



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

Instituto Nacional de Perinatología

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PACIENTES EMBARAZADAS CON
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA E INFECCIÓN POR SARS-COV-2
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**

T E S I S

Que para obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

JEFSI ARGELIA LEÓN DOMÍNGUEZ

DR. MARIO ROBERTO RODRÍGUEZ BOSCH

Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia



DRA. ORALIA ALEJANDRA OROZCO GUILLÉN

Asesora de Tesis

DRA. MYRNA SOURAYE GODINES ENRIQUEZ

Asesora Metodológica



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

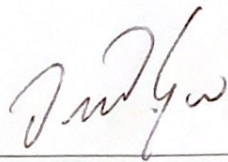
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

**EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PACIENTES EMBARAZADAS CON ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA E INFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PERINATOLOGÍA**



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ

Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. MARIO ROBERTO RODRÍGUEZ BOSCH

Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. ORALIA ALEJANDRA OROZCO GUILLÉN

Asesora de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. MYRNA SOURAYÉ GODINES ENRÍQUEZ

Asesora metodológica
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

DEDICATORIA

A mis padres, Raúl y Argelia, que con su gran ejemplo me enseñaron que la vida se crea con valentía y coraje. A mi hermana, Marla, que con su cariño me ha motivado a crear y aprovechar las oportunidades. Infinitamente gracias por inspirarme y acompañarme con su sabiduría y amor incondicional en este camino.

A todos mis maestros, que han compartido su tiempo, sus experiencias y su ejemplo para motivar mi aprendizaje y desarrollo.

A la Dra. Alejandra Orozco, quien ha puesto siempre la confianza en mí de manera personal y profesional, motivando el desarrollo de esta tesis y otros proyectos.

A la Dra. Myrna Godines, por su paciencia, tiempo y dedicación para el perfeccionamiento de este trabajo.

A mis amigos que han aparecido en el momento más oportuno y permanecido en el camino para celebrar las alegrías y acompañarme en los desafíos.

ÍNDICE

I.	Resumen español.....	4
II.	Resumen en inglés.....	4
III.	Antecedentes.....	5
IV.	Objetivos.....	6
V.	Material y Métodos.....	6
VI.	Resultados.....	7
VII.	Discusión.....	14
VIII.	Conclusión.....	15
IX.	Referencias.....	16
X.	Anexos.....	16

RESUMEN

Objetivo: Describir la evolución clínica y condiciones materno-fetales de 33 mujeres embarazadas con enfermedad renal crónica e infección por SARS-CoV-2, que cursaron asintomáticas o con enfermedad leve a moderada en el Instituto Nacional de Perinatología.

Material y métodos: Se realizó un estudio de una serie de casos retrospectivos, retrolectivo, descriptivo, de abril 2020 a mayo 2021, mediante la revisión completa del expediente de 33 mujeres embarazadas con diagnóstico de enfermedad renal crónica que presentaron prueba PCR positiva para SARS-CoV-2 en algún trimestre del embarazo. **Resultados:** De la población incluida, la edad promedio fue de 30.8 ± 5.75 años, el 33.3% de todos los casos correspondía a enfermedad renal crónica en estadio KDIGO G1 A1. El 48.5% correspondía a enfermedad renal crónica secundaria a diabetes mellitus tipo 2, otras presentaban diabetes mellitus tipo 1, hipertensión arterial sistémica crónica y lupus eritematoso sistémico generalizado. Los casos de infección por SARS-CoV-2 fueron más frecuentes en el tercer trimestre. Los síntomas más frecuentes manifestados fueron cefalea (12.1%) y vómito (9.1%), no existieron cambios bioquímicos significativos. Solo una paciente desarrolló enfermedad respiratoria severa por COVID-19 y se reportó un caso de muerte neonatal temprana. **Conclusiones:** Las mujeres embarazadas con enfermedad renal crónica e infección por SARS-CoV-2 en el Instituto Nacional de Perinatología, desarrollaron enfermedad leve a moderada, con pocos cambios bioquímicos.

SUMMARY

Objective: Describe clinical evolution and maternal-fetal conditions of 33 pregnant women with chronic kidney disease ongoing SARS-CoV-2 infection during pregnancy, from Instituto Nacional de Perinatología, who developed mild to moderate COVID-19 disease. **Material and methods:** A case series research was conducted between April 2020 and May 2021, data was collected by clinical record review of 33 pregnant women with chronic kidney disease ongoing SARS-CoV-2 infection during any trimester of pregnancy. **Results:** From the group included, the medium age was 30.8 ± 5.75 years, 33.3% of cases were classified as KDIGO G1A1, 48.5% of cases were secondary to type 2 diabetes mellitus, others were secondary to type 1 diabetes mellitus, systemic chronic hypertension and systemic lupus erythematosus. SARS-CoV-2 infections were more frequent on third trimester. The most frequent symptoms were headache (12.1%) and vomiting (9.1%), there weren't significant biochemical changes. There was just one case of severe respiratory illness (COVID-19) and one case of early neonatal death. **Conclusions:** Pregnant woman with chronic kidney disease ongoing SARS-CoV-2 infection from Instituto Nacional de Perinatología, developed mild to moderate COVID-19 disease, with few biochemical changes.

Key words: Chronic kidney disease; pregnancy; COVID-19; SARS-CoV-2; obstetric nephrology.

EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PACIENTES EMBARAZADAS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA E INFECCIÓN POR SARS COV 2 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

INTRODUCCIÓN

Una de las interrogantes más importantes en pacientes embarazadas con infección por SARS-CoV-2 es el impacto que el virus puede tener en órganos vitales tanto en la madre como en el feto con alguna morbilidad pre existente. Esta situación resulta desconocida y probablemente impactante en aquellas pacientes con enfermedad renal crónica en todos los estadios, quienes a priori ya presentan una mayor morbimortalidad y una mayor tasa de resultados perinatales adversos. Actualmente, la infección por SARS-CoV-2 ha generado múltiples cuestionamientos ante el daño multiorgánico severo que ha demostrado provocar en la población general y en mujeres embarazadas que desarrollan enfermedad grave por COVID-19, ha mostrado incrementar la morbimortalidad del binomio con desenlaces fatales para el binomio(1) (2). En el Instituto Nacional de Perinatología el 80% de las embarazadas tienen una patología compleja que las coloca en el grupo con alto riesgo de mortalidad, como a nivel mundial nuestras pacientes también han presentado infección por SARS-CoV-2. Dado el incremento de la mortalidad en estas pacientes, describimos la evolución clínica de 33 casos de pacientes con enfermedad renal crónica (cualquier etiología) que presentaron la infección que desarrollaron enfermedad leve a moderada.

ANTECEDENTES

Hasta el momento la evidencia no reporta un incremento en el riesgo de adquirir la infección durante el embarazo, y el curso de la enfermedad podría ser similar al de las mujeres no embarazadas (3). Sin embargo, quienes desarrollan la enfermedad grave tienen mayor riesgo de mortalidad. En México, en el último año la enfermedad por COVID-19 ha desplazado a los trastornos hipertensivos del embarazo y hemorragia obstétrica como primeras causas de mortalidad materna, actualmente la enfermedad por COVID-19 es la primera causa de mortalidad materna con el 36.1% de casos. Ante los cambios fisiológicos durante el embarazo que ocurren a nivel cardiovascular, pulmonar, hematológico, hepático, renal e inmunológico condicionando un estado hipervolémico, protrombótico y de inmunosupresión (1), no queda claro cuál sería la interacción y el impacto de estos en el binomio y sus efectos placentarios.

Dubey et al. publicó un metaanálisis en el 2020 que incluyó 790 pacientes con la infección, éste reportó que mujeres embarazadas con enfermedad por COVID-19 presentaron eventos adversos relacionados a incremento en tasa de cesáreas (72%), nacimiento pretérmino (23%), bajo peso al nacimiento (7%) (4). Por otro lado, se ha descrito que las embarazadas que desarrollan la enfermedad tienen edad avanzada y comorbilidades asociadas como: sobrepeso u obesidad, asma bronquial, hipertensión arterial sistémica crónica, y diabetes mellitus tipo 2 (5); que aunado a la infección por SARS-CoV-2, genera retos en el manejo al incrementar el riesgo de desenlaces fatales, aumentando la incidencia de nacimiento pretérmino y resolución vía abdominal.

Actualmente se ha observado un incremento en la incidencia mujeres con enfermedad renal crónica, esto debido a que en primer lugar la obesidad, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial sistémica crónica representan una de las pandemias de nuestro siglo, que generan en común un daño renal crónico. Así mismo, al presentarse en población más joven y con las medidas terapéuticas de las que se dispone, la tasa de fertilidad en estas pacientes ha incrementado generando retos en el seguimiento y manejo obstétrico dada la tendencia a una evolución obstétrica tórpida, además que este grupo de mujeres no escapan de ser más proclives al desarrollo de la enfermedad por COVID-19.

La enfermedad renal crónica, es actualmente un problema mayor de salud pública, una entidad poco reconocida debido a los cambios fisiológicos asociados al embarazo, con aumento en su incidencia y prevalencia relacionada a una mayor tasa de desarrollo de enfermedades crónicas degenerativas. El 50% de la población con enfermedad renal crónica corresponde a mujeres en edad reproductiva (6). Aún en mujeres con estadio I, existe un aumento en la morbimortalidad y mayor tasa de resultados perinatales adversos que la población en general, entre los cuáles se incluyen: nacimiento pretérmino, alteraciones en el crecimiento fetal, trastornos hipertensivos del embarazo, así como el riesgo de deterioro de la función renal con un incremento significativo del riesgo de preeclampsia temprana, aborto, nacimiento pretérmino y muerte fetal (2,6). Los principales factores relacionados a esto son una tasa de filtración glomerular preconcepcional <40 ml/min, hipertensión en descontrol y el grado de proteinuria (2).

En múltiples revisiones sistemáticas que incluyen estudios realizados en Estados Unidos, Arabia Saudita, Corea del sur, Canadá y China, se ha descrito que las embarazadas con enfermedad renal crónica y SARS-CoV-2 podrían tener una mayor tasa de riesgo de desarrollar complicaciones respiratorias, incluso un síndrome imitador de preeclampsia, en el cuál se pueden presentar síntomas de severidad (cefalea, acúfenos, epigastralgia) y observarse alteraciones en pruebas de función hepática, renal, o síntomas de severidad. Todo lo anterior conlleva a realizar intervenciones como resolución del embarazo pretérmino, incrementando el riesgo de muerte fetal y/o neonatal (1).

Hasta el momento se reportan que el SARS-CoV-2 se liga a los receptores de enzima convertidora de angiotensina II mediante la proteína de espiga. En el embarazo existe un incremento significativo de estos receptores en el riñón, placenta y útero que incrementan teóricamente la vulnerabilidad de la mujer embarazada a la infección por SARS-CoV-2. Que condicionado a múltiples comorbilidades maternas se desarrollará la enfermedad grave por COVID-19.

Asimismo, se han realizado descripciones de hallazgos histopatológicos en placentas de embarazadas que presentaban la infección al momento de la resolución del embarazo, entre los cambios descritos muestran incremento de fibrina subcoriónica y perivellosa. En cuanto a los hallazgos en pacientes que habían presentado la enfermedad durante el tercer trimestre, pero no al momento de la resolución se reportan zonas vellosas avasculares, con zonas de infarto, e incremento de glóbulos rojos en circulación fetal. No se reportaron cambios inflamatorios crónicos o agudos (7).

OBJETIVO

Describir la evolución clínica y condiciones maternas, fetales y placentarias en 33 mujeres embarazadas con enfermedad renal crónica e infección por SARS-CoV-2 que estuvieron hospitalizadas por una indicación obstétrica adicional a la infección, que cursaron asintomáticas o con enfermedad leve en el Instituto Nacional de Perinatología, centro de tercer nivel en México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de una serie de casos retrospectivo, retrolectivo, descriptivo. Se llevó a cabo la revisión del expediente de 47 mujeres embarazadas con diagnóstico prenatal y durante el embarazo con enfermedad renal crónica que presentaron pruebas PCR positivas para SARS-CoV-2 de abril 2020 a mayo 2021, en 14 de ellas el expediente se encontraba incompleto o existió una pérdida de seguimiento, por lo que solo se realizó el análisis únicamente en 33 pacientes.

RESULTADOS

En el Instituto se realizó tamizaje universal para detectar infección por SARS-CoV-2, a toda paciente que ingresaba a hospitalización por indicación obstétrica adicional a la infección por SARS-CoV-2. De la muestra general, la edad promedio fue de 30.8 ± 5.75 años, el 45.5% de las pacientes cursaron su primer embarazo, el 18.2% el segundo embarazo, 21.2% el tercer embarazo y el 15.2% el cuarto o quinto embarazo. El 24.2% (8) tenía partos previos, el 18.2% reportó antecedente de uno o dos abortos. Respecto al antecedente de cesáreas el 36.3% de mujeres presentaron esta vía de nacimiento, de estas el 30.3% una cesárea y el 6% más de 2 cesáreas. Se registraron 17 (51.5%) pacientes originarias de Ciudad de México, 13 (39.4%) del Estado de México, 2 (6.1%) de Querétaro y 1(3%) de Hidalgo. En la tabla 1 se muestran las características clínicas de las pacientes.

Tabla 1. Características clínicas del grupo de pacientes.

Características clínicas	Porcentaje
Semanas de gestación de inicio de control prenatal <ul style="list-style-type: none"> ▪ 18 SDG ▪ 20 SDG 	21.9% 12.5%
Años de evolución de la enfermedad <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reciente ▪ 1 año ▪ 2 años ▪ 3 años ▪ 4 años ▪ Más de 5 años 	18.2% 15.2% 18.2% 3.0% 6.1% 36.3%
Diagnóstico de enfermedad renal crónica en embarazo	21.2%
Comorbilidades	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nefropatía por IgA ▪ Hipertensión arterial sistémica crónica ▪ Diabetes mellitus tipo 2 ▪ Diabetes mellitus tipo 1 ▪ Lupus eritematoso sistémico <ul style="list-style-type: none"> ○ Nefritis lúpica <ul style="list-style-type: none"> ▪ No clasificada ▪ Clasificación IV ▪ Hipotiroidismo ▪ Síndrome nefrótico 	3% 18.2% 48.5% 6.1% 21.2% 24.2% 62.5% 37.5% 18.2% 15.2%
Estadio KDIGO <ul style="list-style-type: none"> ▪ Desconocido ▪ G1 A1 ▪ G1 A2 ▪ G1 A3 ▪ G2 A2 ▪ G2 A3 ▪ G4 A2 	9.1% 33.3% 9.1% 6.1% 3% 9.1% 6.1%

<ul style="list-style-type: none"> ▪ G4 A3 ▪ G5 A3 ▪ G5 T 	6.1% 9.1% 3%
--	--------------------

Todas las pacientes realizaron estudios de laboratorio iniciales, la mayoría inició seguimiento en el instituto en el segundo trimestre, el 34.4% de pacientes iniciaron a la semana 18-20 de gestación, el 12.4% llegaron al instituto después de las 34 semanas de gestación.

En la tabla 2 se muestran los resultados más relevantes de los estudios de laboratorio tomados al iniciar el control prenatal. Las pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico con niveles basales de complemento presentaron un rango de C3 de 116 - 146 mg/dL, únicamente en un caso se reportó concentraciones bajas de complemento con una concentración de 60.1 mg/dL; el C4 reportó un rango de 8.6 - 26.5 mg/dL. En cuanto a las concentraciones de glucosa, 15% de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2, reportaron concentraciones por encima de 126 mg/dL, el nivel de glucosa más elevado fue de 287 mg/dL, en ellas se realizó hemoglobina glucosilada desde su primera consulta, en el 33.2% de las mediciones se reportaron niveles >6.5%, reportando adecuado control inicial únicamente en el 6% de ellas y 94% en descontrol.

El 12% de las pacientes presentaron anemia, tomando en cuenta un punto de corte de hemoglobina de 11 mg/dL. Las pruebas de función renal reportadas de manera inicial indicaron una depuración de creatinina en rangos de hiperfiltración glomerular (>128 ml/kg/hr) en 31% de las pacientes, cambio que puede ser fisiológico en el embarazo o reflejar los primeros cambios de nefropatía diabética. En referencia a tasas de filtración glomerular el 9% de las mujeres se encontraron dentro de rangos normales, y el 15% presentaron tasas por debajo de 40 ml/kg/hr. En cuanto a los rangos de creatinina, las concentraciones en el embarazo consideradas patológicas son por encima de 0.8 mg/dL. Esto se reportó en el 27% de las pacientes, siendo el nivel más alto de 7.10 mg/dL en el caso de una paciente con embarazo de 13 semanas de gestación con diagnóstico reciente de enfermedad renal crónica de etiología desconocida. El 51% de éstas reportaron una relación de proteína/creatinina alterada (>0.3), con un rango máximo de 19.0, la cuantificación de proteínas en 24 horas promedio fue de 101.22 ± 56.3 mg/24 horas y la cuantificación máxima de 10,944 mg/24 horas, 42% de éstas en rangos > 300 mg/24 horas. La cuantificación de albúmina se realizó en 14 de las pacientes de manera inicial, reportando resultados alterados en 21% de ellas (> 30 mg/dL).

Tabla 2. Resultados de laboratorios basales y durante la infección por SARS COV 2.

Laboratorios	Valor promedio en resultados de laboratorio basales (\bar{x} DE)	Valor promedio de resultados de laboratorio durante la infección por SARS CoV 2 (\bar{x} DE)
Glucosa (mg/dL)	110 ± 53.7	251 ± 60.75
HbA1c (%)	7.28 % ± 1.45	-
Hemoglobina (g/dL)	12.4 ± 1.97	12.07 ± 1.83
Hematocrito %	36.48 ± 5.37	35.7 ± 5.4
Ácido úrico (mg/dL)	4.7 ± 2.03	5.83 ± 1.7
TSH	3.96 ± 4.6	-

Creatinina (mg/dL)	1.2 ± 1.5	1.42 ± 1.7
BUN (mg/dL)	19.9 ± 21.9	18.11 ± 11.5
Urea (mg/dL)	31.2 ± 22.5	38.6 ± 23.9
EGO		
pH	6.54 ± .719	6.5 ± 0.90
Densidad	1.02 ± 0.007	1.018 ± 0.008
Proteínas (mg/dL)	72.1 ± 125	105.53 ± 142.41
Eritrocitos (#/campo)	17 ± 23.3	239.1 ± 1042.25
Depuración de creatinina (mg/24 horas)	101.22 ± 56.3	-
Relación PRU/CRU	3.7 ± 5.6	4.7 ± 7.0
Proteínas urinarias (mg/24 horas)	395 ± 126.89	-
Albúmina en orina (mg/24 horas)	103.34 ± 126.8	-

Al realizar una comparación del trimestre más frecuente en que se presentó la infección por SARS-COV-2, se detectaron con mayor frecuencia pruebas positivas en el tercer trimestre (39.4 % de los casos), siguiendo en frecuencia el segundo trimestre con el 30.3% de casos y en el primer trimestre se reportó únicamente en el 12.1% de casos. En dos casos se reportó una prueba positiva para SARS-Cov-2 positiva en el primer trimestre y una segunda en el tercer trimestre. Esta tendencia se muestra en el gráfico 1.

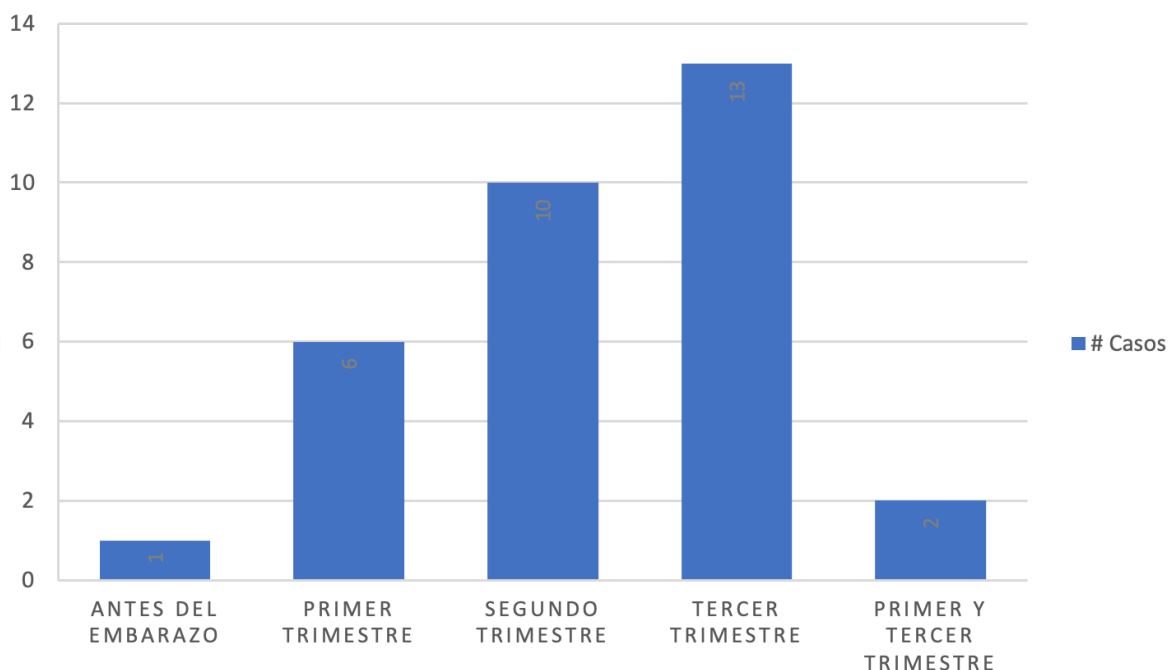


Gráfico 1. Casos de infección por SARS COV 2 por trimestre de embarazo

En dos pacientes se presentó la infección en el primer trimestre, y reinfección en el tercer trimestre. En su mayoría las pacientes cursaron asintomáticas en el 72.7%, mientras el 18.2% de las pacientes reportaron síntomas. El más frecuente de estos fue cefalea (12.1%) y vómito (9.1%), ninguna de ellas presentó diarrea. Solo un caso de las pacientes admitidas y detectadas en esta serie, reportó desarrollo de neumonía con dificultad respiratoria, saturación baja de oxígeno, tos y fiebre. Esta paciente disponía de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica crónica de 4 años de evolución, con enfermedad renal crónica secundaria KDIGO GIV con proteinuria en rango nefrótico durante el evento. Fue trasladada a otra unidad, requirió oxígeno suplementario con puntas nasales y se agregó manejo antibiótico con cefalosporina de tercera generación, tromboprolifaxis con heparina no fraccionada y eritropoyetina. Se reporta en el seguimiento a las 24 semanas, remodelación cardíaca progresiva desencadenando insuficiencia cardíaca valvular, derrame pleural secundario y pericárdico mínimo, sin requerir manejo adicional. Se decidió iniciar terapia renal sustitutiva tres veces por semana, con doble esquema de medicación antihipertensiva. Se resolvió el embarazo hasta las 34 semanas de gestación, feto con restricción del crecimiento intrauterino y preeclampsia agregada con datos de severidad. No se lograron obtener los datos neonatales.

En las pacientes diabéticas, el 24.2% presentó un descontrol metabólico que requirió incremento en la dosis de insulina, se reportaron únicamente glucosas en este grupo, reportando un rango de glucosas de 175 a 311 mg/dL. No existió un cambio evidente en la hemoglobina o el hematocrito. De las creatininas registradas existió una diferencia de 0.2 mg/dL respecto a la cuantificación basal y en la infección, asimismo en concentraciones de urea con un cambio de 7.4 mg/dL. Un cambio significativo en los resultados del examen general de orina fue en las proteínas, con un incremento aproximado de 30 mg y en el número de eritrocitos identificados. Durante la infección en 6 de las pacientes se reportó en el examen general de orina la presencia de cilindros hialinos, granulares y/o céreos. No se dispuso de valores comparativos para determinar depuración de creatinina, proteínas o albúmina en orina de 24 horas. De los datos recolectados de la relación proteína/creatinina, existió un incremento en la media de un punto, lo que significa un incremento de un gramo de proteínas urinarias.

Se registraron algunas complicaciones fetales, entre las más importantes: tres casos de feto grande para edad gestacional, dos casos de restricción del crecimiento intrauterino, un caso de óbito fetal y tres casos de aborto. En la tabla 3 se muestran las complicaciones fetales registradas en este grupo de embarazadas.

Tabla 3. Complicaciones fetales y neonatales

Complicaciones fetales/neonatales	Frecuencia
Aborto inevitable	2 (6%)
Aborto diferido	1 (3%)
Aborto por interrupción médica del embarazo	1 (3%)
Feto grande para edad gestacional	3 (9%)
Polihidramnios	1 (3%)
Restricción del crecimiento intrauterino	2 (6%)
Síndrome de Down	1 (3%)

Muerte neonatal temprana	1 (3%)
--------------------------	--------

El 30.2 % de las pacientes lograron llegar al término del embarazo. En un caso se decidió realizar la interrupción del embarazo en el primer trimestre ya que el estadio avanzado de la enfermedad renal crónica KDIGO G4 A3 condicionaba mayor riesgo de morbimortalidad materna, es importante recalcar que esta paciente desconocía el diagnóstico de nefropatía previo al embarazo, y al momento de la evaluación era portadora del diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, desconociendo diagnóstico de nefropatía previamente. El 18% de los casos se resolvieron en el segundo trimestre, la edad más temprana de resolución fue a las 29 semanas de gestación, en una paciente de 30 años con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico con nefritis lúpica no clasificada por indicación de preeclampsia con datos de severidad y por feto con restricción del crecimiento intrauterino con alteración en la hemodinamia con datos de redistribución de flujo (alteración de arteria umbilical con onda reversa, índice cerebro placentario alterado y arterias uterinas). En el gráfico 2 se puede observar la frecuencia de semanas de gestación de resolución del embarazo.

Edad gestacional de resolución

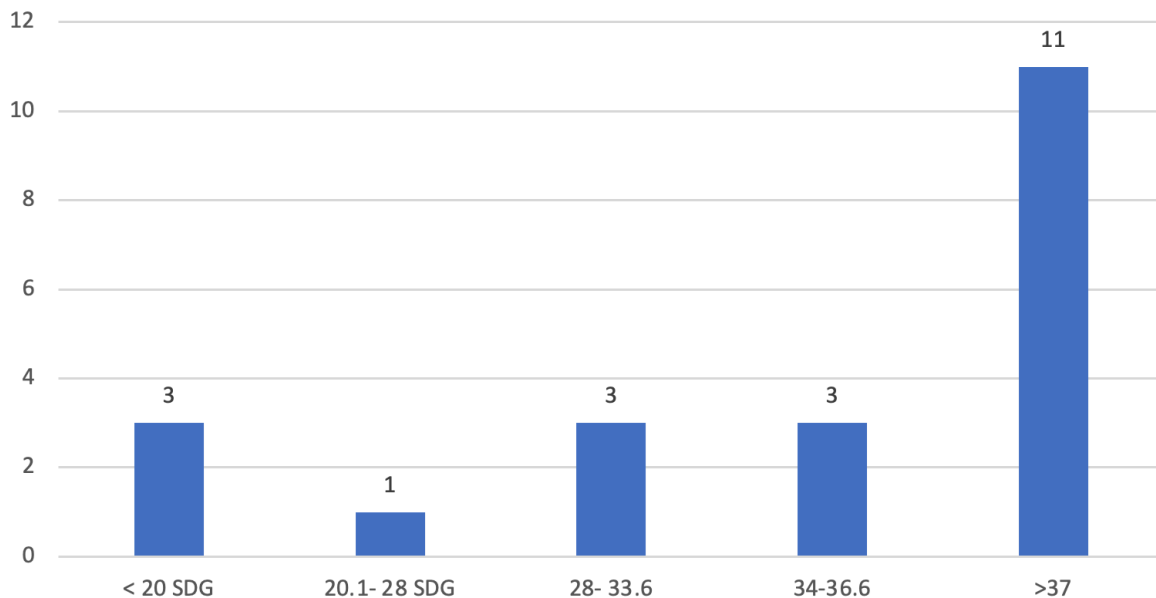


Gráfico 2. Resolución del embarazo acorde a edad gestacional.

El caso de óbito fetal ocurrió en una paciente a las 39.6 semanas de gestación, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en descontrol, quien desarrolló preeclampsia con datos de severidad a esta edad gestacional. Como antecedentes importantes refería tabaquismo en el primer trimestre e infección por SARS-CoV-2 en el segundo trimestre. A su llegada a urgencias reportaba presión arterial de 200/100 mmHg, glucosa capilar de 200 mg/dL y se corroboró mediante ultrasonido ausencia de frecuencia cardíaca fetal, presencia de suturas imbricadas y derrame pleural bilateral importante. Se reportaron los siguientes laboratorios a su ingreso: TGO 39 UI, TGP 21 UI, DHL 248 mg/dL, fosfatasa alcalina 125 mg/dL, creatinina sérica 0.7 mg/dL, urea 36 mg/dL, BUN 16.8 mg/dL, hemoglobina 14.2 g/dL, hematocrito 38.6%, plaquetas 299,000/L, examen general de orina: densidad 1.028, pH 6, proteínas 500 mg/dL, glucosa 300 mg/DL, cuerpos cetónicos 5 mg/dL, sangre 10 /uL, nitritos negativos, eritrocitos: 0-1 por campo. Al momento de su ingreso se realizó PCR para SARS-CoV-2 la cuál reportó negativa. Se realizó inducción del trabajo de parto con misoprostol. Se obtuvo recién nacido sin frecuencia cardíaca masculino, de 2515 gramos, al nacimiento la valoración clínica por genética reportó los

siguientes hallazgos: óbito en estado de maceración con descamación extensa, remodelación craneal con suturas abiertas, aumento de volumen a nivel de cara y cuello, aparente telecanto, pabellón auricular izquierdo con rotación posterior, con presencia de apéndice preauricular, pabellón auricular derecho sin anomalías. Extremidades íntegras, con clinodactilia de quinto dedo, pliegues sin anomalías. A la exploración física no se encontraron malformaciones congénitas, únicamente dismorfias menores. Los hallazgos histopatológicos placentarios reportados en este caso fue cordón con trombosis segmentaria, vasculopatía trombótica fetal con vellosidades avasculares.

De las 24 pacientes que se disponen los datos del momento de la resolución, 15 de éstas, es decir el 62.5%, dispuso de una prueba positiva para SARS-CoV-2 al momento de la resolución del embarazo.

Se registraron 21.2% de casos de preeclampsia en este grupo de pacientes, en su mayoría preeclampsia con datos de severidad. Un caso a las 21 semanas de gestación, tres casos de 28.6 a 34.4 SDG, y dos casos hasta después de las 37 SDG.

El 45.5% de los casos se resolvieron por vía abdominal, siendo las principales indicaciones de estas: diabetes mellitus tipo 1 y 2 en descontrol (9.1%) y riesgo de pérdida de bienestar fetal (6.1%). El 9.1% de las cesáreas se realizaron por indicación electiva. Se realizó maduración cervical y revisión de cavidad en los casos de óbito fetal, aborto diferido, inevitable y la interrupción del embarazo sin complicaciones. No existieron casos de hemorragia obstétrica. Entre las dificultades descritas únicamente durante la cesárea se reportaron tejidos friables, fibrosos y pérdida de planos anatómicos, relacionados a los casos de cesárea iterativa. Solo un caso en el puerperio quirúrgico inmediato presentó un hematoma de pared como complicación, el cual requirió reintervención quirúrgica con laparotomía exploradora para realizar drenaje y hemostasia. En dos de los partos se reportó desgarro perineal de primer grado y parauretral izquierdo.

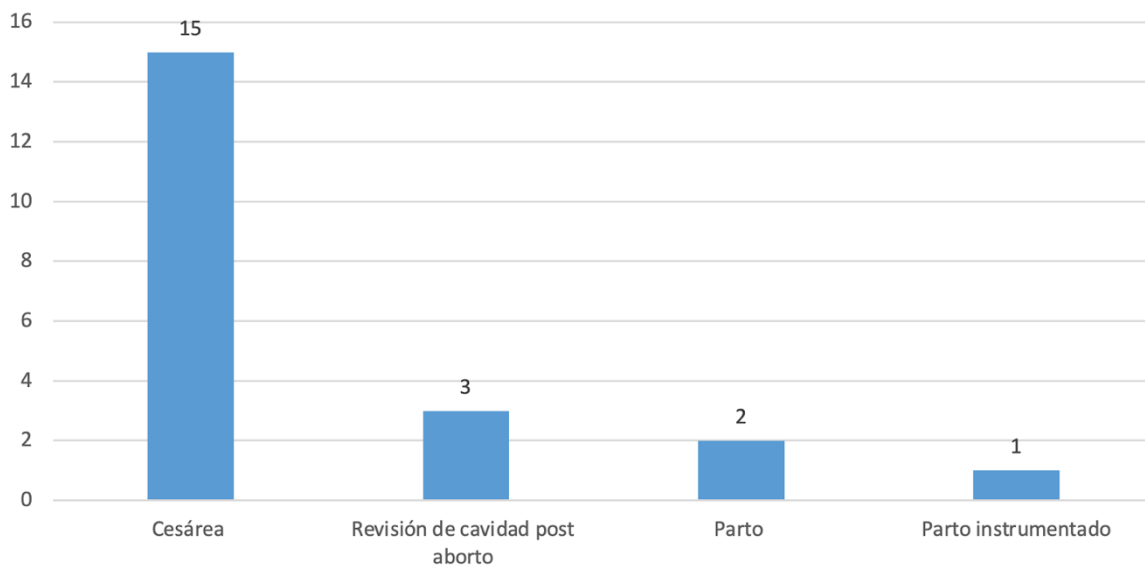


Gráfico 2. Vías de resolución del embarazo

Resultados neonatales

En cuanto a los resultados neonatales, el rango de peso al nacimiento fue de 810 a 4070 gramos, el 45.4% de las pacientes nefrópatas presentaron pesos bajos. El porcentaje de recién

nacidos femeninos y masculinos fue similar. El 27.2% de los casos se reportó con un capurro de 39 semanas de gestación, la edad gestacional más temprana de resolución fue a las 29 semanas de gestación. El rango más frecuente de talla fue de 40-50 cm. Al momento del nacimiento, la mayoría de los neonatos presentaron un grado de silverman de 0-2 puntos en el 68.8%, el 31.3% un silverman de 3-4 puntos. Se registraron dos neonatos (6.1%) que requirieron CPAP al nacimiento, el primer caso nacimiento a las 37 semanas de gestación por antecedente de dos cesáreas y diabetes mellitus tipo 2 en descontrol, requiriendo CPAP desde el nacimiento nacimiento hasta 48 horas ante Silverman de 2 puntos con quejido espiratorio. Se detectó una cardiopatía al nacimiento: coartación aórtica yuxtaductal, se mantuvo en hospitalización por 19 días con prueba negativa para SARS CoV 2, posteriormente fue trasladado a otra institución para manejo terapéutico. El segundo caso que requirió al nacimiento como intervención neonatal la colocación de CPAP, fue en la resolución de un embarazo de 34.4 semanas de gestación, con diagnóstico materno de lupus eritematoso generalizado, nefritis lúpica clase IV y preeclampsia con datos de severidad, se obtuvo un recién nacido con silverman de 4 puntos, se colocó el CPAP y tres horas después se retiró. Se mantuvo en hospitalización por 13 días, en vigilancia de crecimiento y desarrollo, presentó adecuada evolución clínica. Dos neonatos (6.1%) requirieron ventilación mecánica al nacimiento. El primer caso resultante de un embarazo de 29.6 semanas con lupus eritematoso sistémico materno y el segundo caso, un embarazo de 31.6 semanas con diabetes mellitus tipo 2, ambos resueltos vía abdominal pretérmino por indicación de preeclampsia con datos de severidad. En el primer caso, se reportó resultado de PCR para COVID-19 neonatal para SARS-CoV-2 negativa. La defunción ocurrió a las 48 hrs de nacimiento por choque cardiogénico y sepsis neonatal. El segundo caso con PCR neonatal para infección por COVID-19, con una estancia hasta este momento de 30 días, con deterioro cardiorrespiratorio importante. Al momento del nacimiento se realizaron en 20 recién nacidos vivos pruebas para SARS-COV-2, 12.1% correspondiente a cuatro casos se reportó la prueba positiva.

De acuerdo a los resultados histopatológicos recabados de 17 placentas enviadas al departamento de patología del Instituto, el rango de peso placentario fue de 100 a 880 gramos, este fue clasificado en tamaño normal, pequeño o hipertrófico acorde al percentil adecuado para edad gestacional. El 40% de las placentas eran normales en cuanto al tamaño, el 30% pequeñas y 30% hipertróficas. El hallazgo más frecuente reportado fue la presencia de edema de cordón y cordón grueso (29.4%). Se describen los hallazgos en la tabla 4.

Tabla 4. Hallazgos histopatológicos en placentas

Hallazgos	% (n=17)
Tamaño de placenta	
Pequeña	30%
Normal	40%
Hipertrófica	30%
Infartos laminares deciduales	23.5%
Cordón grueso	29.4%
Edema de cordón	29.4%
Cordón delgado	23.5%
Dismadurez vellosa	23.5%

Nodos sincitiales aumentados	23.5%
Maduración vellosa incrementada	17.6%
Cambios isquémicos crónicos	17.6%
Calcificaciones distróficas	17.6%
Hematoma parenquimatoso/decidual	17.6%
Corangiosis	17.6%
Corioamnionitis crónica	17.6%
Fibroesclerosis de vasculatura de placa coriónica	11.8%
Vasculopatía decidual	11.8%
Vellosidades avasculares	6.1%
Trombosis segmentaria	5.9%
Hipoplasia vellosa terminal	5.9%
Calcificación de membrana subtrofoblástica	5.9%
Vasculopatía trombótica fetal	5.9%
Autolisis	5.9%
Deciduitis aguda neutrofílica	5.9%
Degeneración fibroíntima acentuada	3%

DISCUSIÓN

En la literatura, así como en este estudio, se confirma que la mayoría de las pacientes con enfermedad renal crónica e infección por SARS-COV-2 manifestaron síntomas generales leves, con una evolución benigna de la enfermedad. La mayoría de los casos identificados ocurrieron en tercer trimestre, esto puede estar relacionado a que se realiza tamizaje a todas las pacientes que ingresan al área de hospitalización a resolución o por alguna indicación obstétrica, en la mayoría después de la semana 28 de gestación.

En la literatura, el nacimiento pretérmino por condiciones maternas o fetales secundarias a la enfermedad grave por COVID-19, es una de las principales complicaciones descritas a nivel mundial. En este estudio se presentan condiciones similares, ya que el 70% se resolvió a edades gestacionales pretérmino. Cabe destacar que esta intervención fue principalmente orientada por el descontrol o complicaciones secundarias a la patología de base principal (diabetes mellitus tipo 2, lupus eritematoso sistémico, etc). En las pacientes diabéticas existió una tendencia al descontrol glucémico importante durante la infección requiriendo ajuste en los esquemas de insulina, condicionando la resolución del embarazo pretérmino ante el mayor riesgo de óbito fetal. Esto también ocurrió en las pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico generalizado en las cuáles ya es conocido que se puede desarrollar un síndrome imitador de preeclampsia requiriendo resolución temprana del embarazo, misma situación se ha descrito hasta el momento en las pacientes sin comorbilidades con infección por SARS-CoV-2.

La importancia de realizar una valoración obstétrica adecuada y mantener el conocimiento de los riesgos radica en que la determinación errónea de un caso con preeclampsia con datos de severidad, analizando de manera aislada los cambios en las pruebas de función hepática, renal o incluso sintomatología como cefalea, acúfenos y fosfenos, puede derivar en resolver de forma prematura el embarazo, con un impacto importante en el bienestar materno y neonatal a corto y a largo plazo.

Ríos-Silva hasta el momento ha sido el único en describir la mortalidad en pacientes similares en un estudio de cohorte realizado de la base de datos de la secretaria de salud en México. Se concluyó que las pacientes embarazadas con enfermedad renal crónica presentan un riesgo de mortalidad con un HR 1.72 (1.25-2.38) estadísticamente significativo (8). No existen otros estudios de cohorte de embarazadas con nefropatía que hasta el momento confirmen incremento en los resultados perinatales adversos. Claramente, es posible sostener la teoría de que este grupo de pacientes hay un alto riesgo de enfermedad grave, sobretodo las que manifiestan un estadio avanzado. Se ha reportado que lo que condiciona un riesgo relativo incrementado de fatalidad de enfermedad por COVID-19, es la presencia de comorbilidades como enfermedad renal crónica: RR 4.87 (4.63-5.12), hipertensión arterial sistémica crónica: RR 3.68 (3.60-3.77), diabetes mellitus: RR 3.85 (3.76-3.94), obesidad RR 1.47 (1.43-1.50) (9).

Cabe destacar, que a pesar de no disponer de estudios amplios de embarazadas con nefropatía crónica, y que los hallazgos en el presente estudio fueron en pacientes que únicamente desarrollaron enfermedad de leve a moderada; se han descrito casos de lesión renal aguda en mujeres embarazadas sanas con enfermedad grave por COVID-19, con una incidencia importante del 29%. Se considera que la vulnerabilidad a la lesión se ve incrementada ante los cambios hemodinámicos que ocurren en el periodo gestacional, lo que teóricamente generaría en pacientes con daño renal crónico un deterioro significativo en la función renal, sobretodo en los estadios más avanzados, en los que ya se conoce que un episodio de lesión renal aguda puede llevar a la madre a pérdida irreversible de función renal.

En Inglaterra, Gleeson describió un reporte de caso de una mujer embarazada con antecedente de trasplante renal por enfermedad renal crónica en estadio avanzado, quien recibía tratamiento inmunosupresor e inmunomodulador y desarrolló enfermedad por COVID-19 a las 30 semanas de gestación, requirió únicamente vigilancia, oxigenoterapia y resucitación hídrica. En este caso se describió que no existió un cambio significativo en la función renal, manteniendo niveles séricos de creatinina dentro del límite inferior considerado patológico en el embarazo: 0.9 mg/dL. Incluso el embarazo cursó sin complicaciones hasta las 40 semanas de gestación, realizando la inducción del parto hasta esa fecha, obteniéndose un recién nacido femenino sano con adecuado peso.

El tipo de diseño de esta tesis y los retos clínicos que sucedieron durante la pandemia, son las dos principales limitaciones de este análisis. En nuestro instituto, las pacientes embarazadas complicadas con enfermedad grave se trasladaron a unidades especializadas para su manejo, en esta serie de casos, se encontró únicamente una paciente que desarrolló enfermedad grave por COVID-19, quien fue enviada a otra unidad ante datos de descompensación cardiorrespiratoria. Por lo que ante esta situación, no se puede asegurar una tasa de mortalidad materna nula en nuestro grupo de pacientes atendidas con nefropatía crónica.

Este estudio agrega información sumamente importante, ya que no se describe en estudios previos la evolución clínica, bioquímica, o resultados histopatológicos placentarios específicamente de pacientes embarazadas con daño renal crónico e infección por SARS-CoV-2.

Ante el reporte de posibles cambios clínicos, bioquímicos, hemodinámicos y resultados perinatales adversos que per se ya se han descrito en embarazadas con enfermedad renal crónica, se confirma en este estudio que estos sí existen, y el cuestionamiento adecuado por consiguiente sería si el SARS-CoV-2 multiplica el riesgo de resultados perinatales adversos. Estos datos podrían reportarse al incrementar el número de casos analizados.

CONCLUSIÓN

Las mujeres embarazadas con enfermedad renal crónica e infección por SARS-CoV-2 en el Instituto Nacional de Perinatología, desarrollaron enfermedad leve y pocos cambios bioquímicos, gracias a intervenciones perinatales tempranas, logrando resultados similares a la población general.

REFERENCIAS

1. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021 Jan 1;101(1):303–18.
2. Hui D, Hladunewich MA. Chronic Kidney Disease and Pregnancy [Internet]. Vol. 133, *Obstetrics & Gynecology*. 2019. p. 1182–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/aog.0000000000003256>
3. Moore KM, Suthar MS. Comprehensive analysis of COVID-19 during pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021 Jan 29;538:180–6.
4. Dubey P, Reddy SY, Manuel S, Dwivedi AK. Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: An updated systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 252, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020. p. 490–501. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.034>
5. Turan O, Hakim A, Dashraath P, Jeslyn WJL, Wright A, Abdul-Kadir R. Clinical characteristics, prognostic factors, and maternal and neonatal outcomes of SARS-CoV-2 infection among hospitalized pregnant women: A systematic review [Internet]. Vol. 151, *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2020. p. 7–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13329>
6. Safi N, Sullivan E, Li Z, Brown M, Hague W, McDonald S, et al. Serious kidney disease in pregnancy: an Australian national cohort study protocol. *BMC Nephrol*. 2019 Jun 25;20(1):230.
7. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental pathology in COVID-19 [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.05.08.20093229>
8. Ríos-Silva M, Murillo-Zamora E, Mendoza-Cano O, Trujillo X, Huerta M. COVID-19 mortality among pregnant women in Mexico: A retrospective cohort study. *J Glob Health*. 2020 Dec;10(2):020512.
9. Parra-Bracamonte GM, Lopez-Villalobos N, Parra-Bracamonte FE. Clinical characteristics and risk factors for mortality of patients with COVID-19 in a large data set from Mexico [Internet]. Vol. 52, *Annals of Epidemiology*. 2020. p. 93–8.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2020.08.005>