participar en el estudio fueron y serán mantenidos en total confidencialidad. A cada participante se le asignó un código único y específico con el cual fue identificada cada hoja de recolección de datos. Los datos completos, así como, el código alfanumérico sólo fue accesible a los investigadores responsables del protocolo, quienes manifestaron su obligación de no revelar la identidad de las participantes, durante la realización del estudio e incluso durante la divulgación de los resultados.

Obtención del consentimiento informado. La carta de consentimiento informado de las participantes o representantes legales, fueron obtenidas por parte de los investigadores participantes (colaboradores) en el protocolo. El proceso de solicitud se llevó a cabo antes de la obtención de la información de las variables de estudio (historia clínica, notas médicas, resultados de laboratorio, etc), toma de muestra, seguimiento y datos de la resolución del embarazo, en la que los médicos explicaron los objetivos del protocolo a cada una de las potenciales participantes. Cabe señalar que la investigadora responsable NO formó parte del equipo de trabajo encargado del manejo y la atención habitual de las pacientes.

Selección de participantes. Las participantes al estudio fueron identificadas por los médicos colaboradores en el estudio y con el apoyo de la Coordinación de Informática y Análisis Estratégico (CIAE) de cada OOAD por la base de datos de SINOLAVE, cabe mencionar que los investigadores NO tuvieron ninguna implicación en el manejo de las participantes, sin embargo, solo se incluyeron aquellas que reunieron los requisitos de acuerdo a los criterios de inclusión y diagnósticos especificados en el documento (RT-qPCR positiva). En todos los casos la selección de las mujeres embarazadas fue imparcial, sin sesgo social, racial, preferencia sexual y cultural, respetando en cada momento la libertad y confidencialidad de los participantes.

Beneficios al final del estudio. Los beneficios de este estudio tuvieron un carácter estrictamente científico y en ningún momento se persiguieron beneficios lucrativos para los investigadores o ninguno de las participantes, a excepción de conocer los objetivos de

la investigación, sin embargo, si se detectó cualquier alteración en los resultados de laboratorio y paraclínicos, que consideramos relevantes, se informó al médico tratante para que se tomaran las medidas que se consideraran pertinentes.

Aspectos de bioseguridad.

Este protocolo tiene implicaciones de Bioseguridad, dado que se tomaron muestras de placenta y cordón de recién nacidos hijos de madres con infección por COVID-19.

Se declara que se conoce, se ha leído y se cumplieron las normas, reglamentos y manuales de bioseguridad que aplican al proyecto:

- a) Ley general de salud.
- b) Reglamento de la Ley general de salud en materia de investigación para la salud.
- c) Bioseguridad en laboratorios biomédicos y microbiológicos 2009, (5ª Edición), Centro para el control y prevención de enfermedades (CDC), Institutos Nacionales de Salud, Departamento de Salud y Servicios Humanos, USA.
- d) Manual de Bioseguridad en el Laboratorio OMS (2005).
- e) Norma Oficial Mexicana NOM-087-SSA1-2002. Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y Guidance on regulations for the Transport of Infectious Substances. WHO/HSE/GCR/2015.especificaciones de manejo OMS.

Toma de muestra

El personal de salud involucrado en la toma de las muestras y el embalaje contó con el equipo de protección personal recomendado por la OMS para esta actividad, mismos que se apegaron a lo descrito en los Lineamientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de Nuevo Coronavirus 2019-nCoV, emitidos por la secretaria de Salud.

Trasporte de muestras

El traslado de las muestras se realizó siguiendo las recomendaciones de la Guía sobre la reglamentación relativa al transporte de sustancias infecciosas 2019-2020. Las muestras se manejaron como una sustancia infecciosa categoría B, por lo que fueron transportadas

en sistemas de triple embalaje PI 650, constituidos por: un contenedor primario impermeable; un contenedor secundario impermeable; material absorbente (de humedad e impacto), para transporte aéreo además, un embalaje externo rígido con una de sus caras de longitud mínima de 100mm. Los elementos del sistema pasaron la prueba de presión a 95 kPa y la prueba de caída libre de 1.2 m. (esto último NO APLICA para nuestro estudio, ya que no se requirió transporte aéreo)

Responsable de Biocustodia en el Laboratorio Central de Epidemiología (LCE) del Centro Médico nacional “La Raza”: el Maestro en Ciencias Julio Elías Alvarado Yaa.

Lugar de origen: en el Anexo 3 encontrará la tabla con los datos de los responsables de la biocustodia de las muestras en las unidades de estudio, hasta su traslado al laboratorio central de epidemiología, Centro Médico Nacional “La Raza”.

Recepción: LCE del Centro Médico Nacional La Raza. Circuito Interior S/N esq. con Seris, Delegación Azcapotzalco, Colonia La Raza, C.P. 02900, Ciudad de México, México.

Almacenamiento: LCE en ultra congeladores a -80°C hasta el momento de su uso

Residuos biológicos y CRETl

De acuerdo con la reglamentación institucional y al manual interno de bioseguridad del LCE, los restos de las muestras, así como plásticos contaminados con residuos biológicos, fueran eliminados en bolsa roja.

Para su eliminación se siguió el procedimiento descrito en el manual de bioseguridad del LCE, el cual indica que se resguardarán en los contenedores apropiados hasta su retiro por parte de una empresa particular (TESSA, equipos y servicios).

Una vez que el proyecto fue sometido a evaluación y autorizado por parte del Comité Nacional de investigación Científica (CNIC), se procedió con la estandarización de los métodos y la recolección de la muestra.

El protocolo fue sometido a revisión por CNIC, el comité de ética en Investigación del CNIC y el comité bioseguridad del CNIC, otorgando un dictamen de APROBADO, otorgando el número de registro: R-2020-785-067.

Recursos, financiamiento, factibilidad y difusión de resultados

Los hospitales participantes cuentan con los servicios de Urgencias, medicina Interna, Unidad de cuidados Intensivos, servicio de Ginecología y Obstetricia las 24 horas, así como con la posibilidad de realizar los estudios completos de laboratorio y gabinete para el adecuado seguimiento y diagnóstico de complicaciones en las embarazadas con COVID-19; incluyendo equipos de USG unMyLab™50: de la Marca Esaote, así como 1 equipo de Tomografía Axial Computarizada, para la identificación de neumonía y seguimiento en la gravedad de la enfermedad, para la identificación del ARN del virus SARS-CoV-2 en muestras de sangre de cordón y placenta, se contó con el apoyo al Laboratorio Central de Epidemiología, de Centro Médico Nacional “La Raza”.

Factibilidad.

El colaborador Dr. Esteban Muñoz Medina es experto en biología molecular e investigación clínica y básica, así también contamos con la colaboración del Coordinador de investigación del OOADR Estado de México oriente, para el apoyo en la ejecución del proyecto en dicha región y la alumna de doctorado para la región poniente, así como colaboradores ginecoobstetras en cada unidad de estudio. La tutora y comité tutorial expertos en investigación clínica y básica. En todo momento se consideraron y priorizaron los derechos de las potenciales participantes y sus familiares, se mantuvieron los principios bioéticos y las buenas prácticas clínicas en investigación. Finalmente, en las unidades de atención obstétrica de las unidades participantes de los OOAD Estado de México Oriente y Poniente, se estima que se atienden alrededor de 12 mil a 16 mil nacimientos anuales, de estas unidades, se convirtieron 2 unidades por OOAD en híbridas para la atención obstétrica de las pacientes embarazadas con COVID-19, (las cuatro fueron

incluidas en el proyecto), por lo tanto se consideró que la propuesta contó con los requerimientos de infraestructura, experiencia del grupo, población diana y aspectos éticos necesarios para llevarse a cabo.

Difusión de los resultados

De los resultados obtenidos se publicaron 2 escritos en una revista de arbitraje nacional indizada y un escrito publicado en una revista de arbitraje internacional indizada en JCR con factor de impacto mayor 1, además los resultados fueron presentados en al menos un congreso nacional y un congreso internacional, y finalmente la publicación en forma de Tesis para la obtención del grado de Doctorado en Ciencias Médicas de la alumna María Guadalupe Berumen Lechuga.

Cronograma de actividades

Planeado	Ejecutado
	X

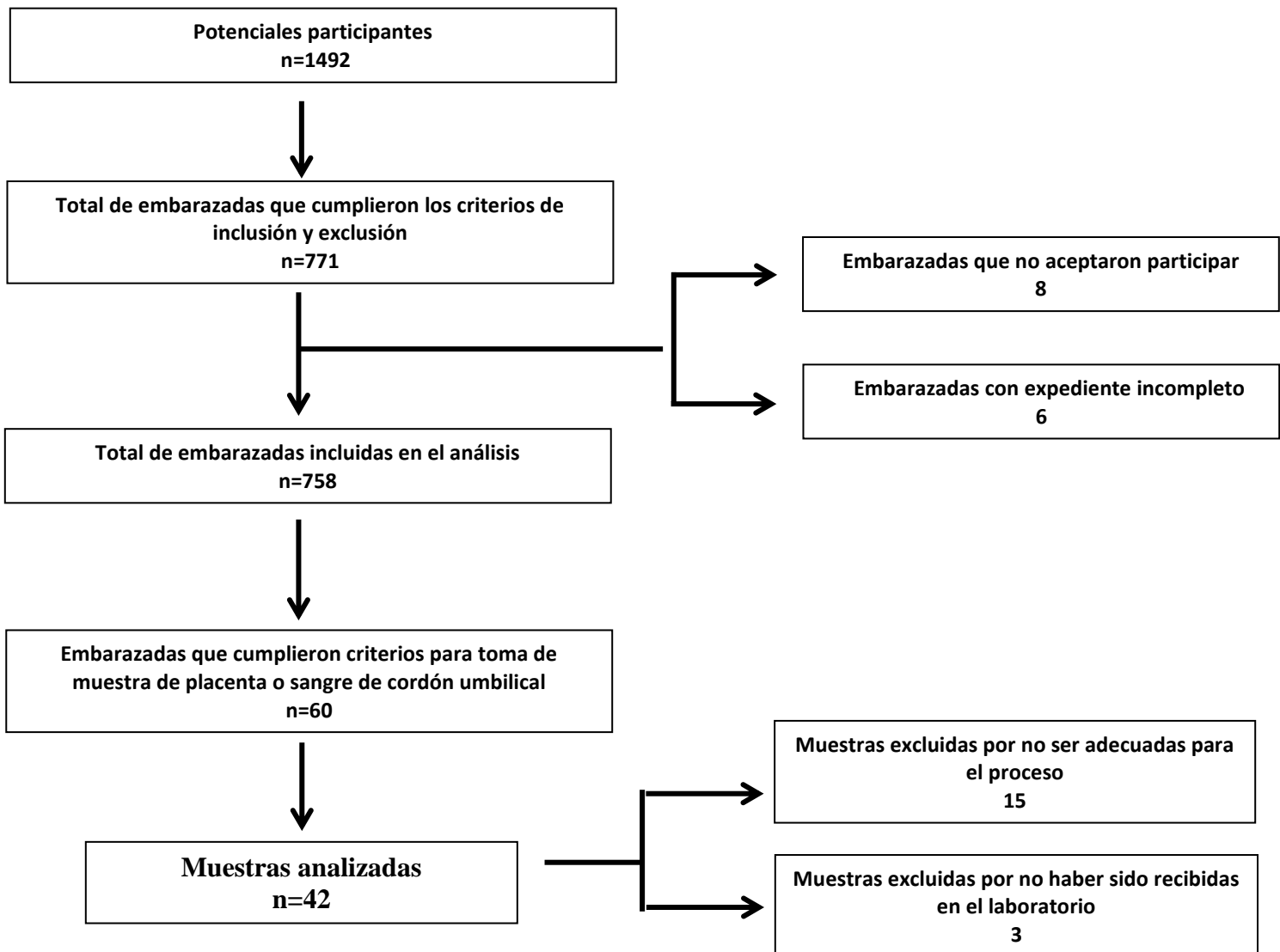
Trabajo de Investigación: Caracterización epidemiológica de la enfermedad por coronavirus 2019 en población obstétrica mexicana

Actividades	Primer año			Segundo año			Tercer Año			Cuarto Año		
Revisión y actualización bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Discusión y actualización del protocolo de investigación	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Aprobación del protocolo de investigación			X									
Estandarización de las técnicas y procedimientos				X								
Reclutamiento y recolección de muestra				X	X	X	X					
Seguimiento de pacientes					X	X	X	X				
Construcción de la base de datos					X							
Captura de la base de datos							X	X	X			
Análisis estadístico								X	X			
Elaboración de discusiones								X	X	X	X	
Preparación de manuscritos para su publicación								X	X	X		
Examen de candidatura								X	X	X		
Publicación de resultados										X	X	
Difusión de resultados en foro nacional o internacional											X	
Examen de grado												X
Trabajo de investigación (I-VIII)	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X
Seminario de investigación (I-VIII)	X		X	X			X	X		X	X	X
Coloquio de Investigación (I-VIII)			X				X			X		X

Resultados

Un total de 3824 mujeres en edad reproductiva fueron atendidas en los módulos respiratorios durante el periodo de reclutamiento de junio de 2020 a julio de 2021, de las cuales 1492 fueron mujeres embarazadas, sin embargo, solo 771 tuvieron un aprueba RT-qPCR positiva para COVID-19, de ellas 7 no aceptaron participar de la investigación y 6 embarazadas con datos clínicos incompletos fueron eliminadas, después de haber aceptado participar y haber firmado la carta de consentimiento informado, 758 participantes fueron incluidas en el análisis, 123 conformaron el grupo de casos, mientras que 635 representaron al grupo control. (Figura 2) 60 de ellas cumplieron criterios para toma de muestra de placenta y cordón umbilical pero solo 42 fueron analizadas.

Figura 2. Diagrama de flujo que muestra el reclutamiento de las embarazadas COVID-19 incluidas en el estudio.



1. Caracterización epidemiológica de la COVID-19 en población obstétrica mexicana.

La media de edad de la población de estudio en general fue de 28.8 ± 6.1 años, la mayoría eran empleadas o trabajadores 497 (65.6%) y de origen urbano 482 (63.6%), la mediana de días para recibir atención fue de 3 (2-6 días p25-75), la media de índice de masa corporal fue de 27.6 ± 3.6 en rango de sobrepeso, el 63.0% (478) eran primigestas, más del 15% padecía al menos 1 comorbilidad [obesidad (7.0%), hipertensión arterial crónica (3.2%), diabetes mellitus tipo 2 (3.2%), y/o asma (1.9%)], el tipo de sangre O fue el más común (60.5%), la edad gestacional media al contagio fue de 34.4 ± 5.1 , los principales signos y síntomas fueron la cefalea 552 (72.8%), tos 490 (64.6%) y odinofagia (433 (57.1%) (Tabla 4).

Tabla 4. Características Clínicas y demográficas de las gestantes COVID-19

Variables	Embarazo COVID-19 (n=758)
Edad materna, años, $\mu \pm DS$	28.8 \pm 6.1
Ocupación, n (%)	
Empleada/Obrera	497 (65.6)
Ama de casa	195 (25.7)
Personal de Salud	39 (5.1)
Estudiante	27 (3.6)
Lugar de Residencia, n (%)	
Suburbano	228 (30.1)
Urbano	482 (63.6)
Rural	48 (6.3)
Edad gestacional al contagio, $\mu \pm DS$	34.4 \pm 5.1
Días para acudir a recibir atención, m (p25-75)	3 (2-6)
Tabaquismo, n (%)	32 (4.2)
Primiparidad, n (%)	478 (63.0)
Índice de masa corporal (kg/m^2) n (%)	27.6 \pm 3.6
Grupo de Sangre, n (%)	
O	458 (60.5)
A	261 (34.5)
B	25 (3.3)
AB	13 (1.7)

Comorbilidades Maternas, n(%)	Ninguna	642 (84.6)
	Hipertensión Crónica	25 (3.2)
	Diabetes Pregestacional	25(3.2)
	Obesidad	53 (7.0)
	Asma	15 (1.9)
	Diabetes gestacional	39 (5.14)
	Preeclampsia	134 (17.6)
	Otras	10 (1.3)
Principales signos y síntomas	Cefalea	552 (72.8)
	Tos	490 (64.6)
	Odinofagia	433 (57.1)
	Fiebre	391 (51.5)
	Rinorrea	379 (50.0)
	Mialgias	341 (44.9)
	Malestar general	289 (38.1)
	Artralgias	286 (37.7)
Covid-19 Severo-Crítico, n (%)		123 (16.2)
Vacunación, n %		170 (22.4)

*Los datos están reportados en $\mu \pm DS$ media y desviación estándar, mediana y percentiles 25-75 (m_j p25-75), n(%) frecuencia y porcentaje

Se presentaron 123 casos de COVID-19 severo-crítico, de las cuales 88 (71.5%) acudieron a recibir atención médica con síntomas leves a moderados, y después de una mediana de 6 días cumplieron criterios para COVID-19 severo-crítico. Debido a que el reclutamiento inició meses previos a la autorización y aplicación de las vacunas en el embarazo, solo 170 (22.4%) embarazadas tuvieron un esquema de 2 vacunas aplicadas, el principal efecto adverso fue el dolor en el sitio de aplicación, no se presentaron casos de eventos adversos graves relacionados con la vacunación.

En la Tabla 5. Podemos observar el tipo de vacuna recibida, todas aplicadas en el segundo y tercer trimestre de gestación, siendo la vacuna BioNTech Pfizer la más frecuente 96 (60%), el efecto adverso más frecuentes fue el dolor en el sitio de aplicación (16.4%), no hubo casos de muerte materna, 20 embarazadas requirieron hospitalización y solo 2 casos de COVID-19 severo se presentaron en este subgrupo.

Tabla 5. Tipo de vacuna y eventos adversos secundarios en las gestantes COVID-19 que recibieron vacunación.

Variables	Embarazo COVID-19 (n=170)
Tipo de vacuna Covid-19, n (%)	
Astra Zeneca	30 (17.6)
Pfizer	96 (56.5)
Sputnik	27 (15.9)
Sinovac	12 (7.1)
Cansino	5 (2.9)
Hospitalización, n (%)	20 (11.7)
Covid-19 Severo-Crítico, n (%)	2 (1.17)
Efectos adversos, n (%)	
Dolor en el sitio de aplicación	28 (16.4)
Cefalea	6 (3.5)
Mialgias	8 (4.7)
Artralgias	2 (1.17)
Efectos adversos por tipo de vacuna, n (%)	
Astra Zeneca	10 (30.0)
Pfizer	22 (22.9)
Sputnik	7 (25.9)
Sinovac	3 (25.0)
Cansino	2 (40.0)

*Los datos están reportados en n (%) frecuencia y porcentaje. Nota el total de eventos adversos fue mayor que la n porque algunas de las embarazadas que los presentaron tuvieron más de un síntoma, no hubo casos de eventos adversos severos.

En cuanto a los resultados perinatales, la media de edad gestacional al nacimiento fue de 35.4 semanas, la principal vía de interrupción fue abdominal 644 (85%), la principal complicación materna fue la muerte, presentándose 11 casos, de los cuales 9 fueron durante el principio de la pandemia (primera y segunda ola), así también, 2 muertes fueron debidas a hemorragia obstétrica durante la interrupción de la gestación. La mediana de peso al nacimiento fue de 2555 gramos, la principal complicación neonatal fue la prematurez y hubo 39 casos de muerte perinatal.

Tabla 6. Resultados maternos y perinatales en las gestantes COVID-19

Variables	Embarazo COVID-19 (n=758)
Edad gestacional al nacimiento, semanas, $\mu \pm DS$	35.4 \pm 5.2
Cesárea, n (%)	644 (85)
Complicaciones Maternas, n (%)	
Muerte Materna	11 (1.45)
falla renal aguda	25 (3.2)
Peso al Nacimiento en gramos, η , (p25-75)	2555 (199-2995)
Apgar a los 5 minutos, η , (p25-75)	8 (7-9)
Parto Pretérmino	
≤ 28 SDG	3 (0.39)
> 28 pero ≤ 34 SDG	42 (5.54)
>34 pero ≤ 37 SDG	130 (17.1)
Complicaciones Neonatales	
Prematurez	175 (23.1)
Feto pequeño para edad gestacional <p10	93 (12.26)
Muerte Perinatal	39 (5.14)

*Los datos están reportados en $\mu \pm DS$ media y desviación estándar, mediana y percentiles 25-75 (η p25-75).

2. Factores de riesgo asociados al desarrollo de una forma severa-crítica de la enfermedad por coronavirus 2019 en embarazadas mexicanas.

La población de estudio fue clasificada de acuerdo a los criterios de la Living guidance for clinical management of COVID-19 de la Organización mundial de la salud en su última actualización, publicada el 13 de enero de 2023, como sigue: los casos fueron aquellas embarazadas con criterios para COVID-19 severo, definido por la presencia de uno o más de los siguientes hallazgos: Saturación de oxígeno al aire ambiente <90%, datos radiológicos de neumonía severa, signos y síntomas de distress respiratorio en el adulto (uso de músculos accesorios, incapacidad para completar oraciones largas, frecuencia respiratoria > a 30 por minuto) y/o criterios para COVID-19 crítico manifestado por la presencia de SDRA, sepsis, choque séptico, trombosis u otras condiciones que hacen requerir la provisión de medidas de soporte vital como ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o terapia vasopresora, mientras que los controles fueron aquellas gestantes con COVID-19 no severo, definido como la ausencia de cualquier criterio para COVID-19 severo o crítico.

Tabla 7. Características clínicas y demográficas. No hubo diferencias entre los grupos en términos de días para acudir a atención médica, antecedentes de tabaquismo durante el embarazo, marca de vacuna, preeclampsia o diabetes gestacional. En contraste, hubo diferencia significativa en la edad materna, multiparidad, grupo sanguíneo (excepto AB), edad gestacional al momento de la infección, puntaje de afectación pulmonar en tomografía computarizada, ventilación mecánica, vacunación, así como en comorbilidades ($p \leq 0.022$).

Es importante señalar que solo se vacunaron 170 mujeres embarazadas porque el reclutamiento comenzó antes de que se aprobara el uso de la vacuna durante el embarazo, todas ellas en su segundo o tercer trimestre de gestación.

Tabla 7. Características Clínicas y demográficas de las embarazadas con y sin COVID-19 severo-crítico

Variable	Casos COVID-19 Severo-Crítico (n 123)	Controles COVID-19 No Severo (n 635)	p-valor
Edad materna, años, mediana, (RIC)	30 (26-34)	27 (23-31)	<0.001 ⁺ ++
Días para acudir a atención médica, mediana, (RIC)	3 (2-6)	3 (2-5)	NS ⁺⁺
Tabaquismo durante el embarazo, n, %	6 (4.9)	26 (4.1)	NS [*]
Multiparidad, n (%)	73 (59.3)	206 (32.4)	<0.001 [*]
Tipo de sangre, n, %			
O	37 (30.0)	520 (81.9)	<0.001 [*]
A	65 (52.8)	89 (14.0)	<0.001 [*]
B	16 (13.0)	18 (2.8)	<0.001 [*]
AB	5 (4.01)	8 (1.2)	<0.001 [*]
Comorbilidades maternas, n, %			
Hipertensión Crónica	13 (10.6)	14 (2.2)	<0.001 [*]
Diabetes Pregestacional	10 (8.1)	15 (2.2)	0.002 [*]
Obesidad	14 (11.3)	39 (6.1)	0.022 [*]
Preeclampsia	30 (24.3)	109 (17.2)	NS [*]
Diabetes gestacional	11 (9.1)	36 (5.7)	NS [*]
Edad gestacional al contagio, mediana, (RIC)	33 (27-36)	23 (14-32)	0.001 ⁺⁺
CT score de la afectación pulmonar, n (%)			
Sin afectación	0 (0)	427 (67.2)	<0.001 ^{**}
Afectación leve	0 (0)	79 (12.4)	<0.001 ^{**}
Afectación moderada	0 (0)	129 (20.3)	<0.001 ^{**}
Afectación grave	123 (100)	0 (0)	<0.001 ^{**}
No Vacunación, n (%)	117 (95.1)	471 (74.2)	<0.001 [*]
Marca de la vacuna, n (%) <u>N170</u>	6 (3.5)	164 (25.8)	<0.001 [*]
Astra Zeneca	2 (33.3)	31 (18.9)	NS ^{**}
Pfizer	2 (33.3)	89 (54.2)	NS ^{**}
Sputnik	1 (16.6)	27 (16.4)	NS ^{**}
Cansino	0 (0.0)	5 (3.0)	NS ^{**}
Sinovac	1 (16.6)	12 (7.31)	NS ^{**}
Efectos adversos severos de la vacunación, n (%)			
Rash eritematoso difuso	0 (0.0)	2 (1.21)	NS ^{**}
Inflamación de labios	0 (0.0)	1 (0.60)	NS ^{**}

Los datos están presentados en mediana y RIC (rango intercuartílico), (n. %) frecuencia and porcentaje. un p-valor $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. ⁺⁺U Mann Whitney, ^{*} χ^2 , ^{**}Fisher.

Nota en la variable comorbilidades maternas la suma es mayor al 100% debido a que algunas embarazadas tenían antecedente de una o más enfermedades, en la variable marca de vacuna la N es de 170 y se incluyen solo mujeres que recibieron 2 dosis, esto fue debido a que el reclutamiento inició después de fuera autorizada la vacunación en el embarazo. Solo hubo 3 casos de eventos adversos serios por la vacunación (AstraZeneca, Pfizer, Sinovac).

Tabla 8. En relación a los principales signos y síntomas no fueron encontradas diferencias entre los grupos a excepción de la frecuencia de anosmia y disgeusia ($p \leq 0.017$), en cuanto a hallazgos de laboratorio, solo encontramos diferencias en la proporción neutrófilos/linfocitos, proteína C reactiva y concentración sérica de dímero D ($p \leq 0.032$).

Tabla 8. Principales signos y síntomas y características de laboratorio de las embarazadas con y sin COVID-19 severo-crítico

Variable	Casos COVID-19 Severo-Crítico (n 123)	Controles COVID-19 No Severo (n 635)	p-valor
Cefalea, n (%)	89 (72.4)	463 (73.0)	NS*
Tos, n (%)	80 (65)	410 (64.7)	NS*
Odinofagia, n (%)	75 (61.0)	358 (56.5)	NS*
Fiebre, n (%)	56 (45.5)	245 (38.6)	NS*
Mialgias, n, (%)	59 (48.0)	282 (44.5)	NS*
Anosmia, n (%)	12 (9.8)	124 (19.6)	0.003*
Disgeusia, n (%)	10 (8.1)	96 (15.1)	0.017*
Leucocitos, $\mu \pm DS$	9828 \pm 3086	8579 \pm 2657	NS*
Linfocitos, $\mu \pm DS$	1090 \pm 332	1510 \pm 290	0.017*
Índice neutrófilos linfocitos, mediana (RIC)	8.72 (6.8-12.4)	6.35 (4.19-9.2)	0.001**
Plaquetas (x1000), mediana (RIC)	151 (111-233)	181 (151-243)	NS**
Glucosa (mg/dl), mediana (RIC)	92 (81-124)	81 (67-96)	NS**
Creatinina (mg/dl), $\mu \pm DS$	0.96 \pm 0.25	0.61 \pm 0.16	NS*
Deshidrogenasa Láctica (U/L), mediana (RIC)	296 (189-533)	209 (160-329)	NS*
Dímero-D , ng/l, η (RIC)	1956 (1181-3435)	1216 (518-2418)	0.032**
Proteína C reactiva, mg/dl, $\mu \pm DS$	8.3 \pm 6,8	2.1 \pm 1.62	0.027*

Los datos están presentados en (n. %) frecuencia and porcentaje, $\mu \pm SD$ (media y desviación estándar) mediana and RIC (mediana y rango intercuartílico). Un p-valor $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. * χ^2 , *t Student, **U Mann Whitney.

La tabla 9 se muestra los resultados maternos y perinatales. No hubo diferencias entre los grupos en la frecuencia de aborto espontáneo o cesárea. Todas las mujeres con COVID-19 grave-crítico fueron ingresadas en unidades de cuidados intensivos y solo seis mujeres en el grupo de controles. La necesidad de ingreso a las unidades de cuidados intensivos en el grupo de control no se relacionó con causas respiratorias y no se asoció con la gravedad de la COVID-19 (cuatro pacientes por hemorragia posparto temprana y dos pacientes que cumplieron con los criterios de gravedad para preeclampsia). Hubo 11 muertes maternas, de estas en el grupo de casos todas 9 (7.31%) se debieron a complicaciones de la COVID-19; en cambio, en el grupo control, las 2 (0.31%) muertes se debieron a hemorragia

posparto tras cesárea (un caso en un embarazo pretérmino extremo, interrumpido a las 24 semanas sometida a histerotomía y el otro caso fue un embarazo de 31 semanas también con atonía uterina en una mujer múltipara). Cabe señalar que no hubo muertes maternas en el subgrupo de mujeres embarazadas vacunadas.

Tabla 9. Resultados maternos y perinatales de las embarazadas con y sin COVID-19 Severo-Crítico

Variable	Casos COVID-19 Severo-Crítico (n 123)	Controles COVID-19 No Severo (n 635)	p-valor
Resultados Maternos			
Aborto, n (%)	3 (2.4)	9 (1.4)	NS**
Cesárea, n (%)	105 (85.3)	555 (87.4)	NS*
Complicaciones maternas,			
Muerte materna, n (%)	9 (7.31)	2 (0.31)	<0.001**
Falla renal aguda, n (%)	19 (15.2)	6 (0.95)	<0.001**
Ingreso a la UCIA, n (%)	123 (100)	6 (0.95)	<0.001**
Resultados Perinatales			
SDG al nacimiento, mediana (RIC)	36 (32-38)	38 (36-39)	<0.001**
Peso fetal al nacimiento, gr, mediana (RIC)	2400 (1900-2860)	2880 (2450-3422)	< 0.001**
Apgar a los 5 minutos, mediana (RIC)	9 (7-9)	9 (8-9)	NS**
Parto prematuro			
≤28 SDG, n (%)	3 (2.43)	0 (0.0)	<0.001**
28.1 a 34 SDG, n (%)	25 (20.3)	17 (2.67)	<0.000*
>34 y <37 SDG, n (%)	39 (31.7)	91 (15.9)	<0.000*
Complicaciones perinatales,			
Prematurez (nacimiento <37 SDG), n (%)	67 (54.4)	108 (17.0)	<0.001*
Ingreso a la UCIN, n (%)	14 (11.3)	26 (4.0)	0.001*
Fetos pequeños con peso < percentil 10, n (%)	17 (13.8)	76 (11.9)	NS*
Muerte perinatal, n (%)	15 (9.7)	24 (2.4)	<0.002*
Otras, n (%)	4 (3.25)	7 (1.1)	NS**
Alta a los 30 días, n (%)	102 (82.9)	604 (95.1)	<0.001*
RT-qPCR para SARS-CoV-2, (N42)**	18 (42.9)	24 (57.1)	
Positiva, n (%)	5 (27.7)	0 (0)	0.001**

Los datos están reportados como (n,%) frecuencia porcentaje, mediana y RIC (Rango intercuartílico), un p-valor <0.05 fue considerado estadísticamente significativo. *X², **Fisher, **U Mann Whitney.

SDG semanas de gestación. UCIA Unidad de cuidados intensivos adultos, UCIN Unidad de cuidados intensivos neonatales. Nota en las variables complicaciones maternas y perinatales, la suma es mayor al 100% debido a que algunas mujeres y neonatos desarrollaron dos o más complicaciones.

* Las dos muertes que ocurrieron en el grupo control no estuvieron relacionadas con la gravedad de la COVID-19, sino que fueron debidas a hemorragia obstétrica temprana, también es importante mencionar que ninguna de las muertes maternas correspondió al grupo de embarazadas vacunadas.

En cuanto a los resultados perinatales, encontramos diferencias entre los grupos en la edad gestacional al momento del parto y el peso del recién nacido (p < 0.001). El parto

prematureo fue más frecuente en mujeres con COVID-19 severo-crítico, así como el ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, muerte perinatal y alta a los 30 días ($p < 0.001$). No hubo diferencias entre grupos en la frecuencia de recién nacidos por debajo del percentil 10 de peso.

De las muestras de placenta y cordón umbilical que fueron tomadas durante la operación cesárea (entre 1-14 días después de la prueba RT-qPCR Positiva), solo 42 fueron analizadas, de las cuales 18 (42.9%) correspondieron al grupo de casos y 24 (57.1%) se tomaron del grupo control, 5 muestras fueron positivas a la identificación de ARN del virus SARS-CoV-2 todas del grupo de COVID-19 severo-crítico.

Tabla 10. Factores de riesgo asociados con la ocurrencia de COVID-19 severo-crítico en el embarazo

Variable	Casos COVID-19 Severo-crítico [n = 123]	Controles COVID-19 No-severo [n = 635]	OR crudo [IC 95%]	OR ajustado [IC 95%]
Tipo de Sangre, n [%]				
O	29 [23.6]	431 [67.9]	Referencia	
A	79 [64.2]	182 [28.7]	6.45 [4.07-10.21]*	
B	11 [8.9]	14 [2.2]	11.67 [4.86-28.00]*	
AB	4 [3.3]	9 [1.2]	6.60 [1.91-22.74]*	
Diabetes Pregestacional, n [%]	10 [8.1]	15 [2.4]	3.64 [1.59-8.30]*	1.39 [0.62-3.13]
Obesidad n [%]	15 [12.2]	38 [6.0]	2.18 [1.16-4.10]*	1.17 [0.45-2.37]
Multiparidad, n [%]	73[59.3]	206 [32.4]	3.04 [2.04-4.51]*	2.80 [1.71-4.59]*
SDG al contagio ≥ 31 semanas, n [%]	81 [65.9]	197 [31.0]	4.28 [2.84-6.45]*	3.28 [2.01-5.36]*
Edad maternal >35 años, n [%]	39 [31.7]	59 [9.2]	4.53 [2.84-7.21]*	5.76 [3.17-10.48]*
Hipertensión crónica n [%]	12 [9.8]	13 [2.1]	5.17 [2.3-11.62]*	5.12 [1.83-14.34]*
Tipo de Sangre no O, n [%]	94 [76.4]	205 [32.2]	6.79 [4.34-10.64]*	6.29 [3.73-10.60]*
No vacunación vs COVID-19, n [%]	115 [95.1]	471 [74.2]	5.00 [2.39-10.47]*	10.18 [4.34-23.86]*

Los datos están reportados como (n,%) frecuencia y porcentaje. *un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

SDG Semanas de gestación. Los OR están ajustados por regresión logística múltiple. OR odds Ratio (razón de momios); IC95%, intervalo de confianza al 95%.

En la tabla 10, se reporta la asociación entre los factores de riesgo y la presentación de COVID-19 severo-crítico. Calculamos los Odds ratios (OR) crudos y los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para aquellas variables que se reportaron consistentemente

asociadas con COVID-19 severo (edad > 35 años y comorbilidades maternas incluidas hipertensión arterial crónica, diabetes pregestacional y obesidad [IMC \geq 30]) y aquellas que mostraron diferencias significativas en el análisis bivariado. En el análisis de regresión logística multivariado, las variables que permanecieron como factores de riesgo independientes asociados con la aparición de COVID-19 severo-crítico durante el embarazo corresponden a la no vacunación contra COVID-19, grupo sanguíneo materno no O, edad materna > 35 años, edad gestacional en el momento de la infección \geq 31 semanas, hipertensión crónica y multiparidad (OR 2.80)

Tabla 11. Factores de riesgo asociados con la ocurrencia de COVID-19 severo-crítico en el embarazo en mujeres no vacunadas.

Variable	Casos COVID-19 Severo-crítico [n = 114]	Controles COVID-19 No-severo [n = 472]	OR crudo [IC 95%]	OR ajustado [IC 95%]
Tipo de Sangre no O, n [%]	92 [80.7]	120 [25.4]	12.26 [7.37-20.41]*	9.04 [5.02-16.28]*
Edad maternal >35 años, n [%]	37 [32.5]	39 [8.3]	5.33 [3.20-8.89]*	6.08 [3.13-11.78]*
Hipertensión crónica n [%]	11 [9.6]	11 [2.3]	4.47 [1.88-10.60]*	5.11 [1.57-16.61]*
SDG al contagio \geq 31 semanas, n [%]	76 [66.7]	135 [28.6]	4.99 [3.22-7.73]*	3.29 [1.93-5.59]*
Multiparidad, n [%]	65[57.0]	108 [22.9]	4.47 [2.91-6.86]*	2.50 [1.47-4.24]*
Diabetes Pregestacional, n [%]	10 [8.8]	12 [2.5]	3.68 [1.55-8.76]*	1.30 [0.44-3.85]
Obesidad n [%]	15 [13.2]	26 [5.5]	2.59 [1.32-5.08]*	1.52 [0.64-3.59]

Los datos están reportados como (n,%) frecuencia y porcentaje. *un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

SDG Semanas de gestación. Los OR están ajustados por regresión logística múltiple. OR odds Ratio (razón de momios) ; IC95%, intervalo de confianza al 95%.

En la Tabla 11 se presenta un análisis pre-vacunación, evidenciando que se mantienen los mismos factores de riesgo (grupo sanguíneo diferente al O, edad materna > 35 años, hipertensión arterial crónica, multiparidad y edad gestacional al contagio \geq 31 semanas), resaltando que el principal factor asociado para el desarrollo de una forma crítica-severa de la COVID-19 en las embarazadas de nuestro estudio, es el tipo de sangre diferente al O.

Discusión.

En nuestro estudio de casos y controles de una muestra de embarazadas mexicanas que acudieron a los módulos respiratorio del IMSS Estado de México, observamos que la frecuencia de una forma severa o crítica de COVID-19 pre-vacunación (19.45%) fue similar a la referida en otras series (20.2%), (81,82) lo mismo sucede en cuanto a la mortalidad presentándose en 1.18% de la población de estudio, muy similar al compararla con lo referido por la OPS para Latinoamérica (alrededor del 1%). (83) sin embargo, interesantemente la frecuencia de desarrollo de una forma severa-crítica de la enfermedad después de la vacunación disminuyó significativamente (al 5.2%), lo mismo que la mortalidad, ya que en el subgrupo de embarazadas vacunadas, no se presentaron casos de muerte materna, lo cual es consistente con los diferentes estudios que reportan la efectividad de la vacunación contra el desarrollo de una forma severa y muerte por COVID-19. (84) Un hallazgo de nuestra investigación y que coincide con lo referido por Nana M y cols., quienes reportaron que la severidad de la COVID-19 es más frecuente en el segundo trimestre tardío y tercer trimestre de la gestación, nuestro grupo de investigación encontró que la edad gestacional ≥ 31 semanas es un factor de riesgo, (OR de 3.28) para COVID-19 Severo-crítico, muy similar a lo referido por Kalafat E et al, quién reporta un RR 3.64 cuando la enfermedad se diagnostica en el tercer trimestre del embarazo, aunque no específicamente para la presentación de severidad, pero si para el ingreso a la unidad de cuidados intensivos, estos hallazgos parecieran estar más relacionados con la restricción respiratoria debido a los cambios causados por el embarazo hacia el término de la gestación, que a aspectos inmunológicos, sin embargo; Tutiya C et al, concluye en población brasileña que la edad gestacional mayor a 35 semanas fue un factor protector en contra de una forma crítica de COVID-19 con un OR 0.87, aunque cabe resaltar el pequeño tamaño de la muestra del estudio.(85,86)

Por otro lado, múltiples estudios reportaron la edad materna > 35 años, como un factor de riesgo para severidad de la enfermedad (27,28,60,85,87,88), lo cual coincide con nuestro resultado, obteniendo en aquellas embarazadas > 35 años un OR 5.65 para el

desarrollo de COVID-19 severo-crítico, siendo mayor al estimado por autores como Kalafat E et al y Kayem et al, RR 1.45 y 1.7 respectivamente.(85,88)

Aunque pocos estudios se han dirigido a la búsqueda de la paridad (número de nacimientos incluyendo aquellos ≥ 20 semanas de gestación) como un factor de riesgo para el contagio y/o la severidad de la COVID-19, existe controversia en el tema ya que algunos autores lo asocian con su presentación o no (28,81,89), mientras que nuestros resultados si asociaron a la multiparidad (dos o más nacimientos) como un factor de riesgo independiente con un OR 2.80.

En relación con el antecedente de comorbilidades subyacentes reportadas como factor de riesgo (incluyendo hipertensión, diabetes pregestacional, asma, el sobrepeso y la obesidad, (27,28,60,81) en nuestro estudio, solo el antecedente de hipertensión Arterial crónica permaneció como riesgo tras el análisis multivariado, con un OR de 5.12.

Con respecto a las complicaciones específicas del embarazo que se han considerado por algunos autores como factores de riesgo para COVID-19 severo, como la diabetes gestacional y la preeclampsia, no se encontraron diferencias en la severidad de la enfermedad entre los grupos; sin embargo, con respecto a la preeclampsia en particular, es importante señalar que su frecuencia en COVID-19 fue mayor en nuestra población de estudio tanto en los casos (24.3%) como en los controles (16.6%), en comparación con el 6-8% de frecuencia estimado en la población obstétrica general, sin embargo, el diagnóstico de preeclampsia en nuestro proyecto se realizó con base en hallazgos clínicos y de laboratorio, sin el uso de marcadores bioquímicos (Factores pro y anti angiogénicos), por lo que, dado que la COVID-19 puede causar manifestaciones que la imitan, se pudo haber llegado a un supradiagnóstico de preeclampsia, lo cual coincidió con lo reportado al inicio de la pandemia que reportó una mayor frecuencia de preeclampsia en las embarazadas con COVID-19; pero, publicaciones posteriores informaron de un síndrome similar a la preeclampsia que podría diferenciarse adecuadamente utilizando estos marcadores angiogénicos (relación entre la tirosina quinasa 1 soluble similar al fms [sFlt1] y el factor de crecimiento placentario [PlGF]). (90–92)

Otro hallazgo y que consideramos el más relevante de nuestro estudio correspondió al grupo de sangre de la madre el cual fue un factor de riesgo independiente asociado con la aparición de COVID-19 severo-crítico durante el embarazo (OR 6.29). Son pocos los estudios que reportan esta asociación específicamente en el embarazo, sin embargo, es controvertida y parece depender de la población estudiada. Es este sentido estudios realizados en países donde existe una gran diversidad étnica (blanca, negra, latinoamericana, asiática, negra no hispana, hispana, arábiga, entre otras)) no encontraron diferencias en este tema, aunque cabe señalar que no era un objetivo primario de la investigación, por el contrario un estudio realizado en Europa (Turquía) con poca diversidad reportó que el riesgo de infección severa por COVID-19 en el grupo sanguíneo O fue 3.6 veces mayor que en el grupo sanguíneo no O, sin embargo; nuestros resultados son consistentes con los hallazgos de un estudio reciente, también en mujeres embarazadas mexicanas, que sugiere que el grupo sanguíneo AB se asocia con un mayor riesgo de severidad y mortalidad en COVID-19. Aunque esto pudiera estar asociado a que en Europa el grupo de sangre A es el más frecuente a diferencia de América y nuestro país donde el grupo sanguíneo O representa a la mayoría, aunque hay variaciones de acuerdo con la región del país, de acuerdo con un estudio realizado en 2013 que incluyó 17 estados de la república mexicana reportó que el grupo de sangre O representa alrededor del 62%, seguido del tipo A con 27.5%, el grupo B alrededor del 9% y finalmente el tipo AB con 1.8%. (63,82,93–95)

Múltiples estudios han informado que el tipo de sangre O se asocia con un menor riesgo de infección porque los anticuerpos anti-A y/o anti-B presentes en individuos con tipo de sangre O podrían unirse a los antígenos correspondientes en la envoltura viral y contribuir a su neutralización. (65) La explicación plausible para este hecho es que la ACE2 tiene una similitud entre 76 y 78% con el dominio de unión al receptor de la proteína spike (S) del SARS-CoV y el SARS-CoV-2, lo que hace que compartan un receptor común. Ya que la ACE2 es una entrada del virus en la célula huésped y la adhesión es dependiente de la proteína TMPRSS2, las líneas celulares que la expresan son inhibidas específicamente por los anticuerpos anti-A desempeñando un papel protector en la infección por SARS-CoV-2

debido a sus efectos inhibidores. Además, debido a que los grupos sanguíneos A, B y AB poseen enzimas determinantes del fenotipo A/B que facilitan un mayor contacto molecular viral; son blancos preferenciales en comparación con el grupo sanguíneo O que carece de estas enzimas. (45,46,48) Otro mecanismo que puede contribuir a esta asociación es la menor concentración y actividad biológica del factor de Von Willebrand en sujetos con sangre tipo O y una vida media más larga y concentraciones circulantes más altas del factor de Von Willebrand y el factor VIII en personas con tipos de sangre distintos del O (A, B o AB) ya que se sabe que la infección severa por COVID-19 se asocia con un estado de hipercoagulabilidad. (49,50)

Por otro lado, uno de los principales riesgos reportados con el desarrollo de COVID-19 severo/crítico en la población general posterior al inicio de la vacunación masiva, es precisamente la no vacunación (28) específicamente en el embarazo se ha demostrado que la vacunación protege contra una enfermedad severa tanto para la madre, como para los neonatos (96) sin embargo; no se encontraron estudios que estimaran el riesgo de la no vacunación con el desarrollo de covid-19 severo o crítico en el embarazo, por lo que es relevante mencionar que en nuestro estudio para la no vacunación obtuvimos un OR de 10.18, siendo junto con el tipo de sangre diferente al O (OR 6.29) los principales factores de riesgo. Diferentes sociedades y estudios recomiendan la vacunación, ya que es segura y no se han demostrado resultados adversos graves (60,96), lo que concuerda con nuestros resultados ya que no identificamos reacciones adversas graves en el momento de la administración de la vacuna, ni complicaciones al nacimiento y a los 30 días de seguimiento, en el subgrupo de embarazadas vacunadas (n 170) independientemente del tipo o marca de vacuna aplicada, aunque cabe mencionar que la aplicación se llevó a cabo exclusivamente durante el segundo y tercer trimestre de gestación.

Finalmente, en cuanto a la identificación del ARN del SARS-CoV-2, encontramos una frecuencia global del 11.9% (5/42 muestras), correspondiente al 7.1% de las muestras de placenta (3/42) y al 4.7% de las muestras de cordón umbilical (2/42), que es similar a lo informado en una revisión sistemática donde se encontró al SARS-CoV2 en el 2.9% de las

muestras de sangre del cordón umbilical neonatal y en el 7.7% de las muestras de placenta de mujeres embarazadas con COVID-19.(97) Esto puede explicarse por el hecho de que el riesgo de transmisión durante el embarazo parece estar relacionado con los niveles de viremia del SARS-CoV-2 y la expresión de la ACE2 y la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2), ya que como se mencionó previamente el SARSCoV-2 utiliza al receptor ACE2 para ingresar a las células y la TMPRSS2 participa en la escisión de la proteína spike para permitir la unión, necesaria para la entrada del virus a las células placentarias, por esta razón algunos autores han informado que una mayor expresión de ACE2 en la placenta aumenta el riesgo de transmisión vertical.(98–101) En este sentido, Li Mengmeng y cols. Informaron la expresión de ACE2 y TMPRSS2 en muestras de embarazos de 6-14 semanas en citotrofoblasto vellosos (CTV) y sincitiotrofoblasto (SCT), incluso en trofoblasto extraveloso (VTE), aunque en niveles extremadamente bajos a partir de las 8 semanas de gestación, y que su expresión aumentó significativamente con la edad gestacional, evidenciando que la ACE2 y TMPRSS2 se expresan en las células VCT, SCT y EVT en la interfaz materno-fetal, y que este nivel de expresión puede aumentar junto con el trimestre del embarazo, lo que concuerda con lo reportado por otros autores quienes reportan la presencia en placenta del receptor ACE2 a lo largo de la gestación e incluso a niveles similares a los encontrados en tejido pulmonar hacia el embarazo a término, (36,37) lo cual quedó de manifiesto en un estudio que reportó el hallazgo del genoma del SARS-CoV-2 en muestras de sangre de cordón umbilical y en dos muestras de placentas de embarazos a término, siendo coincidente con nuestros resultados, ya que el 100% de las muestras (5/42 muestras) con identificación de ARN del SARS-CoV-2 correspondieron a embarazos en tercer trimestre de la gestación, sin embargo, no así con los hallazgos de otro estudio del mismo autor, que informó que también el 17% de las muestras de sincitiotrofoblasto analizados, que fueron tomados de abortos interrumpidos voluntariamente, resultaron positivos para SARS-CoV-2, mientras que en nuestra población de estudio, la prueba RT-qPCRSARS-CoV2 fue negativa en las muestras correspondientes a abortos espontáneos (0/2). (102,103), también consideramos relevante mencionar el caso de una muerte fetal intrauterina interrumpida vía abdominal

en una mujer con antecedente de diabetes gestacional, en donde las muestras de placenta y sangre de cordón resultaron negativas.

Interesantemente, en nuestros resultados todas las muestras positivas para SARS-CoV-2 que correspondieron al 11,9% (5/42), ocurrieron en el grupo que desarrolló una forma severa-crítica de la COVID-19, lo que podría estar relacionado con el estado hiperinflamatorio secundario al exceso de producción de citocinas que caracteriza este grado de la enfermedad, lo que pudo inducir inflamación local y por lo tanto disfunción placentaria y favorecer la entrada del virus a las células de la placenta, (99), pocos estudios han investigado el impacto del COVID-19 severo y el riesgo de transmisión durante el embarazo, sin embargo, no encontraron evidencia de transmisión vertical a mayor gravedad de la enfermedad materna o consideraron que no había evidencia suficiente para emitir conclusiones al respecto,(104–106) sugiriendo que se requerían más estudios sobre el tema.

Los factores de riesgo identificados en nuestro estudio pueden ser útiles para que el personal de salud identifique a aquellas mujeres con mayor riesgo de desarrollar una forma severa-crítica de la COVID-19, con un modelo sencillo que puede ser utilizado desde el primer nivel de atención, así como para aconsejar la vacunación a las mujeres que planean o se encuentran en las primeras etapas de la gestación, para reducir la transmisión y las complicaciones del SARS-CoV-2 u otros patógenos virales emergentes capaces de causar epidemias a gran escala, así como sugerir la búsqueda intencionada del virus en la circulación materno fetal, en aquellas embarazadas con un cuadro de severo de la enfermedad, sobre todo si se encuentran en el último trimestre de la gestación.

Una de las fortalezas del presente estudio fue que incluyó a mujeres embarazadas de todos los trimestres del embarazo que recibieron el mismo protocolo médico y fue posible comparar los resultados maternos según la severidad de la enfermedad, el reclutamiento y selección de la población se produjo en la confirmación diagnóstica de COVID-19 (prueba RT-qPCR positiva) y se les dio seguimiento hasta el parto y un mes después para verificar el estado de salud de las madres y los neonatos (lo que permitió la correcta

clasificación como caso o control), los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos lo que evidentemente evitó el sesgo de selección y de memoria. Además, para descartar los efectos de posibles factores de confusión, las OR estimadas se ajustaron según los factores de riesgo identificados.

Somos conscientes de la presencia de ciertas limitaciones en nuestro estudio, incluyendo que algunos laboratorios como el dímero D y la proteína C reactiva, no estaban disponibles para todos los participantes, especialmente en el grupo control, también es considerada una limitante el pequeño tamaño de muestras de placenta y sangre de cordón umbilical tomadas y analizadas, esto fue debido a que la convocatoria en la que se participó para la obtención de financiamiento fue cancelada (Fondo de Investigación en Salud del IMSS) y solo se pudieron analizar 42 muestras. Otra limitación pudiera ser la falta de generalización a mujeres embarazadas con alto riesgo, no obstante, los resultados informados en este estudio son representativos de la población estudiada.

Conclusiones

Nuestros resultados demuestran que el grupo sanguíneo diferente del O y la no vacunación, seguidos de la edad materna >35 años, el antecedente de hipertensión arterial crónica, la edad gestacional en el momento de la infección ≥ 31 semanas y la multiparidad son factores de riesgo independientes asociados con la ocurrencia de COVID-19 severo-crítico durante el embarazo. Así también concluimos, que la presencia del virus SARS-CoV-2 en la circulación materno-fetal parece estar relacionada con la severidad de la enfermedad y el trimestre de la gestación al contagio. Además, las características clínicas y demográficas de nuestra población de estudio de embarazadas COVID-19, no difirieron con lo referido en la población general.

Referencias Bibliográficas

1. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfus Med Rev.* 2020 Apr;34(2):75-80.
2. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: A scoping review. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):1–12.
3. Ciotti M, Angeletti S, Minieri M, Giovannetti M, Benvenuto D, Pascarella S, Sagnelli C, Bianchi M, Bernardini S, Ciccozzi M. COVID-19 Outbreak: An Overview. *Chemotherapy.* 2019;64(5-6):215-223.
4. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11.
5. Liu P, Chen W, Chen JP. Viral metagenomics revealed sendai virus and coronavirus infection of malayan pangolins (*manis javanica*). *Viruses.* 2019;11(11).
6. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, Agha R. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg.* 2020 Apr;76:71-76
7. Fehr AR, Channappanavar R, Perlman S. Middle East Respiratory Syndrome: Emergence of a Pathogenic Human Coronavirus. *Annu Rev Med.* 2017;68(1):387–99.
8. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1):1–5.
9. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87(4):281–6.
10. Laboratory Corporation of America. Accelerated Emergency Use Authorization (EUA) Summary COVID-19 RT-PCR Test. LabCorp COVID-19 RT-PCR test EUA Summary. 2020;1–7. Available: <chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/https://stage.labcorp.com/labcorp-d8/2020-04/LabCorp-COVID-EUAsum3.pdf>.

11. Ai T, Yang Z, Xia L. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease. *Radiology*. 2020;2019:1–8.
12. Li Y, Yao L, Li J, Chen L, Song Y, Cai Z, et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. *J Med Virol*. 2020;(March):1–6.
13. Dashraath P, Wong JIJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, Choolani M, Mattar C, Su LL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Jun;222(6):521-531
14. Schwartz DA, Graham AL. Potential maternal and infant outcomes from coronavirus 2019-NCOV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: Lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses*. 2020;12(2):1–16.
15. Favre G, Pomar L, Musso D, Baud D. 2019-nCoV epidemic: what about pregnancies? *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):e40.
16. Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? *The Lancet*. 2020;395(10226):760–2.
17. SARS-CoV-2 infection during pregnancy. Information and proposal of management care. *CNGOF. Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2020 May;48(5):436-443.
18. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, Vecchiet J, Nappi L, Scambia G, Berghella V, D'Antonio F. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020 May;2(2):100107.
19. Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(4):439–42.
20. Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. Withdrawn: Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infect*. 2020 Mar 5:S0163-4453(20)30109-2.
21. Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;3099(20):1–6.
22. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, Li J, Zhao D, Xu D, Gong Q, Liao J, Yang H, Hou W, Zhang Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19

- infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020 Mar 7;395(10226):809-815
23. Liu D, Li L, Zheng D, Wang J, Yang L, Zheng C, et al. Pregnancy and Perinatal Outcomes. *American Journal of Roentgenology*. 2020;(July):1–6.
 24. Wen R, Sun Y, Xing QS. A patient with SARS-CoV-2 infection during pregnancy in Qingdao, China. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020 Jun;53(3):499-500
 25. Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 May;55(5):586-592.
 26. Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur D, Gan H, Sun YL, Fu W, Li W, Liang HL, Cao YY, Yan Q, Cao C, Gao HY, Brüggem MC, van de Veen W, Sokolowska M, Akdis M, Akdis CA. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021 Feb;76(2):428-455.
 27. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2):177-186.
 28. Health Organization W. Guideline Clinical management of COVID-19: living guideline 2023. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2>.
 29. Alberto Lira-Lucio J, Roldán-Rodríguez E, Guillermo Ochoa-Millán J, Hernández-Escobar L, Iván Padilla-Rivera C, Ochoa-Gaitán G, et al. Factors associated with poor forecasting in pregnant women with SARS-Cov-2 diagnosis. *Ginecol Obstet Mex*. 2020; 88 (7): 450-457.
 30. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women With COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Pathol Lab Med*. 2020 Jul 1;144(7):799-805.
 31. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020;9(1):51–60.
 32. Rasmussen SA, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: Responding to a Rapidly Evolving Situation. *Obstet Gynecol*. 2020 May;135(5):999-1002. .
 33. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal Early-Onset Infection with SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr*. 2020;23(77):4–6.

34. Karimi-Zarchi M, Neamatzadeh H, Dastgheib SA, Abbasi H, Mirjalili SR, Behforouz A, Ferdosian F, Bahrami R. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. *Fetal Pediatr Pathol.* 2020 Jun;39(3):246-250.
35. Panahi L, Amiri M, Pouy S. Risks of Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Pregnancy; a Narrative Review. *Arch Acad Emerg Med.* 2020 Mar 23;8(1):e34.
36. Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, Micke P, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol.* 2020 Jul;16(7).
37. Gengler C, Dubruc E, Favre G, Greub G, de Leval L, Baud D. SARS-CoV-2 ACE-receptor detection in the placenta throughout pregnancy. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Mar;27(3):489-490. .
38. Moreno SC, To J, Chun H, Ngai IM. Vertical Transmission of COVID-19 to the Neonate. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2020;2020.
39. Sheth S, Shah N, Bhandari V. Outcomes in COVID-19 Positive Neonates and Possibility of Viral Vertical Transmission: A Narrative Review. *Am J Perinatol.* 2020 Oct;37(12):1208-1216.
40. Ashraf MA, Keshavarz P, Hosseinpour P, Erfani A, Roshanshad A, Pourdast A, Nowrouzi-Sohrabi P, Chaichian S, Poordast T. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Pregnancy and the Possibility of Vertical Transmission. *J Reprod Infertil.* 2020 Jul-Sep;21(3):157-168.
41. Izamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am J Perinatol.* 2020 Jun;37(8):861-865.
42. Buitrago-Garcia D, Ipekci AM, Heron L, Imeri H, Araujo-Chaveron L, Arevalo-Rodriguez I, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARSCoV-2 infections: Update of a living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2022;19(5):1–25.
43. Alene M, Yismaw L, Assemie MA, Ketema DB, Mengist B, Kassie B, et al. Magnitude of asymptomatic COVID-19 cases throughout the course of infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(3 March):1–11.
44. WHO. Living Guidance for clinical management of COVID-19. World Health Organization. 2021;(November):63.
45. Health Organization W. Guideline Clinical management of COVID-19: living guideline 2023. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2>.

46. Gao F, Zheng KI, Wang XB, Sun QF, Pan KH, Wang TY, Chen YP, Targher G, Byrne CD, George J, Zheng MH. Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity. *Diabetes Care*. 2020 Jul;43(7):e72-e74.
47. Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023 Feb;64(1):90-107. doi: 10.1007/s12016-022-08921-5..
48. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Jan;17(1):11-30.
49. Liu B, Chen Y, Yu L, Zhou M. Stress hyperglycemia ratio is associated with systemic inflammation and clinical outcomes in diabetic inpatients with pneumonia on admission. *J Diabetes*. 2023 Jul;15(7):545-556.
50. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, Ceirano A, Espinosa F, Saavedra E, Sanguine V, Tassara A, Cid C, Catalano HN, Agarwal A, Foroutan F, Rada G. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020 Nov 17;15(11):e0241955.
51. Hoiland RL, Fergusson NA, Mitra AR, Griesdale DEG, Devine DV, Stukas S, Cooper J, Thiara S, Foster D, Chen LYC, Lee AYY, Conway EM, Wellington CL, Sekhon MS. The association of ABO blood group with indices of disease severity and multiorgan dysfunction in COVID-19. *Blood Adv*. 2020 Oct 27;4(20):4981-4989
52. Liu N, Zhang T, Ma L, Zhang H, Wang H, Wei W, Pei H, Li H. The impact of ABO blood group on COVID-19 infection risk and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Blood Rev*. 2021 Jul;48:100785.
53. Latz CA, DeCarlo C, Boitano L, Png CYM, Patell R, Conrad MF, Eagleton M, Dua A. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. *Ann Hematol*. 2020 Sep;99(9):2113-2118.
54. Zhang Y, Garner R, Salehi S, La Rocca M, Duncan D. Association between ABO blood types and coronavirus disease 2019 (COVID-19), genetic associations, and underlying molecular mechanisms: a literature review of 23 studies. *Ann Hematol*. 2021 May;100(5):1123-1132.
55. Shelton JF, Shastri AJ, Ye C, Weldon CH, Filshtein-Sonmez T, Coker D, et al. Trans-ancestry analysis reveals genetic and nongenetic associations with COVID-19 susceptibility and severity. *Nat Genet*. 2021 Jun 1;53(6):801–8.

56. Silva-Filho JC, Melo CGF, Oliveira JL. The influence of ABO blood groups on COVID-19 susceptibility and severity: A molecular hypothesis based on carbohydrate-carbohydrate interactions. *Med Hypotheses*. 2020 Nov;144:110155.
57. Groot HE, Villegas Sierra LE, Said MA, Lipsic E, Karper JC, van der Harst P. Genetically Determined ABO Blood Group and its Associations With Health and Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020 Mar;40(3):830-838. .
58. Pereira E, Felipe S, de Freitas R, Araújo V, Soares P, Ribeiro J, Henrique Dos Santos L, Alves JO, Canabrava N, van Tilburg M, Guedes MI, Ceccatto V. ABO blood group and link to COVID-19: A comprehensive review of the reported associations and their possible underlying mechanisms. *Microb Pathog*. 2022 Aug;169:105658.
59. Rasmussen SA, Jamieson DJ. COVID-19 and Pregnancy. *Infect Dis Clin North Am*. 2022 Jun;36(2):423-433.
60. Nana M, Nelson-Piercy C. COVID-19 in pregnancy. *Clin Med (Lond)*. 2021 Sep;21(5):e446-e450
61. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, Critchley HOD. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021 Jan 1;101(1):303-318.
62. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, Debenham L, Llavall AC, Dixit A, Zhou D, Balaji R, Lee SI, Qiu X, Yuan M, Coomar D, Sheikh J, Lawson H, Ansari K, van Wely M, van Leeuwen E, Kostova E, Kunst H, Khalil A, Tiberi S, Brizuela V, Broutet N, Kara E, Kim CR, Thorson A, Oladapo OT, Mofenson L, Zamora J, Thangaratinam S; for PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020 Sep 1;370:m3320.
63. Sevilla-Montoya R, Helguera-Repetto AC, Monroy-Muñoz IE, Vargas-Pavia TA, Valdés-Montoya EI, Solís-Paredes M, Torres-Torres J, Velázquez-Cruz R, Muñoz-Medina JE, Martínez-Cordero C, Hidalgo-Bravo A. Blood Type Associated with the Risk of COVID-19 Infection in Pregnant Women. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Apr 4;13(7):1338.
64. Torres Alarcón CG, Cruz Gonzalez OD, Sandoval López C, Martínez Alvarez R. ABO blood group and COVID-19 in pregnant women: A case-control study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022 Dec;159(3):985-987.

65. Torres Alarcón CG, Cruz Gonzalez OD, Sandoval López C, Martínez Álvarez R. ABO blood group and COVID-19 in pregnant women: A case-control study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022 Dec;159(3):985-987.
66. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, Li Q, Jiang C, Zhou Y, Liu S, Ye C, Zhang P, Xing Y, Guo H, Tang W. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Aug;81(2):e16-e25.
67. Sopeña B. TRANSMISION VERTICAL DEL VIH-I. Cuaderno de Bioética. 1997;2:831–7. Available from:chromeextension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://aebioetica.org/revistas/1997/2/30/831.pdf
68. Edgar Lopetegui. Determinación del índice de masa corporal (índice de quetelet). 2008. <http://www.saludmed.com/LabFisio/Lab-F-Men1.html>
69. Lifshitz-Guinberg A. Sobre la comorbilidad. *Acta Médica grupo Ángeles.* Volumen 14, No. 2, abril-junio 2016..
70. Glosario de Términos para el Sistema de Registro Civil y Estadísticas Vitales. 2013.
71. Guía de Práctica Clínica. Vigilancia y Manejo del Trabajo de Parto. México: Secretaría de Salud; 2014. ISBN: 978-607-7790-94-5. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-052-08.
72. Guía de Práctica Clínica para la Reducción de la Frecuencia de Operación Cesárea México: Instituto Mexicano de Seguro social; 2014. ISBN: 978-607-7790-92-1. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-048-08.
73. Instituto Nacional de Estadística Geografía e informática. Glosario de Términos para el Sistema de Registro Civil y Estadísticas Vitales. 2013.
74. Márquez-Benítez Y, Lancheros-Silva AM, Díaz-Chaves E. Grupos sanguíneos y su relación con los niveles plasmáticos del Factor de von Willebrand. *Univ Salud.* 2019;21(3):277–87.
75. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, Fang C, , for the Zhongnan Hospital of Wuhan University Novel Coronavirus Management and Research Team, Evidence-Based Medicine Chapter of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020 Feb 6;7(1):476.

76. Flores-Huerta Samuel, Martínez-Salgado Homero. Peso al nacer de los niños y niñas derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.2012;69(1):30-39
77. GENERAL CDSM. Diagnóstico y Tratamiento de la Asfixia Neonatal. Gobierno Federal Mexicano. 1998;(978-607-7790-64-8):1-21.
78. Valenti E, Avila N, Amenabar S, Zanuttini E, Crespo H. "RCIU (Restricción del Crecimiento intrauterino)." Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia Actualización. 2017;9.
79. MINUJIN A. El recién nacido prematuro. Prensa Med Argent. 1953;40(38):2532-7.
80. Pregnancy Complications .<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=pregnancy+complication>
81. Samadi P, Alipour Z, Ghaedrahmati M, Ahangari R. The severity of COVID-19 among pregnant women and the risk of adverse maternal outcomes. Int J Gynaecol Obstet. 2021 Jul;154(1):92-99.
82. Limaye MA, Roman AS, Trostle ME, Venkatesh P, Lantigua Martinez M, Brubaker SG, Chervenak J, Wei LS, Sahani P, Grossman TB, Meyer JA, Penfield CA. Predictors of severe and critical disease in pregnant women with SARS-CoV-2. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022 Dec;35(25):7536-7540.
83. Un tercio de las embarazadas con COVID-19 no pudo acceder a tiempo a cuidados críticos que salvan vidas - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. [cited 2023 Mar 29]. Available from: <https://www.paho.org/es/noticias/2-3-2022-tercio-embarazadas-con-covid-19-no-pudo-acceder-tiempo-cuidados-criticos-que>
84. Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2022 Jan;114:252-260.
85. Kalafat E, Prasad S, Birol P, Tekin AB, Kunt A, Di Fabrizio C, et al. An internally validated prediction model for critical COVID-19 infection and intensive care unit admission in symptomatic pregnant women. Am J Obstet Gynecol. 2022 Mar 1;226(3):403.e1-403.e13.
86. Tutiya C, Mello F, Chaccur G, Almeida C, Galvão E, Barbosa de Souza AC, Kondo MM, Torloni MR, Sialyly M. Risk factors for severe and critical Covid-19 in pregnant women in a single center in Brazil. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022 Dec;35(25):5389-5392.
87. Kazemi Aski S, Norooznezhad AH, Shamsirsaz AA, Mostafaei S, Aleyasin A, Nabavian SM, et al. Clinical features and risk factors associated with acute respiratory distress syndrome in pregnant

women diagnosed with COVID-19: a multi-center case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):4884-4888.

88. Kayem G, Lecarpentier E, Deruelle P, Bretelle F, Azria E, Blanc J, et al. A snapshot of the Covid-19 pandemic among pregnant women in France. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020 Sep 1;49(7).
89. Lokken EM, Huebner EM, Taylor GG, Hendrickson S, Vanderhoeven J, Kachikis A, et al. Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Jul 1;225(1):77.e1-77.e14.
90. Sathiya R, Rajendran J, Sumathi S. COVID-19 and Preeclampsia: Overlapping Features in Pregnancy. Vol. 13, *Rambam Maimonides Medical Journal.* Rambam Health Care Campus; 2022.
91. Tossetta G, Fantone S, Delli Muti N, Balercia G, Ciavattini A, Giannubilo SR, et al. Preeclampsia and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: A systematic review. *J Hypertens.* 2022 Sep 1;40(9):1629–38.
92. Serrano B, Bonacina E, Garcia-Ruiz I, Mendoza M, Garcia-Manau P, Garcia-Aguilar P, et al. Confirmation of preeclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: an observational study. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023 Jan 1;5(1).
93. Arslan B, Bicer IG, Sahin T, Vay M, Dilek O, Destegul E. Clinical characteristics and hematological parameters associated with disease severity in COVID-19 positive pregnant women undergoing cesarean section: A single-center experience. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022 Feb;48(2):402-410.
94. Canizalez-Román A, Campos-Romero A, Castro-Sánchez JA, López-Martínez MA, Andrade-Muñoz FJ, Cruz-Zamudio CK, et al. Blood Groups Distribution and Gene Diversity of the ABO and Rh (D) Loci in the Mexican Population. *Biomed Res Int.* 2018 Apr 23;2018.
95. Sainz Bueno JA, Cerrillos González L, Abascal-Saiz A, Rodríguez Gallego MV, López Pérez R, Fernández Alonso AM, de la Cruz Conty ML, Alonso Saiz R, Molina Oller M, Santamaría Ortiz A, Martínez-Pérez Ó; Spanish Obstetric Emergency Group. Association of ABO and Rh blood groups with obstetric outcomes in SARS-CoV-2 infected pregnancies: A prospective study with a multivariate analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Sep;264:41-48.
96. Prabhu M, Riley LE. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2023 Mar 1;141(3):473-482.

97. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, Taylor HS, Tal R. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Jan;224(1):35-53.e3.
98. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, Critchley HOD. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev.* 2021 Jan 1;101(1):303-318.
99. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Albezrah NKA, Bahaa HA, El-Bouseary MM, Alexiou A, Al-Ziyadi SH, Batiha GE. Pregnancy and COVID-19: high or low risk of vertical transmission. *Clin Exp Med.* 2023 Aug;23(4):957-967.
100. Li M, Chen L, Zhang J, Xiong C, Li X. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PLoS One.* 2020 Apr 16;15(4):e0230295.
101. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.
102. Fenizia C, Biasin M, Cetin I, Vergani P, Mileto D, Spinillo A, et al. Analysis of SARS-CoV-2 vertical transmission during pregnancy. *Nat Commun.* 2020 Dec 1;11(1).
103. Fenizia C, Vanetti C, Rana F, Cappelletti G, Cetin I, Biasin M, Savasi V. SARS-CoV-2 vertical transmission during the first trimester of pregnancy in asymptomatic women. *Int J Infect Dis.* 2022 Nov;124:159-163.
104. Sharma R, Verma R, Solanki HK, Seth S, Mishra N, Sharma R, Mishra P, Singh M. Impact of Severity of Maternal COVID-19 Infection on Perinatal Outcome and Vertical Transmission Risk: An Ambispective Study From North India. *Cureus.* 2022 Feb 1;14(2):e21820.
105. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Jul;56(1):15-27.
106. Moore KM, Suthar MS. Comprehensive analysis of COVID-19 during pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021 Jan 29;538:180–6.
107. Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. LINEAMIENTO ESTANDARIZADO PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y POR LABORATORIO DE LA ENFERMEDAD RESPIRATORIA VIRAL

AGOSTO DE 2020 [Internet]. Ciudad de México; 2020 [cited 2023 Oct 12]. Available from: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/09/Lineamiento_VE_y_Lab_Enf_Viral_Ago-2020.pdf

Anexo 1. Carta de consentimiento informado

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**



**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN
(Adultos)**

Título: Caracterización Epidemiológica de la Enfermedad por Coronavirus en la Población Obstétrica Mexicana

Investigador Principal (tesista)	Dra. María Guadalupe Berumen Lechuga
Investigador Asociado	Dr. Martín Rosas Peralta, Dr. Luis Rey García Cortés, Dr. en C. José Esteban Muñoz Medina
Colaboradores	Yazmin Jocelyn Julián Hernandez, Alan Suresh Vázquez Rasposo, Jackeline Emilia García Maldonado, Ricardo Jiménez Quiroz, Hugo Alfredo Gutierrez Ramos, Mariana Juárez Canchola, Rangel Jiménez Maria de la Paz , García Argueta Maria Isabel, Vázquez Márquez Ana Lila, Carlos Guzman Peralta, Donají Molotla Xolalpa
Número de registro:	R-2020-785-067
Financiamiento (si Aplica)	Se participará en la convocatoria de enfermedades infecciosas de comportamiento epidémico
Lugar y fecha:	Toluca México a xxx
Riesgo de la Investigación:	Estudio con riesgo mínimo
Justificación y Objetivos del estudio:	<p>Debido a que usted está embarazada y se ha confirmado el diagnóstico de COVID-19 la estamos invitando a participar en esta investigación , si usted acepta participar nos permitirá seguirla hasta que nazca su bebé, con el fin de obtener la información de la evolución de su embarazo, adicionalmente, si mientras está con la infección nace su bebé, se le realizarán pruebas especiales en el momento del parto o cesárea, se tomará un pedacito de placenta y del cordón umbilical de su bebe, para saber si su bebé se contagió de COVID en su vientre. Al igual que usted, estamos invitando a todas las embarazadas con contagio por COVID-19 que se atienden en esta unidad y en otras unidades del IMSS del estado de México.</p> <p>Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos y tiene el derecho a hacer las preguntas que desee antes de decidir si acepta o no participar.</p>
Procedimientos:	<p>Si usted acepta participar en el estudio ocurrirá lo siguiente:</p> <p>a) Evaluación o Historia clínica. Consiste en la medición de su peso, estatura y le tomaremos su presión arterial. Si no puede estar de pie, se tomarán los datos de su expediente clínico. Además, de su expediente clínico tomaremos los datos de interés sobre: embarazos previos y de su historial médico. En caso de no estar completa la información, se lo preguntaremos a usted personalmente. Tardaremos aproximadamente 10-15 minutos.</p>

	<p>b) Dependiendo de su estado de salud, si usted está estable podrá continuar con sus citas habituales en medicina familiar o ginecología para su control prenatal y estaremos vigilando su evolución en el expediente clínico.</p> <p>c) además de su control prenatal, si continúa estable, hasta el nacimiento de su bebe y, se le otorga una cita en la consulta externa de embarazo de alto riesgo para seguir con su control 30 días después del nacimiento, para verificar el estado de salud del niño y de usted, y corroborar si tuvieron alguna complicación.</p> <p>c) En caso de que en los próximos días o semanas se encuentre con síntomas más severos que requieran de hospitalización y se tenga que someter a cesárea o presenta trabajo de parto o alguna complicación que indique el nacimiento de su bebe, se tomarán muestras de la placenta y de cordón umbilical al momento del nacimiento, para buscar el virus en ellos y poder establecer si su bebe pudiera estar infectado por el virus desde que se encontraba en su vientre.</p>
Posibles riesgos y molestias:	<p>La medición de peso, talla y presión arterial no ocasionan dolor, incomodidad o riesgo alguno.</p> <p>Los exámenes para confirmar el diagnóstico de COVID-19 y posibles complicaciones no producen ningún riesgo y es común que se tomen en cualquier persona sospechosa de COVID-19, tanto los estudios para confirmar COVID-19, como los laboratorios o estudios de rayos X requeridos para su atención, serán solicitados e indicados por sus médicos y nosotros solo copiaremos los resultados de su expediente clínico.</p> <p>En cuanto a la muestra de placenta o cordón umbilical, estos se tomarán al momento del nacimiento y una vez que haya nacido la placenta, por lo que no sentirán ningún dolor y no representa ningún riesgo para él bebe o para usted.</p>
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	<p>En caso de aceptar participar, No recibirá pago por su participación, ni implica gasto alguno para usted, el beneficio que pueden obtener, es que existe la posibilidad de realizar pruebas que habitualmente no se hacen en la placenta y el cordón umbilical que permitan identificar si el bebé estuvo en riesgo de infección por COVID-19 incluso antes de que presenté los síntomas de la enfermedad, adicionalmente, aunque no es un beneficio particular, los resultados de esta investigación brindarán información sobre posibles complicaciones si una mujer embarazada se contagia por COVID-19 y la posibilidad de que transmita a infección el bebé mientras está en su vientre, lo cual puede ser benéfico para futuras madres.</p>
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento (ensayos clínicos)	<p>En caso de confirmarse la posible transmisión en su bebe se le informará inmediatamente al ginecólogo (a) y pediatra para que brinden la atención necesaria a su bebé.</p>
Participación o retiro:	<p>No hay ningún problema si usted decide no participar, su decisión no afecta la atención en el Instituto Mexicano del Seguro Social, es decir; se le continuará otorgando su manejo actual y las consultas y medicamentos como siempre. Si usted decide participar y después ya no hacerlo, también seguirá recibiendo su atención, consulta y medicamentos cuantas veces sea necesario, ya sea en este hospital, en otros hospitales o en su unidad de medicina familiar, así también; si usted decide participar, tampoco se verá modificada su atención.</p>
Privacidad y confidencialidad:	<p>El equipo de investigadores, su médico tratante y las personas que estén involucradas en el cuidado de su salud sabrán que usted está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación, al menos de que usted así lo desee. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad, ya que será protegida y ocultada. Para proteger su identidad y toda su información, le asignaremos un número o código alfanumérico que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese código en lugar de su nombre. Guardaremos toda su información en bases de datos seguras que</p>

estarán protegidas por una clave de acceso, que solo conocerá la investigadora principal. Toda la información será destruida cinco años después de concluir el estudio.

En caso de colección de material biológico:

No autoriza que se tome la muestra (datos clínicos, de laboratorio, rayos x y si procede muestra de placenta y cordón).

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.(datos clínicos, de laboratorio, rayos x y si procede muestra de placenta y cordón).

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con esta investigación podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 08:00 a 16:00 horas, de lunes a viernes con la Dra. María Guadalupe Berumen Lechuga al teléfono directo 722 2798978 o al conmutador 2798900 extensión 1015. O bien; podrá dirigirse a la oficina de Coordinación Auxiliar de Investigación en Salud, Región Estado de México Poniente, ubicada en Josefa Ortiz de Domínguez S/N col Centro, Toluca Estado de México

Colaboradores:

Así también, si así lo desea para cualquier duda o aclaración sobre este estudio de investigación, podrá dirigirse con el Coordinador clínico de Educación e Investigación en Salud de la unidad donde recibe atención, en un horario de 08:00 a 16:00 horas

En caso de dudas, aclaraciones o quejas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación, podrá dirigirse a: Comité Nacional de Investigación Científica (CNIC) ubicado en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, Ciudad de México, a los teléfonos: 56276900-21216, de 09:00 a 16:00 horas; o si así lo prefiere al correo electrónico del Comité de Ética (del CNIC) es la siguiente: comiteeticainv.imss@gmail.com

Manifiesto que se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre, firma y fecha del participante

Nombre, firma y fecha de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Mi firma como testigo certifica que la participante firmó éste formato en mi presencia, de manera voluntaria

Testigo 2

Mi firma como testigo certifica que la participante firmó éste formato en mi presencia, de manera voluntaria

Nombre, relación y firma

Nombre, relación y firma

Clave: 2810-009-013 43

Anexo 2. Carta de consentimiento informado para padres o representantes legales.



Carta de consentimiento informado para participación en Protocolos de investigación en salud

(Padres o representantes legales en menores de edad o personas con discapacidad, o incapaces de otorgar su consentimiento)

Lugar y fecha _____

No. de registro institucional: R-2020-785-067

Título del protocolo: Caracterización Epidemiológica de la Enfermedad por Coronavirus en la Población Obstétrica mexicana

Justificación y objetivo de la investigación: Debido a que su familiar está embarazada y se ha confirmado el diagnóstico de COVID-19, estamos invitando a participar en esta investigación, si usted acepta que su familiar participe nos permitirá seguirla hasta que nazca su bebé, con el fin de obtener la información de la evolución de su embarazo, adicionalmente, si mientras está con la infección nace su bebé, se le realizarán pruebas especiales en el momento del parto o cesárea, se tomará un pedacito de placenta y del cordón umbilical del bebe, para saber si se contagió de COVID-19 en el vientre de su mamá. Al igual que a su familiar, estamos invitando a todas las embarazadas con contagio por COVID-19 que se atienden en esta unidad y en otras unidades del IMSS del estado de México. La participación en este estudio es completamente voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos y tiene el derecho a hacer las preguntas que desee antes de decidir si acepta o no participar

Procedimientos: Si usted acepta que su familiar participe en el estudio ocurrirá lo siguiente:

- a) Evaluación o Historia clínica. Se tomarán datos de su expediente sobre el peso, estatura y su presión arterial. Además, información sobre: embarazos previos y de su historial médico. Tardaremos aproximadamente 10-15 minutos.
- b) Dependiendo del estado de salud de su familiar, si está estable y es egresada podrá continuar con sus citas habituales en medicina familiar o ginecología para su control prenatal.
- c) además de su control prenatal, se le continuara contactando para verificar la evolución del embarazo en sus citas en la consulta externa de embarazo de alto riesgo del hospital, hasta el nacimiento del bebé y se verificará que tanto la mamá como el recién nacido padezcan o no alguna complicación.
- c) En caso de que su familiar permanezca o desarrolle síntomas más severos o alguna complicación que indique el nacimiento de su bebe, se tomarán muestras de la placenta, cordón umbilical, para buscar el virus en ellos y poder establecer si su bebe pudiera estar infectado por el virus.

Posibles riesgos y molestias: Los exámenes para confirmar el diagnóstico de COVID-19 o complicaciones en su familiar no producen ningún riesgo y se tomarán por indicación del médico tratante y nosotros solo los obtendremos de su expediente clínico. En cuanto a la posible toma de muestra de placenta o cordón umbilical, estos se tomarán al momento del nacimiento y una vez que haya nacido placenta, por lo que ni la madre ni el recién nacido, sentirán ningún dolor y no representa ningún riesgo para ellos.

Posibles beneficios que recibirá al participar en la investigación: No recibirá pago por su participación, ni implica gasto alguno para usted o su familiar, el beneficio que pueden obtener, es que existe la posibilidad de realizar pruebas que habitualmente no se hacen en la placenta y el cordón umbilical que permitan identificar si el bebé estuvo en riesgo de infección por COVID-19 incluso antes de que presenté los síntomas de la enfermedad, adicionalmente, aunque no es un beneficio particular, los resultados de esta investigación brindarán información sobre posibles complicaciones si una mujer embarazada se contagia por COVID-19 y la posibilidad de que transmita a infección el bebé mientras está en su vientre, lo cual puede ser benéfico para futuras madres.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: En caso de confirmarse la posible transmisión en el bebe se le informará inmediatamente al ginecólogo (a) y pediatra para que brinden la atención necesaria a su bebé.

Participación o retiro: No hay ningún problema si usted decide que su familiar no participe, su decisión no afecta la atención en el Instituto Mexicano del Seguro Social, es decir; Se le continuará otorgando su manejo actual y las consultas y medicamentos como siempre. Si usted decide participar y después ya no hacerlo, también seguirá recibiendo su atención, consulta y medicamentos cuantas veces sea necesario, ya sea en este hospital, en otros hospitales o en su unidad de medicina familiar, Así también, si usted decide que su familiar participe, tampoco se verá modificada su atención.

Privacidad y confidencialidad: El equipo de investigadores, el médico tratante y las personas que estén involucradas en el cuidado de la salud de su familiar, sabrán que está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información obtenida, al menos de que usted así lo desee. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar la identidad de su familiar, ya que será protegida y ocultada. Para proteger su identidad y toda su información, le asignaremos un número o código que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos en lugar de su nombre. Guardaremos toda su información en bases de datos seguras que estarán protegidas por una clave de acceso, que solo conocerá la investigadora principal. Toda la información será destruida cinco años después de concluir el estudio.

En caso de que tenga preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 08:00 a 16:00 horas, de lunes a viernes con la Dra. María Guadalupe Berumen Lechuga al teléfono directo 722 2798978 o al conmutador 2798900 extensión 1015. O bien; podrá dirigirse a la oficina de Coordinación Auxiliar de Investigación en Salud, ubicada en Josefa Ortiz de Domínguez S/N col Centro, Toluca Estado de México.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse al: Comité Nacional de Investigación Científica (CNIC) ubicado en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725,

Ciudad de México, a los teléfonos: 56276900-21216, de 09:00 a 16:00 horas; o si así lo prefiere al correo electrónico del Comité de Ética (del CNIC) es la siguiente: comiteeticainv.imss@gmail.com

Declaración de consentimiento:

	Acepto que a mi familiar o representado se le tomen los datos o muestras sólo para este estudio
	Acepto que a mi familiar o representado se le tomen los datos o muestras para este estudio y/o estudios futuros

Nombre y firma del esposo, pareja,
padre o representante legal

Nombre y firma de quien obtiene el
consentimiento

Nombre y firma del testigo 1

Nombre y firma del testigo 2

Anexo2. Clasificación de severidad infección por SARS-CoV-2/COVID-19

Tabla 1. Clasificación de gravedad infección por SARS-CoV-2/COVID-19		
Enfermedad leve	Pacientes sintomáticos con base en criterio de definición de caso de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 sin evidencia de neumonía viral o hipoxia.	
Enfermedad moderada	Neumonía	Adolescentes o Adultos con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea), sin signos de neumonía grave, con SpO2 ≥ 90% en aire ambiente. ≥92% en la mujer embarazada en aire ambiente. Las imágenes de tórax (radiografía, tomografía computarizada, ultrasonido) pueden ayudar en el diagnóstico e identificar o excluir otras complicaciones pulmonares.
Enfermedad grave	Neumonía grave	Adolescentes o adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) más uno de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/min; dificultad respiratoria grave; o SpO2 <90% en aire ambiente. Las imágenes de tórax (radiografía, tomografía computarizada, ultrasonido) pueden ayudar en el diagnóstico e identificar o excluir otras complicaciones pulmonares.
Enfermedad crítica	Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda SDRA	<p>Inicio: dentro de 1 semana de lesión clínica conocida (neumonía) o síntomas respiratorios nuevos o deterioro de estos.</p> <p>Imagen de tórax: (radiografía, tomografía computarizada o ultrasonido pulmonar): opacidades bilaterales, no explicadas por sobrecarga de volumen, colapso lobar o pulmonar, o nódulos.</p> <p>Origen de las opacidades pulmonares: insuficiencia respiratoria no explicada por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Necesita evaluación objetiva (ecocardiografía) para excluir etiología hidrostática de opacidades/ edema, si no hay un factor de riesgo presente.</p> <p>Deterioro de oxigenación*:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leve: 200 mmHg < PaO2/FiO2 < 300 mmHg (con PEEP ≥ 5 cm H2O) - Moderado: 100 mmHg < PaO2/FiO2 < 200 mmHg (con PEEP ≥ 5 cm H2O) - Grave: PaO2/FiO2 < 100 mmHg (con PEEP ≥ 5 cm H2O) <p>*Si PaO2 no disponible SaO2/FiO2</p>
	Sepsis	Definida como disfunción orgánica y que puede ser identificada como un cambio agudo en la escala SOFA >2 puntos. Quick SOFA (qSOFA) con 2 de las siguientes 3 variables clínicas, puede identificar a pacientes graves: Glasgow 13 o inferior, presión arterial sistólica de 100 mmHg o inferior y frecuencia respiratoria de 22/min o superior. La disfunción orgánica puede manifestarse con las siguientes alteraciones: estado confusional agudo, Insuficiencia respiratoria, reducción de diuresis, taquicardia, coagulopatía, acidosis metabólica, elevación del lactato.
	Choque séptico	Hipotensión arterial que persiste tras volumen de resucitación y que requiere vasopresores para mantener PAM >65 mmHg y lactato >2 mmol/L (18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia.
	Trombosis aguda	Tromboembolismo venoso agudo (embolismo pulmonar), síndrome coronario agudo, EVC
	Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños	<p>Niños y adolescentes entre 0-19 años de edad con fiebre de ≥ 3 días más dos de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rash o conjuntivitis bilateral no purulenta o inflamación mucocutánea (oral, manos o pies). • Hipotensión o choque. • Disfunción miocárdica o valvulitis o pericarditis o anomalías coronarias (se incluye anomalías por ecocardiograma, troponina o péptido natriurético auricular). • Evidencia de coagulopatía. (PT, PTT, dímero D). • Signos y síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vomito o dolor abdominal). <p>Más</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elevación de marcadores inflamatorios (VSG, PCR, procalcitonina). <p>Más</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ninguna otra causa infecciosa obvia de inflamación (sepsis bacteriana, síndrome de choque tóxico por estafilococo o estreptococo) <p>Más</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prueba de PCR, antígeno o serología positiva para infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

WHO. Clinical management of COVID-19: living guidance. 13 January 2023

Anexo 3. Descripción de las técnicas de laboratorio

(Realizada en laboratorio central de epidemiología, la alumna no participó)

7.1 Técnica de RT-qPCR para SARS-CoV-2

Extracción de ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos totales se obtuvieron a partir de 200 µL de muestra de sangre de cordón o placenta, en medio de transporte viral (BD™ Universal Viral Transport System, East Rutherford, Nueva Jersey, EUA Catálogo: 220220) y almacenados a -80°C hasta de su uso. Se utilizó la tecnología automatizada MagNA Pure LC 2.0 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania) y el estuche MagNA Pure LC (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania. Catálogo: 03038505001) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Identificación de SARS-CoV-2

La presencia del virus se evaluó de acuerdo con los Lineamientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica por Laboratorio de COVID-19 e por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (107)

Se utilizó el estuche SuperScript™ III Platinum® One-Step RT-qPCRSytem Kit (Invitrogen, Carlsbad, California, EUA. Catalog: 12574035) para la amplificación del material genético viral en equipos 7500 Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems®, Foster City, California, EUA). Se utilizaron 3 reacciones en formato uniplex dirigidas a los genes E, RdRP del virus más el control interno de RP humano, con la siguiente mezcla de reacción: 12.5 µl de 2x mezcla de reacción, 0.5 µl de cada cebador y sonda, 0.5 µl de enzima, 5.5 µl de agua libre de RNAsa y 5 µl de ácido nucleico total. Se utilizaran las siguientes condiciones de termociclado: un ciclo de 50 °C durante 15 min y 95 °C durante 2 min, 45 ciclos de 95 °C durante 15 segundos y 55 °C durante 1 min. La secuencia de los iniciadores y sondas utilizadas, así como la concentración de trabajo de cada uno se muestra en la (MarcadorDePosición1)Tabla 4.

Controles de reacción e interpretación

Como control positivo se utilizó un plásmido generado por el InDRE. Se consideró como resultado positivo a toda aquella muestra que presente amplificación para cualquiera de los marcadores virales (Ct < 37) y el control RP, y resultado negativo a toda aquella muestra sin amplificación para los marcadores virales, pero con amplificación para el control RP.

Secuencia y concentración de trabajo de los iniciadores utilizados para la detección de SARS-CoV-2 en muestra de placenta y/o sangre de cordón.

Virus	Iniciador	Secuencia (5'-3')	Concentración (µM)
SARS-CoV-2 (E_Sarbeco)	PF	ACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGT	10
	PR	ATATTGCAGCAGTACGCACACA	10
	P	FAM-ACATAGCCATCCTTACTGCGCTTCG-BHQ1	10
SARS-CoV-2 (RdRP_SARS)	F	GTGARATGGTCATGTGTGGCGG	10
	R	CARATGTTAAASACACTATTAGCATA	10
	S	CAGGT(G)(G)AACC[BHQ1-Dt]CATCA(G)(G)AGATGC	10
RNase P	PF	CCA AGT GTG AGG GCT GAA AAG	15
	PR	TGT TGT GGC TGA TGA ACT ATA AAA GG	15
	S	FAM CCC CAG TCT CTG TCA GCA CTC CCT TC BHQ-1	5

PF: Iniciador directo, PR: iniciador reverso. S: Sonda

Anexo 4. Carta con Implicaciones de Bioseguridad

 INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL	
 MÉXICO GOBIERNO DE LA REPÚBLICA	 <p>Dirección de Prestaciones Médicas Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud Coordinación de Investigación en Salud</p> 
Carta para protocolos de investigación con implicaciones de Bioseguridad	
Título del protocolo de investigación	caracterización Epidemiológica de la Enfermedad por Coronavirus 2019 en Población Obstétrica Mestiza Mexicana
Investigadora o el Investigador Responsable	María Guadalupe Berumen Lechuga
Lugar donde se desarrolla el protocolo	Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada regional estado de México Poniente
Implicaciones de Bioseguridad Marque las opciones que aplique a su protocolo	Tipo Muestra de Placenta muestra de cordón del recién Nacido.
<input checked="" type="checkbox"/> Material biológico infecto-contagioso.	
<input type="checkbox"/> Cepas patógenas de bacterias, virus o parásitos	
<input type="checkbox"/> Material radioactivo.	
<input type="checkbox"/> Animales genéticamente modificados.	
<input type="checkbox"/> Células genéticamente modificadas.	
<input type="checkbox"/> Vegetales genéticamente modificados.	
<input type="checkbox"/> Material que pueda poner en riesgo la salud del personal.	
<input type="checkbox"/> Material que pueda poner en riesgo la salud del derechohabiente.	
<input type="checkbox"/> Material que pueda afectar el medio ambiente.	
<input type="checkbox"/> Animales de laboratorio, granja o vida silvestre	
<input type="checkbox"/> Trasplante de células, tejidos u órganos.	
<input type="checkbox"/> Terapia celular.	
La normatividad sobre Bioseguridad relacionada con este protocolo, debe mencionarse en el apartado de "Aspectos de Bioseguridad" del protocolo de investigación. También se debe manifestar que existe evidencia documental auditable en el sitio donde se desarrolla el protocolo:	
a) Permisos y/o licencias oficiales que se requieran para llevar a cabo el trabajo propuesto	
b) Las instalaciones de los laboratorios involucrados se encuentran en estado satisfactorio de operación y son adecuadas para llevar a cabo el trabajo propuesto.	
c) El equipo a utilizar se encuentra en estado satisfactorio de operación	
d) Existen dispositivos personales de protección que se encuentran en estado satisfactorio de operación.	
e) Los involucrados en el protocolo, incluyendo a los estudiantes que participen en el mismo, han recibido la capacitación necesaria para trabajar con el material señalado anteriormente.	
f) Se mantendrán las condiciones adecuadas de instalaciones, equipo y personal durante el desarrollo del protocolo y que el protocolo se suspenderá en caso de haber alguna irregularidad.	
La investigadora o el Investigador Responsable declara que conoce, ha leído los requisitos para protocolos de investigación con implicaciones de bioseguridad del IMSS, y cumplirá las normas, reglamentos y manuales de bioseguridad que apliquen al protocolo.	
Nombre y firma de la investigadora o Investigador Responsable	
	
María Guadalupe Berumen Lechuga	

Anexo 5. Colaboradores en las unidades Participantes

NOMBRE	CATEGORIA	ADSCRIPCION
Fernando Villarreal Amate	Coordinador de información y análisis estratégico	OOAD México Poniente
Julio Elías Alvarado Yaaa	Encargado de la biocustodia	Laboratorio central de epidemiología
Yazmin Jocelyn Julián Hernandez	CCEIS/ Apoyo CAMIS	OOAD México Poniente
Alan Suresh Vázquez Rasposo	Auxiliar de CAMIS	OOAD México Oriente
Jackeline Emilia García Maldonado	Subdirectora Médica	HGR 251
Ricardo Jiménez Quiroz	Coordinador Clínico	HGR 251
Hugo Alfredo Gutierrez Ramos	Jefe de Servicio	HGR 251
Mariana Juárez Canchola	Jefe de Servicio	HGR 194
Rangel Jiménez Maria de la Paz	Jefe de Servicio	HGZ 71
García Argueta Maria Isabel	Jefe de Servicio	HGR 72
Vázquez Márquez Ana Lila	Jefe de Servicio	HGR 72
Carlos Guzman Peralta	Médico No Familiar	HGR 72
Donají Molotla Xolalpa	Médico No Familiar	HGZ 71
Jacqueline Fernández Méndez	Médico No Familiar	HGR 251

Anexo 6. Manual de Bioseguridad y biocustodia del Laboratorio Central de Epidemiología

2710-022-023



**MANUAL DE BIOSEGURIDAD Y BIOCUSTODIA
DEL LABORATORIO CENTRAL DE
EPIDEMIOLOGÍA**

Autorización

Dr. César Raúl González Bonilla
**Jefe de División de Laboratorios de Vigilancia
e Investigación Epidemiológica**

FE: DICIEMBRE 2018 V: 05

"El personal realizará sus labores con apego al Código de Conducta de las y los Servidores Públicos del Instituto Mexicano del Seguro Social, utilizando lenguaje incluyente y salvaguardando los principios de igualdad, legalidad, honradez, lealtad, imparcialidad y eficiencia que rigen el servicio público, así como con pleno respeto a los derechos humanos y a la no discriminación".

Anexo 7. Procedimiento para el control de sustancias químicas y sus residuos en el Laboratorio Central de Epidemiología Centro Médico Nacional La Raza



LABORATORIO CENTRAL DE EPIDEMIOLOGÍA

PROCEDIMIENTO PARA EL CONTROL DE SUSTANCIAS QUÍMICAS Y SUS RESIDUOS EN EL LCE

AUTORIZACIÓN
Aprobó

 M. en C. Julio Elias Alvarado Yaañ
 Encargado del Área de Laboratorio Central de Epidemiología

Revisó

 M. en C. Alicia Ocaña Mondragón
 Responsable de Control de Procesos


 QFB. Bernardo Martínez Miguel
 Encargada de Seguridad e Higiene

Elaboró

 M. en C. Aidee Tamara López Mendoza
 Encargada de Gestión de Riesgo Biológico

FE: Julio 2019 V: 3
 "El personal realizará sus labores con apego al Código de Conducta de las y los Servidores Públicos del Instituto Mexicano del Seguro Social, utilizando lenguaje incluyente y salvaguardando los principios de igualdad, legalidad, honestidad, lealtad, imparcialidad y eficiencia que rigen el servicio público, así como en pleno respeto a los derechos humanos y a la no discriminación".

Anexo 8. Reconocimiento a la Competencia Técnica IMSS



Anexo 9. Dictamen de aprobación comité nacional de investigación científica



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Aprobación

Viernes, 22 de mayo de 2020

Ref. 09-B5-61-2800/202000/

M.C. MARIA GUADALUPE BERUMEN LECHUGA
COORD DE PLANEACION Y ENLACE INST, DELEGACION EDO DE MEXICO
PONIENTE
México Poniente, Estado de

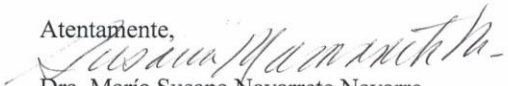
Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **Caracterización Epidemiológica de la Enfermedad por Coronavirus 2019 en Población Obstétrica Mexicana**, fue sometido a la consideración de este Comité Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS, se ha emitido el dictamen de **APROBADO**, con número de registro: R-2020-785-067.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comité en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una reaprobación al Comité de Ética en Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente,


Dra. María Susana Navarrete Navarro
Secretaria Ejecutiva
Comité Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:
Se anexa dictamen
SNN/ iah. F-CNIC-2020-065

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Bloque "E" de la Unidad de Congresos Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México 06720 56276900 ext. 21210 comis@cis.gob.mx

Anexo 10. Producción científica publicada durante el posgrado

2024

- Adriana Romero-Gomora, Laura Becerril-Díaz, Michelle Yesenia-Ávila, Adriana Díaz-Medina, María Guadalupe Berumen-Lechuga, Francisco Abraham Jiménez-Armenta, et al. La COVID-19 y los grupos predominantes de conductas preventivas y factores asociados: zona semiurbana. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2024;62(1):e5465. doi: 10.5281/zenodo.10278092
- Dávila-López E.C.; Berumen-Lechuga M.G.; Molina-Pérez C.J.; Jimenez-Juarez R.N.; Leaños-Miranda A.; Robles-Ordoñez N.; et al.. Antimicrobial Resistance and Antibiotic Consumption in a Secondary Care Hospital in Mexico. *Antibiotics* 2024;13:178. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13020178>

2023

- Berumen-Lechuga MG, Leaños-Miranda A, Molina-Pérez CJ, García-Cortes LR, Palomo-Piñón S. Risk Factors for Severe-Critical COVID-19 in Pregnant Women. *J Clin Med.* 2023 Sep 7;12(18):5812. doi: 10.3390/jcm12185812. PMID: 37762753; PMCID: PMC10531823.
- Berumen-Lechuga MG, Molina-Pérez CJ, García-Cortés LR, Muñoz-Medina JE, Rosas-Peralta M, Dichi-Romero MLÁ, et al. Epidemiological characterization of COVID-2019 in Mexican pregnant women: a cohort study]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2023 May 2;61(3):314-320. Spanish. PMID: 37216499; PMCID: PMC10437228.
- Molina-Pérez CJ, Berumen-Lechuga MG, Leaños-Miranda A, Sánchez-Mejía ER, Gasca-Martínez V, Fernández-Méndez J. [Prognostic scale for in-hospital mortality in patients with COVID-19 viral pneumonia]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2023 Jul 31;61(4):474-481. Spanish. doi: 10.5281/zenodo.8200380. PMID: 37540632; PMCID: PMC10484551.

- Molina Pérez CJ, Berumen Lechuga MG, Leaños Miranda A. Usefulness of Angiogenic Factors in Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia in High Risk Pregnancies. *Int J Obst & Gyn* . 2023;3(1):1–3. DOI: 10.51626/ijog.2023.03.00020
- Berumen-Lechuga MG, Molina-Pérez CJ. Infecciones cervicovaginales y su repercusión en salud integral femenina. *Medicus* 2023;4(22) 1562-76.

2022

- Espinosa-Fuentes GA, Julián-Hernández YJ, López-Lievanos MA, Berumen-Lechuga MG. Screening enfermedad renal crónica en pacientes diabéticos de larga de evolución de la UMF (unidad de medicina familiar) 222. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2022; 9(1), e543. <https://doi.org/10.22265/acnef.9.1.543>
- Berumen LM, Noguez GA, Alcalá LN, Villarreal AF, Sánchez ME. Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) de la Vacuna COVID-19 Pfizer-BioNtech BNT162b2 en trabajadores de la salud y administrativos adscritos al OOADR Estado de México Poniente del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Invest Clín Mexiq*: 2022; 1 (3) : 5-8

2021

- Molina Pérez CJ, Nolasco Leaños AG, Carrillo Juárez RI, Berumen Lechuga MG, Isordia Salas I, Leaños Miranda A. Soluble Endoglin and Uterine Artery Flow Doppler Ultrasonography as Markers of Progression to Preeclampsia in Women with Gestational Hypertension. *Gynecol Obstet Invest.* 2021;86(5):445-453. doi: 10.1159/000519371. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34662881.

2020

- Berumen-Lechuga MG, Molina-Pérez CJ. Enfermedad por COVID-19 durante el embarazo: una narrativa [COVID-19 during pregnancy: a narrative]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020 Sep 21;58(Supl 2):S187-193. Spanish. doi: 10.24875/RMIMSS.M20000130. PMID: 34695331.