



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO

SERVICIO:

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

TEMA DE TESIS:

“ASOCIACION DE MARCADORES INFLAMATORIOS CON LA GRAVEDAD EN
PACIENTES EMBARAZADAS Y PERIODO DE PUERPERIO CON PRUEBA PCR
POSITIVA PARA COVID 19”

PRESENTA

DRA GABRIELA ITZEL MAGDALENO MUÑOZ

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DIRECTOR DE TESIS

DR VICTOR MANUEL FLORES MÉNDEZ

DIRECTOR METODOLOGICO

DRA. EN C. NAYELI GORETI NIETO VELAZQUEZ

CIUDAD DE MEXICO, OCTUBRE 2021



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS



DRA. ERIKA GÓMEZ ZAMORA

SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. ERIK EFRAÍN SOSA DURÁN

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



DR. ANTONIO GUTIÉRREZ RAMÍREZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. VÍCTOR MANUEL FLORES MÉNDEZ

DIRECTOR DE TESIS



DRA. EN C. NAYELI GORETI NIETO VELÁZQUEZ

DIRECTOR METODOLÓGICO

ÍNDICE

RESUMEN	1
MARCO TEÓRICO	2
JUSTIFICACIÓN	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
OBJETIVOS	12
HIPOTESIS	12
MATERIALES Y METODOS	13
PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO	16
RESULTADOS	17
DISCUSION Y CONCLUSION	21
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
ANEXOS	27

RESUMEN

Título. Asociación de marcadores inflamatorios con la gravedad en pacientes embarazadas y periodo de puerperio con prueba PCR positiva para COVID 19.

Introducción. Ante la necesidad de contar con herramientas como marcadores bioquímicos que marquen la pauta en el tratamiento y predicción de gravedad por COVID 19 en pacientes que cursan con embarazo es necesario identificar en nuestro medio su comportamiento.

Objetivo. Determinar la asociación de marcadores inflamatorios con la gravedad en pacientes embarazadas y periodo de puerperio con prueba PCR positiva para COVID 19.

Material y métodos. Mediante diseño observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo se hizo una investigación en embarazadas y puérperas con PCR positivo para COVID 19, tomando marcadores bioquímicos del expediente clínico como son: procalcitonina, DHL, índice leucocitos neutrófilos, Dímero D. Los cuales pertenecían a exámenes de laboratorio iniciales de rutina en estos pacientes. Para conocer su asociación a gravedad identificada como ingreso a UCI o ventilación mecánica. Otras variables fueron: número de embarazo, edad gestacional, vía de nacimiento, comorbilidad. Se analizó con promedio y desviación estándar; además de frecuencias absolutas y relativas; inferencial con Chi cuadrada, siendo $p < 0.05$ para su significancia, con el paquete estadístico SPSSv24.0.

Resultados. Entraron al estudio 32 pacientes con edad media de 30.4 ± 7.5 años, vía de nacimiento abdominal con 22 (68.8%), cursaban con 2 embarazos en 13 (40.6%), la comorbilidad observada fue diabetes gestacional con obesidad en 3 (9.4%), hipertensión arterial gestacional en 2 (6.3%). La ventilación mecánica en 7 (22%), internamiento en UCI 10 (31%). El marcador DHL menor a 333 mg/dl con 5 (45%) con gravedad y 2 (9%) sin gravedad con $p < 0.032$.

Conclusión. El marcador DHL se encontró asociado a gravedad de pacientes COVID 19 embarazadas.

Palabras claves. COVID 19. DHL. VSG. Índice leucocitos neutrófilos. DIMERO D.

MARCO TEORICO

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaro como pandemia en febrero del 2020 a la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, que es conocida formalmente como COVID-19, causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) y al causante del Síndrome Respiratorio del Oriente Medio (MERS-CoV).¹

Es considerado actualmente el periodo de latencia de 3 a 7 días con un promedio de 5 días y un máximo de 14 días. El SARS-CoV-2 es contagioso durante el período de latencia a diferencia del SARS-CoV-1.²

En México, hasta el mes de abril, se había reportado de los avisos epidemiológicos de todos los estados con concentración diaria, más de 2,000,000 casos positivos para COVID 19 y 250,000 defunciones, siendo los sitios más afectados: Ciudad de México, Estado de México, Baja California Norte, Tabasco y Veracruz.³

Inicialmente la tasa de pacientes graves o muy graves se acercó al 20% con una tasa de letalidad del 2.3%. Esta tasa de letalidad parece variar mucho según el país. Por ejemplo, en Italia es del 7.2%, sustancialmente más alta que China y otros países, pero en México ha sido hasta del 11%. Esto puede deberse a los denominadores utilizados para calcularla y la edad, el sexo y el estado clínico comórbido de las personas afectadas.^{3, 4}

En el caso de la infección viral de COVID 19, aunque la mayoría solo presentan un cuadro leve o sin complicaciones, aproximadamente el 14% acaba presentando un cuadro grave que requiere hospitalización y oxigenoterapia, y el 5% tiene que ser ingresado en una unidad de cuidados intensivos.⁵

Factores como la edad y las afecciones de salud subyacentes, como diabetes e hipertensión pueden aumentar el riesgo de contraer coronavirus, según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU.⁶

El COVID-19 se manifiesta como una infección respiratoria aguda, aunque se conocen casos asintomáticos o apenas sintomáticos. Los síntomas más comunes en pacientes hospitalizados al inicio de la enfermedad fueron fiebre, astenia y tos seca. Tuvieron disnea una tercera parte de ellos, generalmente tras 5 días de inicio

del cuadro. Con menos frecuencia se presentaron mialgias, cefalea, mareos, dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos. ^{7, 8}

La etapa inicial ocurre en el momento de la inoculación y el establecimiento temprano de la enfermedad. Para la mayoría de la gente, esto implica un período de incubación asociado con síntomas leves y a menudo inespecíficos, como malestar, fiebre y una tos seca. Durante este período, el SARS-CoV-2 se multiplica y establece residencia en el anfitrión, centrándose principalmente en el sistema respiratorio. ⁹

En la segunda etapa de la enfermedad pulmonar establecida, la multiplicación viral y la inflamación localizada en el pulmón es la norma. Durante esta etapa, los pacientes desarrollan una neumonía viral, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia. (definida como una PaO₂ / FiO₂ de <300 mmHg). Imágenes con radiografía de tórax o tomografía computarizada revela infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilado. ¹⁰

Los análisis de sangre revelan un aumento de la linfopenia, junto con transaminitis. Los marcadores de inflamación sistémica pueden estar elevados, pero no de manera notable. Es en esta etapa que la mayoría de los pacientes con COVID-19 necesitarían ser hospitalizados para una observación y un tratamiento de cerca. ¹¹

En la tercera etapa, los marcadores de inflamación sistémica parecen estar elevados. La infección por COVID-19 da como resultado una disminución de las células T colaboradoras, supresoras y reguladoras. Los estudios han demostrado que las citocinas inflamatorias y los biomarcadores como la interleucina (IL) -2, IL-6, IL-7, el factor estimulante de colonias de granulocitos, la proteína inflamatoria de macrófagos 1- α , el factor de necrosis tumoral α , la proteína C reactiva, la ferritina y el dímero D están significativamente elevados en aquellos pacientes con enfermedad más grave. ¹²

La presencia de neumonía severa, Síndrome de distrés respiratorio agudo, sepsis o choque séptico, disfunción o falla orgánica múltiple, es lo característico de la tercera etapa donde otros marcadores bioquímicos como la troponina y el péptido natriurético N-terminal pro tipo B (NT-proBNP) también pueden estar elevados. Una

forma similar a la linfocitosis hemofagocítica (SHLH) puede ocurrir en pacientes en esta etapa avanzada de la enfermedad. ¹³

Las mujeres embarazadas no parecen ser más susceptibles a las consecuencias de la infección con COVID-19 comparada con la población general. Los datos son limitados, pero se debe prestar especial atención a las embarazadas con comorbilidad. ¹⁴

No se tienen cifras epidemiológicas sobre la frecuencia de COVID 19 en el embarazo. Sin embargo, se conoce que, hasta mayo del 2020, utilizando datos abiertos del Ministerio de Salud de México para realizar una búsqueda de casos positivos para COVID-19 entre mujeres embarazadas, se identificaron 308 casos, incluidos siete casos maternos fallecidos. ¹⁵

En ellos, para reducir la transmisión potencial de las madres con infección confirmada o sospechada de COVID-19 y sus recién nacidos están siendo separados después del parto. Este es un momento crítico en el vínculo materno-neonatal donde el contacto piel con piel después del parto puede mejorar la estabilidad fisiológica y la termorregulación del recién nacido y promueve la lactancia materna. ¹⁶

Se ha dominado caso sospechoso, aquel paciente que presente en los últimos 7 días al menos dos de los siguientes signos y síntomas: tos, fiebre o cefalea, Acompañado al menos de uno de los siguientes signos y síntomas: disnea (dato de gravedad), artralgias, mialgias, odinofagia (ardor faríngeo), rinorrea, conjuntivitis, dolor torácico. El caso confirmado es aquella persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y cuente con diagnóstico confirmado por la prueba de esta enfermedad que es PCR. ^{17, 18}

Asimismo, se conoce que no hay diferencias entre una mujer embarazada y no embarazada; se observa fiebre, tos, disnea y linfopenia; los cambios fisiológicos y mecánicos en el embarazo aumentan la susceptibilidad a infecciones en general, particularmente cuando el sistema cardiorrespiratorio se ve afectado, y fomentan la progresión rápida a la insuficiencia respiratoria en la grávida. ¹⁹

Debido a que la mujer embarazada es joven, por lo que el sistema inmune se adapta al aloinjerto representado por el embrión, este estado inmune tiene periodos por inflamatorios y antiinflamatorios en la etapa de desarrollo fetal, el balance entre las citoquinas por inflamatorias y las antiinflamatorias; crean un ambiente adecuado para la adaptación materna al antígeno fetal, el efecto antiinflamatorio puede ejercer un efecto protector y la enfermedad COVID 19, puede ser menos severa en esta población. ²⁰

Aun así, Qiao J y cols; en estudios previos mencionan que no se hallan diferencias entre embarazadas y no embarazadas ante la infección por el virus SARS COV 2. Limitaciones publicadas asocian ruptura prematura de membranas, parto prematuro, sufrimiento fetal, entre COVID-19 en el embarazo y el parto por cesárea. ^{21, 22}

Los linfocitos actúan como la principal barrera inmune a la infección viral y su desregulación se puede observar cuando el cuerpo es invadido, de acuerdo con ello, por lo que, recientemente, se descubrió que el índice leucocito neutrófilo (INL), tiene mayor pronóstico que los marcadores de infección tradicionales, como la PCR, recuento de glóbulos blancos y recuento de neutrófilos, en neumonía adquirida en la comunidad. ²³

El índice neutrófilo/linfocito (INL), definido como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos, es un marcador efectivo de inflamación que se está usando cada vez más para evaluar resultados en pacientes críticos y algunas enfermedades neoplásicas. ²⁴

La investigación ha señalado que los casos graves de COVID-19 tienden a tener mayor INL, por lo que se concluye que entre más elevado es este índice se asocia significativamente con aumento en el riesgo de muerte por cualquier causa durante la hospitalización. ²⁵

La identificación de mujeres “en riesgo” es un propósito importante debido a la necesidad de realizar prevención primaria en las embarazadas. Un marcador que diferenciara a las mujeres con “alto riesgo” facilitaría la selección para una

supervisión cercana y entre los marcadores que se hallan en estudio es la prueba de DHL. ²⁶

Aunque el valor total de la DHL sérica es una prueba altamente sensible, no es específica de lesión celular. Si se le considera una prueba de diagnóstico pronóstica, su sensibilidad es aceptable, pero su especificidad es baja. Sin embargo, como una prueba de inicio al ser más sensible es más útil porque incrementa la probabilidad pos prueba en caso de ser positiva y permite la toma de decisiones a favor de la vigilancia estrecha y posible ingreso a terapia intensiva. ²⁷

Por otra parte, un fragmento de proteína que se produce al disolverse un coágulo denominado Dímero D (DD), cuya medición es un marcador para diagnosticar procesos trombóticos, se encuentra mucho más elevado en pacientes con COVID graves. En una serie de pacientes un valor de D-dímero en el momento del ingreso a UCI, fue 2.5 veces superiores siendo uno de los principales factores de mal pronóstico. ²⁸

Estudios recientes, indican que las muertes por enfermedad grave por SARS-CoV-2 se asocian de forma frecuente a la presencia de coagulopatía y coagulación intravascular diseminada (CID), y que un valor elevado del dímero D (DD), superior a 1g/ml, se asocia con mayor mortalidad. ^{29, 30}

Otro biomarcador considerado es la procalcitonina, donde la síntesis de este biomarcador es inhibida por el interferón (INF) - γ , cuya concentración aumenta durante las infecciones virales. Por lo tanto, no es sorprendente que el valor de procalcitonina permanezca dentro del rango de referencia en varios pacientes con infección por SARSCoV-2 no complicada, por lo que su aumento sustancial reflejaría la coinfección bacteriana en aquellos que desarrollan una forma grave de enfermedad, contribuyendo así a complicar el cuadro clínico. ³¹

Los primeros estudios de China identificaron un nivel elevado de procalcitonina, mayores a 5 ng/dL como un predictor de la gravedad de las infecciones por COVID-19, pero no exploraron específicamente una asociación entre la procalcitonina y la duración de la ventilación mecánica. ³²

La procalcitonina se utiliza actualmente para predecir el fracaso del tratamiento y la mortalidad en las infecciones de las vías respiratorias inferiores. Sin embargo, su nivel plasmático a menudo permanece dentro del rango normal en casos no complicados de COVID-19. Por lo tanto, se ha sugerido como un marcador temprano útil de superinfecciones bacterianas y progresión de la enfermedad.³³

Krause M. et al; realizaron un estudio con un nivel elevado de procalcitonina plasmática (> 0.1 ng / ml) que estaría asociado con la duración de la ventilación mecánica invasiva en 93 pacientes con COVID-19 ventilados mecánicamente; observando que los pacientes con un nivel inicial de procalcitonina > 0.1 ng / ml requirieron una duración significativamente mayor de la ventilación mecánica que los pacientes con un nivel ≤ 0.1 ng / ml ($p = 0.021$). No hubo diferencias significativas en la mortalidad a los 28 días o el tiempo de intubación entre los dos grupos.³⁴

Guan N, y cols; extrajo datos de 1099 pacientes con confirmación de laboratorio de COVID-19 atendidos en 552 hospitales de 30 territorios chinos, y observó una mayor proporción de pacientes con un D-dímero por encima de los valores establecidos (0,5 mg/L) entre los que padecían una enfermedad más grave (59,6% frente a 43,2%; $P = 0,002$).³⁵

Basbus E, y cols; evaluaron mediante una cohorte retrospectiva a 131 pacientes con COVID-19, donde analizaron la asociación del INL ≥ 3 con COVID-19 grave y la tasa de mortalidad de la enfermedad, encontrando que la media de edad fue de 52 años, 54% fueron hombres. En 21 pacientes se encontraron criterios de gravedad, 9 de ellos requirieron ventilación mecánica. Presentó INL ≥ 3 el 81% (18/21) de los pacientes graves y el 33% (36/110) de los pacientes leves (OR = 8.74. IC del 95%: 2.74-27.86; $p < 0.001$).³⁶

Entre otros parámetros marcadores de inflamación, Vita Soraya, realizó un estudio para determinar las diferencias entre los parámetros de laboratorio en dos grupos: (1) COVID-19 frente a neumonía no COVID-19, y (2) casos graves frente a COVID-19 no graves. Encontrando 7 estudios en el primer análisis que mostraron recuentos significativamente más bajos de leucocitos, neutrófilos y plaquetas en neumonía COVID-19 (SMD=-0.42, IC 95% -0.60 a -0.25, $p < 0.00001$, SMD=-0.23, 95%CI -0.41

a -0.06, $p=0.01$, $SMD=-0.54$, 95%CI -0.91 a -0.16, $p=0.0005$) en comparación con la neumonía no COVID-19. Veintiséis estudios en el segundo análisis mostraron recuentos significativamente más bajos de linfocitos y trombocitos ($SMD=-0.56$, IC del 95%-0.71 a -0.40, $p<0.0001$, $SMD=-0.32$, 95%CI -0.49 a -0.15, $p=0.0002$) y significativamente más alto leucocito, neutrófilo, D-dímer y CRP ($SMD=0.31$, 95%CI 0.07-0.56, $p=0.01$; $SMD=0.44$, 95%CI 0.24-0.64, $p<0.0001$; $SMD=0.53$, 95%CI 0.31-0.75, $p<0.00001$; $SMD=0.97$, 95%CI 0.70-1.24, $p<0.00001$) en COVID-19 grave en comparación con COVID-19 no grave. ³⁷

Basbus L, y cols; evaluaron una cohorte retrospectiva de 131 pacientes con COVID-19 confirmado, donde se analizaron las características basales de la población, la asociación del INL ≥ 3 con COVID-19 grave y la tasa de mortalidad de la enfermedad. La mediana de edad fue de 52 años, 54% fueron hombres. En 21 pacientes se encontraron criterios de gravedad, 9 de ellos requirieron ventilación mecánica. Presentó INL ≥ 3 el 81% (18/21) de los pacientes graves y el 33% (36/110) de los pacientes leves (OR = 8.74. IC del 95%: 2.74-27.86; $p < 0.001$). La edad y la hipertensión se asociaron con enfermedad grave. La mortalidad observada en la cohorte fue del 7% (9). En 7 de los 9 pacientes fallecidos se observó un INL ≥ 3 ($p = 0.03$). Concluyendo que el INL, en conjunto con otros predictores, podría usarse como un marcador pronóstico temprano dada la alta accesibilidad y el bajo costo de la prueba. ³⁸

Jimeno S, y cols; realizaron un estudio observacional y retrospectivo en España, que incluyó a 119 pacientes con COVID-19, planteando la hipótesis de que el INL, como marcador de disfunción endotelial, puede ser útil para identificar pacientes con mal pronóstico en casos de COVID-19 hospitalizados. Observaron que 45 (12.1%) pacientes experimentaron insuficiencia respiratoria aguda grave que requirió asistencia respiratoria, fallecieron 47 (12.6%). Aquellos con peores resultados eran mayores ($P = .002$) y presentaron un NLR significativamente más alto al ingreso ($P = .001$). En una regresión logística multivariable, la edad, la enfermedad cardiovascular y la proteína C reactiva al ingreso y el pico de INL se asociaron significativamente con la muerte. ³⁹

JUSTIFICACION

Durante la enfermedad del coronavirus (COVID-19), una proporción en nuestro país de 20% de pacientes requieren ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos y otras ubicaciones de hospitales debido a su dependencia del ventilador.

40

Situación que debe ser detectada desde su atención en urgencias donde los exámenes de laboratorio iniciales, juegan un papel fundamental en la indicación de gravedad e indicación de ventilación mecánica invasiva.

Los paraclínicos dímero D, proteína C reactiva (PCR), interleuquina 6 (IL-6), procalcitonina, deshidrogenasa láctica (LDH), y recuento linfocitario. Otras pruebas de laboratorio también han sido estudiadas como marcadores de pronóstico, por ejemplo, la troponina I, el recuento de plaquetas y el índice de neutrófilos/linfocitos.

41

Sin embargo, no se ha dado a conocer cuáles son los predictores de severidad en pacientes con COVID-19 y así optimizar estrategias en su cuidado, tocando el turno a este hospital buscar una prueba que mejor pueda predecir la gravedad en las embarazadas por COVID 19 en nuestro hospital.

Porque, debido a que en la atención de las embarazadas que acuden al hospital Juárez de México, se cuenta con los expedientes completos, así como los exámenes de laboratorio necesarios para identificar los marcadores inflamatorios, aunque depende de los registros llevados a cabo en estas pacientes.

Reconociendo la gravedad que se entiende por oxigenación menor a 60% la cual puede obligar a empleo de oxigenación por ventilación mecánica en UCI, se necesita un predictor de este suceso en nuestro hospital, por lo que, el propósito de este estudio es identificar la asociación de marcadores inflamatorios con la gravedad en pacientes embarazadas y periodo de puerperio con prueba PCR positiva para COVID 19.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Poco se conoce sobre resultados de herramientas predictoras de gravedad como lo son los marcadores inflamatorios de la embarazada con COVID 19, cuando se adquiere esta infección resultando con PCR positivo.

Algunos sectores de la Medicina han desarrollado nuevos índices pronósticos, o han adaptado los ya existentes, pero este paso no se ha dado hasta el momento de modo decisivo en Medicina de Urgencias, donde la escala CURB-65 se presenta como una escala sencilla y rápida de aplicar, pero algunos son directos como los marcadores inflamatorios que no se han estudiado adecuadamente al ingreso de la paciente embarazada a nuestro hospital.

Siendo esta una población prioritaria en nuestra atención, hasta el momento no se cuenta con un predictor de gravedad en embarazadas realizado en nuestra población derechohabiente.

Sin embargo, debido al interés de contar con predictores de gravedad en nuestro Hospital, seleccionando el más confiable se necesita resolver este problema, de ahí que se plantea la siguiente pregunta de investigación

¿Se encuentran asociados los marcadores inflamatorios con la gravedad en pacientes embarazadas y periodo de puerperio con prueba PCR positiva para COVID 19

OBJETIVOS

General.

Determinar la asociación de marcadores inflamatorios con la gravedad en pacientes embarazadas y periodo de puerperio con prueba PCR positiva para COVID 19.

Específicos

- a) Identificar las características de la paciente embarazada y puérpera con prueba PCR positiva para COVID 19 como número de embarazo, edad gestacional, vía de nacimiento, tiempo de evolución.
- b) Identificar las comorbilidades asociadas
- c) Identificar el índice neutrófilo/linfocito (INL) en pacientes embarazadas y periodo de puerperio con prueba PCR positiva para COVID 19.
- d) Establecer las cifras de Dímero D en pacientes embarazadas y periodo de puerperio con prueba PCR positiva para COVID 19.
- e) Evaluar los valores de procalcitonina en pacientes embarazadas y periodo de puerperio con prueba PCR positiva para COVID 19.
- f) Determinar el valor de DHL en pacientes embarazadas y periodo de puerperio con prueba PCR positiva para COVID 19.
- g) Identificar la gravedad (ingreso a UCI, ventilación mecánica) en pacientes embarazadas y periodo de puerperio con prueba PCR positiva para COVID 19

HIPOTESIS

Del investigador

Los marcadores inflamatorios como INL, Dímero D, DHL y procalcitonina se hallan asociados a la gravedad de pacientes embarazadas y periodo de puerperio con prueba PCR positiva para COVID 19

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo

Tipo de investigación. Clínica, epidemiológica.

Universo: Expedientes clínicos de pacientes embarazadas y periodo de puerperio con prueba PCR positiva para COVID 19.

Sitio del estudio: Servicio de ginecoobstetricia del Hospital Juárez de la Cd de México.

Criterios de selección de la población.

Criterios de inclusión

Edad mayor a 18 años

Paciente embarazadas y periodo de puerperio.

Prueba PCR positiva para COVID 19

Que tengan el examen de Dimero D, DHL, Procalcitonina, hemograma al inicio

Criterios de no inclusión

Atendidos inicialmente en otro hospital

Expedientes no localizables

Expedientes con datos incompletos

Criterios de eliminación

Ninguno

Tamaño de muestra y muestreo

El muestreo fue por conveniencia y el tamaño de muestra correspondió a los expedientes de pacientes embarazadas y puérperas que hayan cursado con COVID 19, de forma retroactiva desde la aprobación del estudio hasta el inicio de la pandemia. Por lo que el tamaño de muestra será no probabilístico.

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Variable independiente	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Escala de medición
Marcador inflamatorio	Medición de elementos bioquímicos de laboratorio utilizados como referencia de gravedad.	Identificada en expediente clínico: D-dímero, DHL, INL, procalcitonina	Con marcador inflamatorio Sin marcador inflamatorio	Cualitativa Nominal
Embarazada y puérperas con COVID 19	Enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 es conocida formalmente como COVID-19, causantes del Síndrome Respiratorio Agudo Severo que se presenta en embarazadas y en puerperio	Según resultados específicos que confirman esta enfermedad durante el embarazo y el puerperio	Con COVID 19 Sin COVID 19	Cualitativa Nominal
Gravedad de COVID 19	Necesidad de ingreso a UCI, ventilación mecánica	Localizado en expediente clínico	Con Gravedad de COVID 19 Sin Gravedad de COVID 19	Cualitativa Nominal
Edad	Tiempo que ha vivido la persona en años	Años cumplidos	De 18 a más años	Cuantitativa de Razón
Vía de nacimiento	Es la vía de obtención del producto	Según diagnóstico en expediente clínico	Parto Cesárea	Cualitativa Nominal
No. de gestación	Es la cantidad de embarazos hasta la fecha	Es el número absoluto del embarazo que cursa	Primigesta Secundigesta Trigesta Multigesta	Cualitativa Ordinal.
Semana de gestación	Número de semana en que se obtiene el parto	Semana de embarazo que cursa	En semanas	Cuantitativa de razón
Comorbilidad asociada	Son enfermedades que presenta el individuo con COVID 19	Padecimiento notificado en el expediente clínico	Diabetes mellitus, Hipertensión arterial, Insuficiencia renal crónica, Otras.	Cualitativa Nominal

Tiempo de evolución	Es el tiempo desde el inicio del COVID 19 hasta su llegada al hospital	Mostrado en expediente clínico	Días	Cuantitativa de razón
Deshidrogenasa láctica sérica (DHL)	Enzima citoplasmática que se encuentra en la mayor parte de las células. Se libera a la sangre periférica después de la muerte celular incluida la causada por Exposición a toxinas bacterianas.	Valor sérico de DHL al ingreso del paciente con diagnóstico clínico de COVID 19. Valores normales en mg/dl 105-333	DHL elevado (>333 mg/dl) DHL normal (105-333 mg/dl)	Cualitativa Nominal
Índice neutrófilo/leucocito	Definido como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos, tomado como un marcador efectivo de mortalidad	Probabilidad de gravedad, estimada sobre la razón de neutrófilos/linfocitos contenida en el expediente	Por arriba de 3 igual a gravedad Por debajo de 3 igual a no gravedad	Cualitativa nominal
Dimero D	Marcador para diagnosticar procesos tromboticos sin necesidad de realizar procedimientos invasivos.	Identificada en expediente cuyo valor de D-dímero en el momento del ingreso mayor de 1.0 mg/L.	Mayor a 1.0 mg/L. Menor a 1.0 mg/L.	Cualitativa nominal
Procalcitonina	Biomarcador cuya síntesis es inhibida por el interferón (INF) - γ , cuya concentración aumenta durante las infecciones virales	Valores mayores a 5 ng/dL encontrado en expediente clínico es predictor de gravedad	Mayor a 5 ng/dL Menor a 5 ng/dL	Cualitativa nominal

Procedimiento del estudio

Una vez aprobado el protocolo por el comité de investigación y de ética del Hospital Juárez, se buscó en el archivo clínico a los expedientes de las pacientes embarazadas o con puerperio que fueron ingresadas al Hospital con prueba PCR positiva para COVID 19, una vez seleccionadas por cumplir con los criterios de selección se buscaron las variables consideradas como marcador bioquímico inflamatorio con valores predictor a gravedad que son:

DHL, con valores mayores a 333 mg/dl

Dimero D, con valores mayores a 1.0 mg/L.

Índice leucocito neutrófilo, con valores mayores por arriba de 3. Siendo este índice determinado como recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos.

Procalcitonina, con valores mayores a 5 ng/dL

Gravedad se definió en las embarazadas o púerperas como necesidad de ingreso a UCI o ventilación mecánica.

Otras variables para conocer las características de la población del estudio fueron: número de embarazo, edad gestacional, vía de nacimiento, comorbilidades asociadas si las hay.

Una vez identificadas las variables del estudio, fueron anotadas en los formatos de recolección de datos (Anexo 1), donde se escribió el número progresivo de la paciente. Mediante muestra no probabilística, se codificó en Excel 2010 para su análisis estadístico.

Se analizó con medidas de tendencia central para variables cuantitativas y para cualitativas con frecuencias absolutas y relativas presentadas en tablas o gráficas; el inferencial con Chi cuadrada, siendo $p < 0.05$, para su significancia y además OR con IC 95% para determinar la fuerza de asociación, utilizando el paquete estadístico SPSSv24.0.

RESULTADOS

Fueron seleccionadas 32 pacientes para este estudio con diagnóstico de COVID 19 con prueba de PCR positivo, que presentaron edad media de 30.4 ± 7.5 años, la vía de nacimiento abdominal con 22 (68.8%), cursaban con 2 embarazos en 13 (40.6%), en 31 semanas de gestación con 7 (21.9), 38 semanas en 6 (18.8%). Como se detalla en la tabla 1,

Tabla 1. Características de las pacientes del estudio

N=32

Características	Promedio	Desviación estándar
Edad media en años	30.4 (min. 19, máx. 55)	7.5
Vía de nacimiento	Frecuencia	Porcentaje
Vaginal	5	15.6
Abdominal	22	68.8
No interrumpido	5	15.6
Número de embarazos		
Uno	11	34.4
2	13	40.6
3	3	9.4
4	3	9.4
5	2	6.3
Semanas de gestación		
5	1	3.1
10	1	3.1
25	1	3.1
29	2	6.3
31	7	21.9
32	2	6.3
33	2	6.3
34	1	3.1
35	1	3.1
36	2	6.3
37	2	6.3
38	6	18.8
39	3	9.4
40	1	3.1

Fuente: Hospital Juárez de la Cd de México.

La comorbilidad observada en este grupo de pacientes fue diabetes gestacional con obesidad en 3 (9.4%), hipertensión arterial gestacional en 2 (6.3%). El resto se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Comorbilidad de las pacientes del estudio
N=32

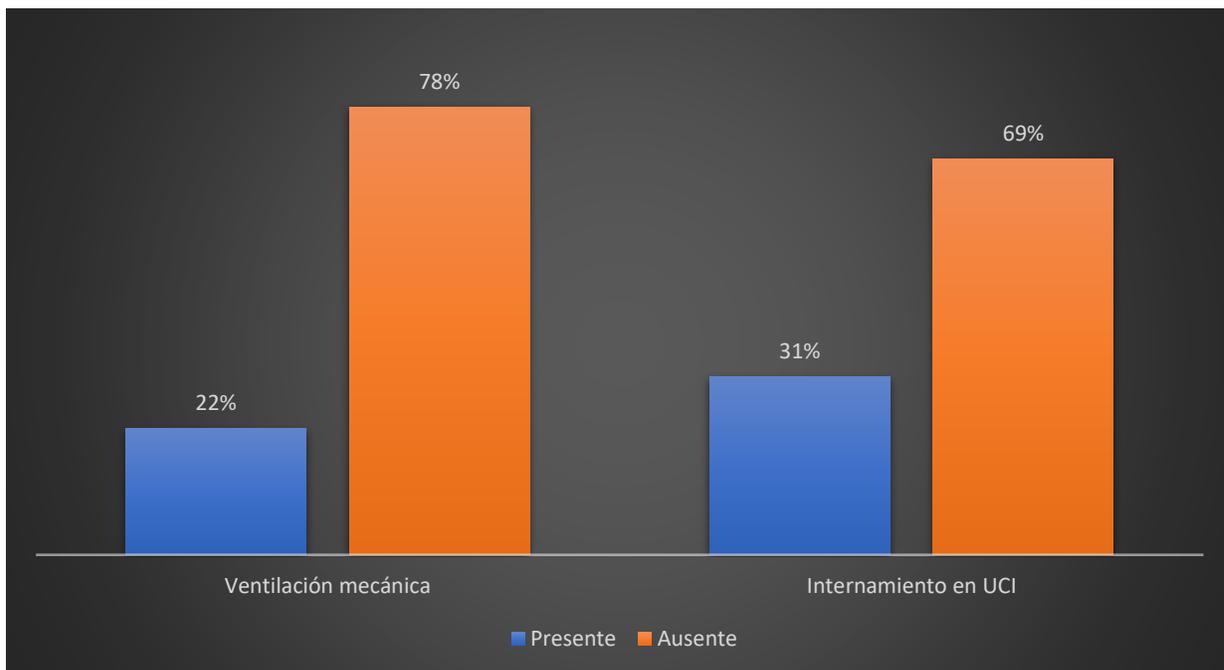
Comorbilidad	Frecuencia	Porcentaje
Ninguna	19	59.4
Diabetes gestacional con obesidad	3	9.4
Hipertensión arterial gestacional	2	6.3
Obesidad	4	12.5
Asma bronquial	1	3.1
Diabetes gestacional	1	3.1
Síndrome de HELLP	1	3.1
Preeclampsia severa	1	3.1

Fuente: Hospital Juárez de la Cd de México.

La gravedad de las pacientes con diagnóstico de COVID 19 estuvo representada por ventilación mecánica en 7 (22%), internamiento en UCI 10 (31%). Como se muestra en gráfica 1

Gráfica 1. Parámetros de gravedad de las pacientes con COVID 19 del estudio

N=32



Fuente: Hospital Juárez de la Cd de México.

La asociación de marcadores inflamatorios con la gravedad en pacientes embarazadas y periodo de puerperio con prueba PCR positiva para COVID 19 se observó con ILN mayor a 3 en 10 (91%) con gravedad y 13 (62%) sin gravedad $p < 0.187$. DHL se mostró menor a 333 mg/dl con 5 (45%) con gravedad y 2 (9%) sin gravedad con $p < 0.032$. Como se detalla en la tabla 3.

Tabla 3. Marcadores inflamatorios asociados con la gravedad en las pacientes del estudio

N= 32

Marcadores	Con gravedad n= 11 (%)	Sin gravedad n= 21 (%)	P*
Índice leucocitos neutrófilos			<0.187
Mayor a 3	10 (91)	13 (62)	
Menor a 3	1 (9)	8 (38)	
DIMERO D			<0.108
Mayor a 1	8 (73)	9 (43)	
Menor a 1	3 (27)	12 (57)	
DHL			<0.032*
Menor a 333 mg/dl	5 (45)	2 (9)	
105- 333 mg/dl	6 (55)	19 (91)	
Procalcitonina			<0.310
Mayor a 5 ng/Dl	3 (27)	2 (9)	
Menor a 5 ng/Dl	8 (73)	19 (91)	

Fuente: Hospital Juárez de la Cd de México.

*Chi cuadrada con corrección de Yates

DISCUSION Y CONCLUSIÓN

En este estudio cumplieron los criterios de selección 32 pacientes que fueron atendidas por diagnóstico de COVID 19 en el Hospital Juárez de la Cd de México, cuya edad media fue de 30.4 ± 7.5 años, debido a la juventud de la embarazada representada por esta edad, gracias al balance entre las citoquinas post inflamatorias y las antiinflamatorias; crean un ambiente adecuado para la adaptación materna al antígeno fetal, el efecto antiinflamatorio puede ejercer un efecto protector y la enfermedad COVID 19, puede ser menos severa en esta población.²⁰

Limitaciones publicadas asocian ruptura prematura de membranas, parto prematuro, sufrimiento fetal, entre COVID-19 en el embarazo y el parto por cesárea,²² de acuerdo a esto último, la vía de nacimiento con mayor frecuencia fue la abdominal con 69%, cursaban parto prematuro en 31 semanas de gestación en 22%, 38 semanas en 18.8%.

La comorbilidad mostrada en mayor porcentaje fue diabetes gestacional con obesidad en 9.4%, hipertensión arterial gestacional en 6.3%.

La gravedad de las pacientes con diagnóstico de COVID 19 estuvo representada por ventilación mecánica en 7 (22%), internamiento en UCI 10 (31%). De acuerdo a lo mencionado por Plasencia-Urizarri, que, en una revisión sistemática y meta análisis, menciona que la enfermedad renal crónica, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial y la Diabetes Mellitus están entre las comorbilidades que mayor riesgo implican para una presentación clínica grave en pacientes con COVID-19.⁴²

La asociación de marcadores inflamatorios con la gravedad en pacientes embarazadas y periodo de puerperio se observó únicamente con DHL, que se mostró menor a 333 mg/dl con 5 (45%) con gravedad y 2 (9%) sin gravedad siendo $p < 0.032$. Mostrando mayor diferencia significativa en el pronóstico de casos negativos para gravedad, a pesar de que el valor total de la DHL sérica es una prueba altamente sensible, no es específica de lesión celular, sin embargo, en nuestro estudio presentó elevada frecuencia para casos negativos.²⁷

Otros marcadores que no presentaron asociación a gravedad fue ILN mayor a 3 en 10 (91%) con gravedad, DIMERO D con 8 (73%) y procalcitonina en 3 (27%) mayor a 5 ng/Dl.

Siendo una limitación del estudio el número de pacientes, pero, sin embargo, representa la muestra del Hospital donde se realizó el estudio, de ahí la dificultad para aplicar pruebas diagnósticas.

Conclusión.

La asociación de marcadores inflamatorios con la gravedad en pacientes embarazadas y periodo de puerperio con prueba PCR positiva para COVID 19 fue con DHL, encontrando con mayor frecuencia los resultados asociados a no gravedad.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020).
2. Sun Q, Qiu H, Huang M, et al. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann Intensive Care* 2020; 10:33.
3. Comunicado_Técnico_Diario_COVID-19_2021.04.25. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de salud. 2020. Disponible en: [www.gob.mx › salud › documentos › coronavirus-covid-19-comunic](http://www.gob.mx/salud/documentos/coronavirus-covid-19-comunic)
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 0-0
5. Team NCPERE. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China. *China CDC Weekly*. 2020; 2(8):113-22
6. Buchwald E. Blood type and genetics may determine your odds of contracting the coronavirus, study finds. *Markerwatch*. 2020. Disponible en: www.marketwatch.com
7. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18. PubMed
8. Dawei Wang, Bo Hu, Chang Hu. ET AL. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. E1-E9.
9. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *Journal of Virology*. 2020; 1-25
10. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; 1-24
11. Siddiqui HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical Therapeutic Staging Proposal. *Journal of Heart and Lung*. 2021: 0-0
12. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395:507---13

13. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020; E1-E10
14. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. The Royal College of Midwives. Information for healthcare professionals. Versión 1. 2020; 1-31
15. Información referente a casos COVID-19 en México - datos.gob.mx/busca. Accessed. May 17, 2020. <https://datos.gob.mx/busca/dataset/informacion-referente-a-casos-COVID-19-en-mexico>
16. Anne Jago C, Sony Singh S, Moretti F. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2020; 00:1–4
17. OMS. Global Surveillance for human infection with novel coronavirus (2019-nCoV) [consultado 3 Feb 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov))
18. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395:507---13
19. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020
20. Herrera J, Arenas J, Rebolledo M, Baron J, León J, Yomayusa M, et al. Embarazo e infección por coronavirus COVID 19. *Fundación internacional de Medicina Materno-fetal*. 2020; 1-27
21. Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? *Lancet*. 2020; 395:760–762
22. Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020; 9 (01):51–60.
23. Ye W, Chen G, Li X, Lan X. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *Respiratory Research*. 2020;(21):1–7.
24. Urreola G, Bambs C, Espinoza M, Gellona J, Zúñiga A, Molina E, et al. Un índice neutrófilo/linfocito elevado se asocia a peor pronóstico en cáncer de colon etapa II resecado. *Rev Med Chile* 2013; 141: 602-608.

25. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infect.* 2020;(81):2–8.
26. Eduardo Reyna-Villasmil, Carlos Briceño-Pérez, Duly Torres-Cepeda. Marcadores bioquímicos para la predicción de la preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2010;70(1):53-66
27. Brown SM, Jones BE, Jephson AR, Dean NC. Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society 2007. Validation of the Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society 2007 guidelines for severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2009; 37: 3010-6.
28. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 1-8
29. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost.* 2020:4-6
30. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395:1054-62
31. P. Schuetz, W. Albrich, B. Mueller. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.*, 9 (2011), p. 107.
32. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Características clínicas de 140 pacientes infectados con SARS-CoV-2 en Wuhan, China. *Alergia.* 2020; 75 (7): 1730–41
33. Kutz A, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, et al. Valor pronóstico de la procalcitonina en las infecciones del tracto respiratorio en entornos clínicos. *Crit Care.* 2015; 19: 74
34. Krause M, Douin DJ, Tran TT, Fernandez-Bustamante A, Aftab M, Bartels K Asociación entre los niveles de procalcitonina y la duración de la ventilación mecánica en pacientes con COVID-19. *PLoS ONE.* 2020; 15 (9): e0239174.

35. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 1-19
36. Liu, J., Liu, Y., Xiang, P., Pu, L., Xiong, H., Li, C, Wang, X. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of Translational Medicine.* 2020; 18(1) 0-0
37. Soraya, G. V., & Ulhaq, Z. S. Parámetros de laboratorio cruciales en el diagnóstico y pronóstico de COVID-19: un metanálisis actualizado. *Medicina Clínica.* 2020; 1-26.
38. Basbus L, Lapidus M, Martingano I, Puga C, Pollán J. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2020; Vol. 80 (Supl. III): 31-36
39. Jimeno S, Ventura P, Castellanos J, et al. Implicaciones pronósticas de la relación neutrófilos-linfocitos en COVID-19. *EUR. J. Clin. Investir.* 2021; 51: e13404.
40. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time *The Lancet Infectious Diseases.* 2020. p. 533–4
41. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2021:2019–20.
42. Plasencia-Urizarri TM, Aguilera-Rodríguez R, Almaguer-Mederos LE. Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis. *Rev Haban cienc méd.* 2020; 1-18

ANEXO 1

Instrumento de recolección

Título. Asociación de marcadores inflamatorios con la gravedad en pacientes embarazadas y periodo de puerperio con prueba PCR positiva para COVID 19.

Cruce con una "X" o llene los espacios vacíos de los siguientes ítems:

Edad. ____ Años

Vía de nacimiento: Vaginal ____, Abdominal ____

Semanas de gestación: ____ semanas

Número de embarazo: ____

Comorbilidad: ¿Ausente____ Presente____ Cuál? _____

Ventilación mecánica: Presente ____, Ausente ____

Ingresada a UCI: Presente ____, Ausente ____

Marcadores inflamatorios

Marcadores	Valor de gravedad	Valor aceptable
Índice neutrófilo-linfocito:	Mayor a 3	Menor a 3
Dímero D	Mayor a 1.0 mg/L	Menor a 1.0 mg/L
DHL	>333 mg/dl	105-333 mg/dl
Procalcitonina	Mayor a 5 ng/dL	Menor a 5 ng/dL