

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL CENTRAL DE SAN CRISTÓBAL
POSTGRADO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**COVID-19 DURANTE LA GESTACIÓN: RESULTADOS MATERNOS Y
PERINATALES**

www.bdigital.ula.ve

Autora: Dra. Mercedes Paola Castro Áñez

Tutoras: Dra. Olga María Mora Carrero

Dra. Teresa Narváez

Asesor Metodológico: Dra. Mireya González Blanco

San Cristóbal, octubre de 2021

COVID-19 DURANTE LA GESTACIÓN: RESULTADOS MATERNOS Y

PERINATALES

www.bdigital.ula.ve

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR LA MÉDICO CIRUJANO MERCEDES PAOLA CASTRO ÁÑEZ, CI: 20 529 815, ANTE EL CONSEJO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, COMO CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.

Datos de la Autora, Tutora(s) y Asesor Metodológico

Autora: Dra. Mercedes Paola Castro Áñez

Título: Médico Cirujano de la Universidad del Zulia

Residente del Postgrado de Obstetricia y Ginecología

Hospital Central de San Cristóbal. Estado Táchira.

Tutora: Dra. Olga María Mora Carrero

Títulos: Médico Cirujano de la Universidad de los Andes

Postgrado: Obstetricia y Ginecología

Profesora de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes, Núcleo Táchira

Co-tutora: Dra. Teresa Andreina Narváez

Títulos: Médico Cirujano de la Universidad de los Andes

Postgrado: Obstetricia y Ginecología

Especialista en Medicina Materno-Fetal

Asesora Metodológica: Dra. Mireya González Blanco

Títulos: Médico Cirujano, Universidad Central de Venezuela

Postgrado: Obstetricia y Ginecología, Universidad Central de Venezuela, sede Maternidad

Concepción Palacios

Exjefa de Servicio de Ginecología de Maternidad Concepción Palacios (MCP) y

Exdirectora del Programa de Especialización de Obstetricia y Ginecología de la (UCV),

sede MCP

Miembro de Unidad de Promoción y Desarrollo de la Investigación de la Coordinación de Estudios de Postgrado de la Facultad de Medicina, (UCV).

Miembro Titular de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela

Directora Editora de la Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela.

Miembro del Comité de Redacción y Coeditores de la Revista Digital de Postgrado.

Miembro Fundador de la Sociedad de Venezolana de Ginecología Oncológica.

Secretaria de la Junta Directiva de la Asociación de Editores de Revistas Médicas de Venezuela (ASEREME).

www.bdigital.ula.ve

DEDICATORIA

A Dios Todo Poderoso, quien es el dador de vida y me ha concedido la oportunidad de superarme una vez más en la vida.

A todos mis seres queridos, especialmente a mis padres, que me han sabido acompañar en todos los momentos y comprendieron los deseos de superación, que con sacrificio me han permitido escalar un nuevo peldaño profesional.

A mis hermanos en especial a Oriana Estefanía Betancourt Añez quien es mi pilar fundamental y a quien le dejo de mensaje y ejemplo que cada día tenemos que ser mejores como personas para ser buenos profesionales, TE AMO MUCHO y por haber compartido momento muy importante en mi vida durante todo mi proceso educativo.

A mi sobrina, que es parte de mi vida a ella le dedicó gran parte de este trabajo que con esfuerzo y dedicación se logró.

A mi familia por su motivación y comprensión en todo momento para que de esta forma alcanzara mi meta.

A mis amigos y colegas en especial a Paola Parra quienes incondicionalmente me han dado la mano, sirviendo de apoyo en nuestro caminar por darme apoyo durante el desarrollo de esta especialidad y de una u otra forma nutrirme con sus conocimientos los cuales fueron de mucho ánimo y así lograr esta meta.

AGRADECIMIENTO

Este agradecimiento se lo hago a todas aquellas personas que formaron parte importante en mi desarrollo profesional.

A Dios Todo Poderoso, por guiarme y darme mucha salud, paz y la oportunidad de cumplir con una nueva meta que tenía trazada en mi vida profesional.

A mis compañeros de estudios a quienes agradezco por su apoyo y solidaridad durante toda la carrera de la especialidad.

A mis Tutores, por su apoyo incondicional siempre rápido y oportuno y por estar abierto a nuevos modelos de trabajo.

A la **Universidad de los Andes y al Hospital Universitario de San Cristóbal** por confiar y brindar todo el apoyo posible para culminar con éxito la Especialidad.

A todos los **profesores y profesoras** los cuales fueron muy colaboradores, excelentes profesionales, siempre dispuestos al momento de cualquier inquietud.

A mis amigos y compañeros de trabajo muchas gracias.

ÍNDICE DE CONTENIDO

| | pp. |
|---|------|
| Dedicatoria..... | vi |
| Agradecimiento..... | vii |
| Índice de tablas | x |
| Índice de figuras y gráficos | xi |
| Resumen | xii |
| Summary | xiii |
| CAPÍTULO I | 1 |
| Introducción | 1 |
| Formulación y Delimitación del Problema | 1 |
| Justificación | 3 |
| CAPITULO II | 5 |
| Marco teórico | 5 |
| Antecedentes | 5 |
| Bases teóricas | 10 |
| Características del virus | 10 |
| Fisiopatología de la enfermedad | 10 |
| Transmisión vertical de la infección | 12 |
| Cuadro clínico en la gestante | 13 |
| Diagnóstico | 13 |
| Evolución perinatal | 16 |
| Objetivos de la investigación | 18 |

| | |
|---|----|
| Objetivo general | 18 |
| Objetivos específicos | 19 |
| CAPÍTULO III | 20 |
| Marco metodológico | 20 |
| Diseño de la investigación | 20 |
| Naturaleza de la investigación | 20 |
| Población y muestra | 20 |
| Procedimiento para recabar la información | 21 |
| Lista de materiales | 22 |
| CAPÍTULO IV | 23 |
| Análisis e interpretación de los resultados | 23 |
| CAPÍTULO V | 37 |
| Discusión | 37 |
| CAPÍTULO VI | 45 |
| Conclusiones y recomendaciones | 45 |
| Conclusiones | 45 |
| Recomendaciones | 45 |
| REFERENCIAS | 48 |
| ANEXOS | |
| Cronograma de actividades..... | 54 |
| Ficha de recolección de datos | 56 |

Índice de tablas

| Tabla | | pp. |
|-------|--|-----|
| 1 | Distribución de pacientes según la clasificación de la enfermedad por evolución clínica | 23 |
| 2 | Distribución de pacientes según las manifestaciones clínicas de la COVID-19 | 24 |
| 3 | Distribución según las pruebas de laboratorio | 25 |
| 4 | Distribución de pacientes según factores de riesgo para evolución grave | 26 |
| 5 | Distribución de pacientes según la evolución del embarazo | 28 |
| 6 | Distribución de pacientes según la evolución de la covid-19 | 29 |
| 7 | Distribución según la relación entre evolución de la covid-19 y la presencia de patologías propias del embarazo | 30 |
| 8 | Distribución según la relación entre evolución de la covid-19 y la presencia de patologías asociadas al embarazo | 32 |
| 9 | Distribución de la vía de resolución obstétrica según la evolución de la covid-19 | 33 |
| 10 | Distribución de pacientes según el resultado perinatal | 35 |

Índice de figuras

| Figura | | pp |
|--------|-------------------------|----|
| 1 | Biología del SARS-CoV-2 | 55 |

www.bdigital.ula.ve

COVID-19 DURANTE LA GESTACIÓN: RESULTADOS MATERNOS Y PERINATALES

Autor: Dra. Mercedes Paola Castro Añez

Tutor: Dra. Olga María Mora Carrero

Asesor Metodológico: Dra. Mireya González Blanco

RESUMEN

Objetivo: Evaluar los resultados maternos y perinatales asociados a la COVID-19 durante la gestación, en mujeres que acudieron al servicio de aislamiento del Hospital Central de San Cristóbal, en el periodo agosto 2020- julio 2021.

Métodos: Estudio retrospectivo o *ex post facto*, observacional, descriptivo, transversal, con diseño documental. Incluyó una muestra no probabilística de 30 pacientes que ingresaron con diagnóstico sospechado o confirmado de COVID-19. Se revisaron las historias clínicas para identificar la evolución materna y perinatal.

Resultados: La frecuencia de COVID-19 fue de 0,5 casos por cada 200 gestantes. Las 30 pacientes tenían diagnóstico confirmado. Hubo 16 casos leves (53,3 %), 5 moderados (16,7 %) y 9 graves (30 %). Los síntomas predominantes fueron tos y dificultad respiratoria (100 %), cefalea (96,7 %) y fiebre (90 %). Hubo elevación de ferritina en 100 % de los casos, dímero D en 33,3 % y LDH en 90 %. La evolución grave no se asoció a los factores de riesgo conocidos. Hubo complicaciones obstétricas en 90 % de las pacientes, las más frecuentes fueron parto pretérmino (40 %) y oligohidramnios (36,7 %). Hubo 6 muertes maternas (20,0 %). La evolución de la enfermedad fue insatisfactoria en 46,7 % de las pacientes, con 40 % de ingreso a la unidad de cuidados intensivos y 30 % de apoyo ventilatorio. La tasa de cesárea fue de 86,7 %. El 70 % de los RN evolucionaron satisfactoriamente. Hubo 7 muertes perinatales (23,3 %).

Conclusión: La COVID-19 se asocia a evolución materna y perinatal adversa.

Palabras clave: COVID-19, Embarazo, Resultado materno, Resultado perinatal.

COVID-19 DURING PREGNANCY: MATERNAL AND PERINATAL OUTCOMES

Autor: Dra. Mercedes Paola Castro Añez

Tutor: Dra. Olga María Mora Carrero

Asesor Metodológico: Dra. Mireya González Blanco

SUMMARY

Objective: To evaluate the maternal and perinatal outcomes associated with COVID-19 during pregnancy, in women who attended the isolation service of the Hospital Central de San Cristóbal, in the period August 2020-July 2021.

Methods: Retrospective or ex post facto, observational, descriptive, cross-sectional study with documentary design. It included a non-probabilistic sample of 30 patients admitted with a suspected or confirmed diagnosis of COVID-19. Medical records were reviewed to identify maternal and perinatal evolution.

Results: The frequency of COVID-19 was 0.5 cases per 100 pregnant women. All 30 patients had a confirmed diagnosis. There were 16 mild cases (53.3%), 5 moderate (16.7%) and 9 severe (30%). The predominant symptoms were cough and shortness of breath (100%), headache (96.7%) and fever (90%). There was an increase in ferritin in 100 % of the cases, D-dimer in 33.3 % and LDH in 90 %. Severe evolution was not associated with known risk factors. There were obstetric complications in 90 % of the patients, the most frequent were preterm birth (40%) and oligohydramnios (36.7 %). There were 6 maternal deaths (20.0 %). The evolution of the disease was unsatisfactory in 46.7 % of the patients, with 40 % of admission to the intensive care unit and 30 % of ventilatory support. The caesarean section rate was 86.7 %. 70 % of the RNs progressed satisfactorily. There were 7 perinatal deaths (23.3 %).

Conclusion: COVID-19 is associated with adverse maternal and perinatal evolution.

Keywords: COVID-19, Pregnancy, Maternal outcome, Perinatal outcome.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

Formulación y delimitación del problema

El virus del síndrome respiratorio agudo grave tipo-2 (SARS-CoV-2), causante de la COVID-19 (*Coronavirus disease 19*), se ubica taxonómicamente en la familia *Coronaviridae*. Esta familia se subdivide en cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus* (β -CoV), *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus* (1, 2).

El 31 de diciembre de 2019 se hizo el anuncio del primer caso de neumonía por un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2, en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China; desde entonces, se inició la aparición de casos a nivel mundial, alcanzando tal magnitud que, para el 13 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la reconoció como pandemia (3 - 5).

Como era de esperar, a medida que aumentó el número de casos infectados, aparecieron más casos de COVID-19 en embarazadas. Sin embargo, en el país hay pocos reportes de la enfermedad, asociada a la gestación, que evalúen la evolución materna y perinatal. En abril de 2020, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), sobre la base de un limitado número de casos confirmados de COVID-19, reportó que las embarazadas no parecen estar en mayor riesgo de enfermedad grave. (6) Sin embargo, a medida que se presentan más casos, van surgiendo informes contradictorios que hacen imperativo evaluar los casos autóctonos para identificar la real evolución materna y perinatal en la población venezolana.

En la actualidad, existen estudios controlados relacionados con la afección en pacientes

embarazadas, la infección usualmente se caracteriza por la presencia de fiebre (77 % a 85 %), seguida por los síntomas respiratorios (tos seca y disnea en 23 %), fatiga y/o mialgias y, en poca proporción, síntomas gastrointestinales como la diarrea; además se ha comunicado la reducción en el número de leucocitos (leucopenia) y, en especial, linfopenia (7). Algunos reportes describen un mayor riesgo de enfermedad grave en la gestante, mientras que otros no han confirmado estos hallazgos (8, 9). Derivado de los resultados de diversos estudios, puede decirse que la gestación, se asocia a un mayor riesgo de infección grave respecto la población no gestante, especialmente en el tercer trimestre y cuando se asocian los siguientes factores de riesgo: edad materna avanzada, índice de masa corporal (IMC) elevado, hipertensión crónica y diabetes pregestacional (10)

El riesgo de transmisión vertical no es claro, aunque se dice que es similar al observado en el síndrome respiratorio agudo grave (SARS), ya que el receptor de membrana tipo 1, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) se expresa ampliamente en la placenta, así como en el pulmón, el riñón y el intestino (8, 11-15).

Las principales complicaciones perinatales se asocian con la prematuridad, la cual es observada en 25 % de los casos, asociada o no, a rotura prematura de membranas (RPM), encontrada en 9 % (16). No se dispone de datos que sugieran mayor incidencia de complicaciones durante el primer trimestre (abortos, gestación anembrionada o muerte embrionaria) pero, en el segundo y tercer trimestre se describen casos de restricción del crecimiento intrauterino (CFR), parto pretérmino (PP), RPM, trastornos hipertensivos del embarazo (THE), oligohidramnios y óbitos fetales. No hay la evidencia disponible de que el virus sea teratogénico (17).

Las infecciones virales pueden llevar consigo reacciones inflamatorias que modifican la

histología, desarrollo y función placentaria.

Con base en las consideraciones anteriores y para valorar las posibles complicaciones maternas y perinatales asociadas a la infección por SARS CoV-2 (COVID -19) se plantea la siguiente interrogante: en un grupo de gestantes a quienes se les diagnosticó COVID-19 durante el embarazo, en el Hospital Central de San Cristóbal entre agosto 2020 y julio 2021, ¿Cuáles serán los resultados maternos y perinatales asociados a la COVID-19 durante gestación?

Justificación de la investigación

En el Hospital Central de San Cristóbal, se presentan, con frecuencia, casos de neumonía causada por SARS-CoV-2, tanto en la población en general, como en la gestante. Sin embargo, la mayoría de los reportes casuísticos y estudios observacionales se centran principalmente en población de adultos, no obstétrica (18).

Esta enfermedad, de reciente aparición, ha generado muchas dudas en la población general y, particularmente, en la comunidad médica. Día a día surgen múltiples reportes sobre el diagnóstico de la enfermedad, su evolución, las distintas terapéuticas establecidas y las medidas de prevención, todo en virtud de nueva información que se produce sobre los fundamentos fisiopatológicos de la patología. Con relación al embarazo, también han ocurrido cambios en los reportes de la evolución, tanto materna como perinatal y, en consecuencia, se han modificado las pautas de conducta. Adicionalmente, es muy importante tener presente que las patologías evolucionan de forma diferente según las características de la población de la que se trate, no solo por el hecho fundamental de ser población obstétrica, sino que, entre las embarazadas, las condiciones poblacionales, genéticas, sociales, económicas, de nutrición, pueden influir directamente en la evolución.

De allí que resulte muy importante evaluar, analizar y reportar la evolución materna y perinatal de la población obstétrica nacional y establecer las diferencias con respecto a los reportes recibidos de otras latitudes.

Desde el punto de vista práctico, se justifica su desarrollo de la investigación porque, para el personal de salud, resulta urgente profundizar en el conocimiento de este nuevo patógeno y su implicancia en la salud materna, perinatal y neonatal. Interesa conocer si este novel coronavirus podría afectar el inicio o la evolución de la gestación, el proceso del parto y nacimiento.

Desde el punto de vista metodológico, se justifica la implementación de procesos y métodos investigativos, que permitan abrir espacios en esta área de la medicina, especialmente en la obstetricia. La medicina maternofoetal no se escapa del gran reto que deben asumir los profesionales de la salud en cuanto al conocimiento íntegro de dicha patología.

De ahí la importancia y justificación de una investigación que permita identificar cada una de las patologías maternas y perinatales asociadas al SARS-CoV-2 y establecer cada una de las estrategias obstétricas y protocolos de atención de estudio en las pacientes que asistan al Hospital Central de San Cristóbal en el control prenatal, para así minimizar complicaciones y a su vez el impacto generado en la salud pública.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

Antecedentes

Castejón *et al.* (19), estudiaron el efecto del SARS-CoV-2 sobre la vellosidad placentaria, en una paciente de 29 años de edad quien tuvo COVID-19 a las 36 semanas de embarazo y cuya placenta, descrita con microscopía de luz, presentaba deciduitis y villitis. Este ataque viral contra el árbol velloso puede resultar en una aumentada morbilidad y mortalidad entre las embarazadas con el potencial para afectar adversamente al feto y neonato en desarrollo. En junio 2020, Wenling *et al.* (20), describieron que la expresión de los receptores ACE2 en el endotelio vascular puede explicar los cambios histológicos de las placentas de gestantes infectadas por el SARS-CoV-2.

Dávila-Aliaga *et al.* (21), en 2020, evaluaron, las características perinatales, la morbilidad, la mortalidad y los resultados serológicos en neonatos de gestantes seropositivas para SARS-CoV. Identificaron 114 neonatos, el 36,8 % presentó inmunoglobulinas (Ig) M y G positivas para SARS-CoV-2; el 7 % IgG y el 56,2 % fue no reactivo. Las complicaciones obstétricas más frecuentes fueron RPM (14,9 %), PP (8,8 %) y bajo peso al nacer y el 2,6 % falleció. Los resultados perinatales no estuvieron asociados a los resultados serológicos en el neonato. Otros autores han descrito hallazgos similares: Akthar *et al.* (11) concluyeron que la infección por COVID-19 conduce a un mayor riesgo de complicaciones como PP, RPM y, posiblemente, puede conducir a la muerte materna en casos raros. González Romero *et al.* (22), revelaron que la complicación obstétrica más frecuente es el PP como consecuencia de la gravedad del cuadro clínico y la presencia de complicaciones obstétricas asociadas, tales como, RPM, sufrimiento fetal y preeclampsia grave. En julio de

2020, Dubey *et al.* (23) reportaron que los resultados sobre las madres y los neonatos incluyeron cesáreas (modalidad de parto), PP, bajo peso al nacer, eventos adversos en el embarazo y transmisión de COVID-19 a neonatos. También Allotey *et al.* (10), en agosto 2020, encontraron que las embarazadas con COVID-19, son más propensas a dar a luz prematuros y podrían tener un mayor riesgo de muerte materna y de ser ingresadas en la unidad de cuidados intensivos. Sus bebés son más propensos a ser admitidos en la unidad de cuidados neonatales.

Con relación a la transmisión vertical, Akthar *et al.* (11) para julio de 2020, no encontraron evidencia que respaldara la transmisión vertical de la infección por el SARS-CoV-2 al feto. En abril de 2020, Caparros-González (24), a través de una revisión sistemática exploratoria, no identificó una transmisión vertical de madre a hijo, aunque esta información no fue concluyente. Simoes *et al.* (12), en mayo de 2020, describieron que el virus no se detectó en las muestras de hisopado nasofaríngeo del neonato, en la placenta, en el cordón umbilical, en el líquido amniótico, en la leche materna ni en las muestras de hisopado vaginal materno en cualquiera de los artículos analizados. Solo tres artículos notificaron infección neonatal SARS-CoV-2, pero hay un sesgo de que se recogieron muestras positivas de hisopado faríngeo a las 36 horas y los días 2, 4 y 17 de vida. Concluyeron que, hasta esa fecha, no se habían encontrado pruebas convincentes para la transmisión vertical del SRAS-CoV-2. En mayo de 2020, Deprest *et al.* (13) reportaron que la evidencia de transmisión vertical espontánea es mínima y no está confirmada; iguales conclusiones presentan Pettiroso *et al.* (8), Khalil *et al.* (25) y Melo *et al.* (14). Por el contrario, Vivanti *et al.* (15), demostraron la transmisión transplacentaria del SARS-CoV-2 en un recién nacido de una madre infectada en el último trimestre, mediante exhaustivas investigaciones

viroológicas y patológicas. En detalle, el SARS-CoV-2 causa viremia materna, infección placentaria, carga viral muy alta e inflamación placentaria, como se muestra por examen histológico e inmunohistoquímica.

Con relación a las manifestaciones clínicas de la COVID-19 en las gestantes, Pettiroso *et al.* (8), concluyeron, la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo es, a menudo, asintomática y que las tasas de enfermedades graves y críticas se aproximan a las de la población general. González Romero *et al.* (22), en 2020, realizaron un estudio en gestantes infectadas por SARS-CoV-2 en el último trimestre del embarazo, con un cuadro clínico leve en la mayoría de los casos y ciertos casos graves, dependientes de factores de riesgo tales como: obesidad y antecedentes médicos complicados. En julio de 2020, Khalil *et al.* (25) y Chen *et al.* (26) reportaron que la evidencia disponible es tranquilizadora porque sugiere que la morbilidad materna es similar a las mujeres en edad reproductiva. Por su parte, en agosto 2020, Allotey *et al.* (10), encontraron que las mujeres embarazadas con COVID-19 son menos propensas a manifestar síntomas como fiebre, disnea y mialgias, pero son más propensas que las mujeres no embarazadas en edad reproductiva a ser ingresadas en la unidad de cuidados intensivos o a necesitar ventilación invasiva. Recientemente, en enero de 2021, Hernández-Cruz *et al.* (27), describieron que los síntomas de COVID-19 varían ampliamente entre las embarazadas. En la detección universal de SARS-CoV-2, un tercio de la población tuvo un resultado positivo, mientras que los síntomas asociados con una detección positiva fueron dolor de cabeza, disnea y mialgia.

Al evaluar los factores de riesgo de complicaciones en gestantes con COVID-19, Allotey *et al.* (10), en agosto 2020, describieron que las comorbilidades preexistentes, la

etnia no blanca, la hipertensión crónica, la diabetes preexistente, la edad materna avanzada y el alto índice de masa corporal son factores de riesgo de COVID-19 grave durante el embarazo.

En abril de 2020, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), estableció, sobre la base de un limitado número de casos confirmados de COVID-19, que las embarazadas no parecen estar en mayor riesgo de enfermedad grave (6). Posteriormente, en noviembre de 2020, el ACOG, presentó una actualización sobre COVID- 19 y embarazo (9). Los datos disponibles sugieren que las mujeres embarazadas sintomáticas con COVID-19 tienen un mayor riesgo de padecer enfermedad más grave, en comparación con sus pares no embarazadas. Dada la creciente evidencia, el CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) incluye a las gestantes en su categoría de "mayor riesgo" de enfermedad de COVID-19. Aunque el riesgo absoluto de COVID-19 grave es bajo, estos datos indican un mayor riesgo de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), necesidad de ventilación mecánica y soporte ventilatorio y de muerte materna por COVID-19, en comparación con las mujeres sintomáticas no embarazadas. Las embarazadas con comorbilidades como la obesidad y la diabetes gestacional pueden estar en un riesgo aún mayor de enfermedad grave, consistente con la población general con comorbilidades similares. Al igual que la población general, las gestantes hispanas y afroamericanas parecen tener tasas más elevadas de infección y muerte por SARS-CoV-2. Aunque estos datos sugieren un aumento en el riesgo de resultados graves en embarazadas con infección sintomática SARS-CoV-2, el riesgo absoluto sigue siendo sustancialmente menor que el de la infección por H1N1 e influenza durante el embarazo. En su Alerta Epidemiológica sobre COVID-19 durante el embarazo, de agosto de 2020, la Organización Panamericana de la

Salud y la Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS), reportan que estudios y resultados de la vigilancia de COVID-19 publicados recientemente indicaron un mayor riesgo de la gestante de presentar formas graves de COVID-19 y por ende de ser hospitalizadas y admitidas a unidades de cuidados intensivos (28).

En enero de 2021, la OMS publicó su más reciente actualización a la guía de manejo clínico en COVID-19 (29). Con relación a la gestante estableció que todas las embarazadas con antecedentes de contacto con una persona con COVID-19 confirmada sean cuidadosamente monitoreadas teniendo en cuenta la transmisión asintomática de COVID-19. Para las embarazadas con COVID-19 leve se recomienda el aislamiento para contener la transmisión del virus. En caso de enfermedad moderada o grave, se requiere atención en el hospital, ya que existe preocupación por un deterioro rápido que puede justificar apoyo para la morbilidad respiratoria grave. La vía del parto debe individualizarse, basándose en las indicaciones obstétricas y las preferencias de la mujer. Las embarazadas que se hayan recuperado de COVID-19, deben ser alentadas a recibir atención prenatal, posparto o posaborto de rutina, según proceda. El control prenatal debe estar acorde con las fases epidemiológicas de cada país, las pacientes deben clasificarse en tres grupos (embarazos de bajo y alto riesgo y pacientes embarazadas COVID-19 positivas). Se recomienda la lactancia, pero tomando las precauciones para limitar la propagación viral al lactante (30).

A pesar del alto número de estudios publicados sobre COVID-19 en embarazadas, hay insuficientes datos de buena calidad que lleven a conclusiones no sesgadas, con relación a la gravedad de la enfermedad o de las complicaciones específicas de COVID-19 en embarazadas, así como, transmisión vertical y complicaciones perinatal y neonatal (31).

En Venezuela, en agosto de 2020, Carvajal *et al.* (32) revisaron y evaluaron información

disponible sobre las condiciones sanitarias actuales en Venezuela, con relación a la situación de la COVID-19. Afirmaron que la situación particular y los factores asociados a la crisis humanitaria compleja que experimenta el país, pudieran impactar negativamente en el acceso y la calidad de la atención de las embarazadas afectadas por COVID-19 y en la salud del recién nacido.

Bases teóricas

Características del virus

Los coronavirus constituyen una familia de virus ARN, monocatenario y de cadena positiva, envueltos. Desde 1968, se otorga su nombre por la morfología en «corona» observada en la microscopia electrónica, donde las proyecciones de la membrana del virus, conocidas como espículas, le dan la apariencia. Pertenecen a la familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronaviridae*, dentro del orden de los *Nidovirales* (33). La subfamilia se clasifica en cuatro géneros: alfa, beta, gamma y delta, siendo los primeros dos los que infectan al humano (5, 34). El genoma viral tiene aproximadamente de 27 a 32 kilobases y codifica proteínas estructurales y no estructurales; por su importancia, las primeras se describen a continuación:

- Proteína S: se proyecta a través de la envoltura viral y forma las espículas de la corona; es la encargada de mediar la unión del receptor (35)
- Proteína de membrana (M): posee dos extremos, un dominio N-terminal y un extremo C-terminal largo interno
- Proteína de la nucleocápside (N): se asocia con el genoma de ARN para formar la nucleocápside (36)

- Proteína de la envoltura (E): es una proteína que funciona como porina, formando canales iónicos (37) (Anexo 1)

Fisiopatología de la enfermedad

El primer paso de la infección celular por coronavirus es la unión del virión a receptores en la superficie celular. La glicoproteína S de SARS-CoV-2 se une al receptor celular, que es la enzima convertidora de angiotensina 2 (38). La proteasa de serina TM-PRSS2 parece ser una enzima crucial en la activación de S2 para la fusión y entrada de SARS-CoV-2 en el citoplasma, por lo que los agentes inhibidores de TM-PRSS2 son capaces de bloquear la infección y podrían tener aplicación terapéutica (39).

Algunos autores diferencian tres fases en la enfermedad. En la fase I, el virus se replica en la mucosa respiratoria y ocurre la viremia. En la fase II, la infección llega al pulmón; continúan la tos y la fiebre; la neumonía puede ser leve o cursar con signos de gravedad, el enfermo puede entrar en el estado crítico que caracteriza a la fase III: extrema dificultad respiratoria (requiere respiración asistida) y un cuadro de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, de “*Systemic Inflammatory Response Syndrome*”) (40).

Desde el punto de vista fisiopatológico, la embarazada por lo general es joven y el sistema inmune debe adaptarse al aloinjerto que es el embrión, este estado inmune tiene periodos pro- y antiinflamatorios durante las etapas de desarrollo fetal, el balance entre las citoquinas proinflamatorias 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 por COVID-19 podría ser menos grave en esta población (30).

La información disponible sugiere que la infección fue originariamente zoonótica pero la

transmisión actual es de persona-persona por gotas respiratorias después de un contacto cercano con una persona infectada (< 2 metros) por medio de la vía aérea, a través de las gotas de *flügge* que se exhalan al toser, estornudar o hablar y son inhaladas, o depositadas en boca y conjuntivas oculares, o contacto directo con superficies contaminadas por secreciones infectadas (41, 42). Informes recientes indican que el SARS-CoV-2 se puede detectar en la orina y las heces de pacientes confirmados, lo que implica un riesgo de transmisión fecal-oral. El periodo de incubación, en promedio, es de 5 días con una media de 4-7 días que transcurren desde el inicio de los síntomas (42). Según la Fundación Internacional de Medicina Materno Fetal (FIMMF) (30), el periodo de incubación habitual es de 4 a 6 días, pero puede variar entre 2 y 14 días. En resumen, la enfermedad grave se caracteriza por neumonía, linfopenia y síndrome de liberación de citosina (SLC), que activan una respuesta inmune exagerada que genera daño a nivel local y sistémico (42). Algunos procedimientos pueden generar también transmisión por aerosoles (intubación traqueal, ventilación no invasiva o manual, traqueostomía, resucitación cardiopulmonar, broncoscopia, inducción de esputo, aspiración de secreciones respiratorias, aerosolterapia y nebulización, oxigenoterapia de alto flujo). La transmisión también se podría producir a través de heces contaminadas pero la propagación por esta vía es mucho menos relevante (30, 41).

Transmisión vertical

El SARS-CoV-2 podría transmitirse verticalmente de la madre al feto y causar infección clínicamente significativa. Hasta la fecha, el riesgo de contagio intrauterino pareciera ser no significativo y solo ha sido reportado en casos aislados y donde la potencial transmisión horizontal no ha podido ser descartada (12, 13, 15). El riesgo de transmisión vertical parece

bajo (alrededor del 1 %) y poco relevante. La detección del virus en líquido amniótico es excepcional. De los 176 casos publicados de infecciones neonatales por SARS-CoV-2, definidas por PCR nasofaríngea positiva o detección de IgM específica, un 70 % se deben a transmisión ambiental posnatal y, del 30 % de los casos en que la transmisión podría ser vertical, esta solo se ha confirmado en el 10 % de ellos. Si bien se ha aislado SARS-CoV-2 en la placenta, la transmisión vertical del virus parece una eventualidad poco frecuente y limitada a los casos de infección materna grave. La mayoría de casos descritos de infección en recién nacidos provienen de transmisión horizontal. Los estudios existentes no han evidenciado presencia del virus en secreciones vaginales, ni tampoco en la leche materna (41).

Cuadro clínico en la gestante

Se describen diferentes aspectos relacionados con la enfermedad en la madre. En resumen, se presenta: la clasificación de caso para mujeres embarazadas, tienen en cuenta el criterio clínico y el criterio epidemiológico: criterios de caso 1, insuficiencia respiratoria aguda (IRA) grave; criterios caso 2, IRA leve; criterios de caso 3 (muerte) y criterio 4 (asintomáticos). Las fases epidemiológicas deben ser una de las variables más importantes para la toma de decisiones con relación a las medidas de contención, mitigación y erradicación de la infección (30).

Diagnóstico

La detección de ARN de SARS-CoV2 en muestras respiratorias es la técnica de referencia y de elección para el diagnóstico microbiológico de COVID-19. Se toma la muestra de la parte posterior de la faringe y de las fosas nasales y se detecta la presencia del virus (43).

La Fundación Internacional de Medicina Materno Fetal (FIMMF) recomienda para el

diagnóstico el aspirado nasofaríngeo y el hisopado faríngeo y que toda embarazada para el momento del parto debería ser tamizada al ingreso para COVID-19, con pruebas rápidas, por el riesgo de transmisión vertical y el riesgo del personal de salud (30). La técnica más utilizada es PCR (*Polymerase Chain Reaction*, Reacción en cadena de la polimerasa), la cual es una técnica utilizada de manera rutinaria en todos los laboratorios clínicos y que está basada en la amplificación de fragmentos de ADN (44), por lo es necesario que el ARN vírico sea primero convertirlo en ADN por la transcripción inversa, (*RT reverse transcription*) y a partir de eso entonces iniciar la PCR (45). Además, la detección de los anticuerpos generados en el organismo huésped infectado es una de las técnicas más utilizadas a nivel mundial en grandes poblaciones, incluso como pesquisa y está basada en la detección de anticuerpos del tipo IgM e IgG (46).

Las embarazadas son particularmente susceptibles a patógenos respiratorios y neumonía grave, debido a su estado de inmunosupresión fisiológica y a los cambios adaptativos habituales, como elevación del diafragma, aumento del consumo de oxígeno y edema de la mucosa del tracto respiratorio, que reducen sustancialmente la tolerancia a la hipoxia (18, 26). Las manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2 presentan un espectro que va desde la ausencia de síntomas hasta las formas más graves, que requieren cuidados intensivos y tienen una alta mortalidad. Según el informe del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias del 4 de abril de 2020, los síntomas más frecuentes son fiebre (68,7 % de los casos), tos (68,1 %), dolor de garganta (24,1 %), disnea (31 %), escalofríos (27 %), diarrea (14 %) y vómitos (6 %) (47). En las gestantes, la infección por COVID-19 puede ser asintomática hasta en el 75 % de ellas. Cuando aparecen síntomas, la infección se puede clasificar según la gravedad de la sintomatología respiratoria en leve,

moderada y grave. La mayoría de casos sintomáticos durante la gestación presentan una infección leve (85 %). Los síntomas más frecuentes en la gestación son fiebre (40 %) y tos (39 %). Síntomas menos frecuentes son mialgias, disnea, anosmia, expectoración, cefalea y diarrea. Las alteraciones analíticas más comunes incluyen: leucopenia (sobre todo a expensas de linfopenia, presente en un 35 % de gestantes), elevación de proteína C reactiva (presente en 50 % de gestantes), hipertransaminasemia y proteinuria. Según la FIMMF, los síntomas son similares a los de la población general, las gestantes sintomáticas requieren todas las medidas de aislamiento según sus manifestaciones clínicas y su estado hemodinámico (30). Se encuentran valores elevados del dímero D y de la deshidrogena láctica (LDH); en el embarazo, el dímero D se encuentra elevado, pero en esta patología el aumento es significativo, en las mujeres embarazadas la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax es una herramienta fundamental. Aproximadamente un 15 % evolucionan a formas graves. El 4 % de gestantes infectadas puede requerir ingreso en unidad de cuidados intensivos y un 3 % ventilación invasiva. Parece que la gestación se asocia a un mayor riesgo de infección grave con respecto a la población no gestante, especialmente en el tercer trimestre y cuando se asocian los siguientes factores de riesgo: edad materna avanzada, IMC elevado, hipertensión crónica y diabetes pregestacional. Otras comorbilidades a tener en cuenta son: enfermedades cardiopulmonares, renales estadios III-IV, inmunosupresión (trasplantadas, infección por virus de inmunodeficiencia humana, CD4 menor a 350, tratamientos inmunosupresores o tratamiento con corticoides equivalentes a más de 20 mg de prednisona durante más de 2 semanas). La mortalidad en gestantes se sitúa alrededor del 0,1 %. Las formas graves presentan como complicaciones neumonía grave, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), enfermedad tromboembólica, sobreinfección respiratoria bacteriana, alteraciones cardiacas, encefalitis,

sepsis y shock séptico. Se consideran marcadores analíticos de severidad y con valor pronóstico la LDH, ferritina, troponina-I y dímero-D. Las formas graves de COVID-19 pueden presentarse como un cuadro de *preeclampsia-like*, con una presentación clínica y analítica muy similar a una preeclampsia grave. Para el diagnóstico diferencial, la determinación de los factores angiogénicos (ratio sFlt-1/PlGF) puede ser de utilidad (41).

En la fase actual de la pandemia se debe considerar caso de infección cualquier embarazada con un cuadro clínico de infección respiratoria aguda u otros síntomas compatibles. Es fundamental la detección precoz de casos sospechosos de COVID-19 para hacer el diagnóstico en estadio inicial, indicar el aislamiento inmediato y hacer detección de contactos. Debe tenerse en cuenta que las pacientes con infección por COVID-19 pueden presentar un rápido deterioro clínico. La identificación temprana de aquellos casos con manifestaciones graves permite la realización de tratamientos de soporte optimizados de manera inmediata y un ingreso seguro y rápido a la unidad de cuidados intermedios/intensivos (41).

En caso de deterioro materno grave el equipo médico pluridisciplinar (anestesiología, infectología, medicina materno-fetal y neonatología) decidirá la necesidad de finalizar el embarazo para facilitar el esfuerzo asistencial materno. La decisión se tomará en función de la gravedad materna, de los riesgos y de la edad gestacional, pero la prioridad principal siempre será el bienestar materno. El uso de corticoides para maduración pulmonar fetal no está contraindicado pero la indicación debe realizarse de forma consensuada. La vía del parto de elección en una situación clínica materna grave o crítica será la cesárea (41), aunque, como regla general, la decisión debe tomarse según la situación obstétrica (29).

Evolución perinatal

Los datos actuales no sugieren un mayor riesgo de aborto o pérdida gestacional precoz en gestantes con COVID-19. No se han descrito defectos congénitos. La principal complicación perinatal asociada al COVID-19 es la prematuridad, con tasas alrededor del 17 %, principalmente a expensas de prematuridad iatrogénica. En relación a los neonatos de madres con COVID-19, si bien el 25 % ingresa en una unidad neonatal, no se han encontrado diferencias significativas con otros resultados perinatales hasta el momento. En cuanto a la COVID-19 neonatal, un 50 % de los casos presentarán clínica, siendo esta muy similar en cuanto a sintomatología, hallazgos analíticos y por imagen, a la clínica de los adultos y generalmente con resultado favorable (41).

El feto adquiere la capacidad de producir inmunoglobulinas séricas desde el principio de la gestación. La IgG materna, debido a su peso molecular, se transfiere libremente a través de la placenta por lo que el feto y el neonato muestran buenos niveles de anticuerpos IgG circulantes transmitidos desde la madre. La IgM materna no atraviesa la barrera placentaria, por lo que se asume que toda IgM evidenciable en sangre fetal o en cordón umbilical, refleja la respuesta inmunitaria fetal por compromiso infeccioso intrauterino (48).

El perfil de expresión de ARN al utilizar la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor celular es muy bajo en el trofoblasto temprano, por lo que la transmisión de madre a feto del SARS-CoV-2 durante el primer trimestre parece muy poco probable (49). Sin embargo, luce factible que la insuficiencia respiratoria materna grave y la hipoxemia generadas por la infección viral puedan alterar precozmente el flujo placentario uterino y causar aborto espontáneo. En apoyo a esta hipótesis, una reciente publicación realizada por Yan *et al.* (50), que incluyó a 116 gestantes, reportó 12 % de abortos espontáneos en

pacientes con infección temprana, 6 % de partos pretérmino y 6 % de casos con ruptura prematura de membranas ovulares. Adicionalmente, 86 % de los neonatos fueron sometidos a multimuestreo posnatal y todos resultaron negativos para SARS-CoV-2, incluyendo el test en líquido amniótico y sangre de cordón umbilical. Por su parte, Karimi-Zarchi *et al.* (51) concluyeron que la infección durante el embarazo no se asocia con un mayor riesgo de aborto y nacimiento prematuro. Por su parte, Hosier *et al.* (52) han descrito el primer caso de infección placentaria por SARS-CoV-2, determinada mediante análisis molecular e inmunohistoquímico del trofoblasto de una paciente con infección grave, complicada con desprendimiento prematuro de placenta normoinserta. Se demostró la presencia de ARN viral en el corion y cordón umbilical, pero no en tejido cardíaco o pulmonar.

Evaluación de la placenta

La evaluación histológica de la placenta ha reportado un importante infiltrado inflamatorio linfocitario y macrofágico, además de vellositis y depósitos de fibrina. Vivanti *et al.* (15) reportaron un caso de transmisión transplacentaria confirmada por estudio virológico. La RT-PCR resultó positiva en tejido placentario, sangre materna y neonatal. La histología del trofoblasto concluyó vellositis y fibrosis intervellosa y el recién nacido cursó con lesión inflamatoria de sustancia blanca cerebral, similar a la observada en pacientes adultos. La dinámica de la pandemia no ha permitido el seguimiento a largo plazo de los casos de afección materna al inicio de la gestación, ni durante el resto del periodo fetal y neonatal, lo que sería recomendable realizar mediante ultrasonido de detalle, además de una rigurosa vigilancia posnatal.

Objetivos de la investigación

Objetivo general

Evaluar los resultados maternos y perinatales asociados a la COVID-19 durante la gestación, en mujeres que acudieron al servicio de aislamiento del Hospital Central de San Cristóbal, en el periodo agosto 2020- julio 2021.

Objetivos específicos

1. Calcular la frecuencia de COVID-19 en el embarazo
2. Clasificar las pacientes según la evolución clínica de la enfermedad
3. Establecer los factores de riesgo para evolución a COVID-19 grave
4. Describir la evolución materna
5. Relacionar la evolución clínica de la COVID-19, con la presencia de patologías propias y/o asociadas al embarazo
6. Establecer la vía de resolución obstétrica, según la gravedad de la COVID-19
7. Describir los resultados perinatales

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

Diseño de la investigación

La investigación, es un estudio de carácter retrospectivo o *ex post facto*, observacional, descriptivo, transversal y el diseño es documental.

Naturaleza de la investigación

Es una investigación no experimental, puesto que fue un estudio que se realizó sin la manipulación deliberada de variables y en el que solo se observaron los fenómenos en su ambiente natural para analizarlos. Fue de tipo correlacional, ya que se buscó establecer la relación entre la evolución de la COVID-19 y los factores de riesgo para enfermedad grave, así como con la presencia de patologías propias o asociadas a la gestación. En lo que respecta a la modalidad, la investigación fue de campo, en vista que los datos se recabaron en forma directa de la realidad, mediante el trabajo del investigador; sin intermediación de ninguna naturaleza.

Población y muestra

La población estará conformada por todas las gestantes que acudan al Servicio de Aislamiento del Hospital Central de San Cristóbal, entre agosto 2020 y julio 2021. Entre ellas, se seleccionará una muestra, no probabilística, conformada por un mínimo de 30 gestantes cumplan con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

1. Diagnóstico clínico sospechado o confirmado de COVID-19 con serología y/o PCR-TR positiva para SARS CoV-2 o hallazgos clínicos compatibles con la enfermedad

Criterios de exclusión

1. Historias clínicas no disponibles

Variables de la investigación

- Variable Independiente:
- Variable Dependiente:
- Variable interviniente:

Procedimiento para recabar información

Previa aprobación del Consejo Directivo del Postgrado de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes, y del Comité de Bioética del hospital, se seleccionarán las pacientes según los criterios descritos. Posteriormente, se acudirá al Departamento de Archivo e Historias Médicas a fin de solicitar las historias de las pacientes seleccionadas para su revisión en la búsqueda de la información que permita cumplir con los objetivos del estudio. Los datos se registrarán en una Ficha de Registro (anexo 1) diseñada para este fin.

Se calcularon frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas; además se calcularon mínimos, máximos, promedios, desviaciones estándar y coeficientes de variación de Pearson para las variables continuas.

Se realizaron gráficos de sectores, de columnas simples y de columnas comparativas apiladas para representar los respectivos resultados, según se consideró conveniente.

Se establecieron las comparaciones entre los grupos usando el contraste de independencia chi cuadrado de Pearson. Se consideró significativo un resultado asociado a una $p < 0,05$.

Lista de materiales

1. Historia clínica
2. Hojas blancas
3. Bolígrafos
4. Laptop

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO IV

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Según información proporcionada por el Departamento de Registros Médicos del hospital, entre agosto de 2020 y julio de 2021, ingresaron al hospital 6000 pacientes (500 por mes). En ese periodo, en el Servicio de Aislamiento se registró el ingreso de 30 gestantes con diagnóstico de COVID-19, con lo cual se obtuvo una frecuencia de 0,5 casos de COVID-19 por cada 200 gestantes (1 caso cada 200 gestantes ingresadas). Las 30 pacientes fueron incluidas en el estudio, todas ingresaron con diagnóstico de sospecha según las manifestaciones clínicas y el contacto epidemiológico y a las 30 se les confirmó el diagnóstico mediante una PCR-RT

www.bdigital.ula.ve

Tabla 1

Distribución de pacientes según la clasificación de la enfermedad por evolución clínica

| Clasificación | Pacientes | Porcentaje |
|---------------|-----------|------------|
| Leve | 16 | 53,3 |
| Moderada | 5 | 16,7 |
| Grave | 9 | 30,0 |

Se puede observar que 16 pacientes (53,3 %) presentaron enfermedad leve, 5 (16,7 %) fueron diagnosticadas como moderadas y 9 (30 %), como grave.

Las manifestaciones clínicas de las pacientes, con relación a la COVID-19 se representaron en la tabla 2.

Tabla 2

Distribución de pacientes según las manifestaciones clínicas de la COVID-19

| Manifestaciones clínicas | n | % |
|--------------------------|----|-------|
| Tos | 30 | 100,0 |
| Dificultad respiratoria | 30 | 100,0 |
| Cefalea | 29 | 96,7 |
| Fiebre | 27 | 90,0 |
| Anosmia | 5 | 16,7 |
| Ageusia | 4 | 13,3 |
| Diarrea | 4 | 13,3 |

Se observa que las 30 pacientes (100 %) presentaron tos, dificultad respiratoria, 29 (96,7 %) tuvieron cefalea y 27 (90,0 %) tuvieron fiebre. Con relación a la saturación de oxígeno, 4 pacientes (13,3 %) tuvieron entre 70 % y 79 % y los 26 restantes (86,7 %), tuvieron la saturación de oxígeno en 90 % o más.

A continuación, en la tabla 3, se presenta la distribución de pacientes según los valores de las pruebas de laboratorio.

Tabla 3

Distribución según las pruebas de laboratorio

| Pruebas de laboratorio | n | % |
|--------------------------------------|----|-------|
| Ferritina | | |
| > 200 | 30 | 100,0 |
| Leucocitos (x mm³) | | |
| < 10 000 | 17 | 56,7 |
| ≥ 10 000 | 13 | 43,3 |
| Linfocitos (%) | | |
| 10 – 11 | 13 | 43,3 |
| 12 – 13 | 5 | 16,7 |
| 14 – 15 | 3 | 10,0 |
| 16 – 17 | 1 | 3,3 |
| 18 – 19 | 8 | 26,7 |
| Dímero D | | |
| < 300 ng/mL | 20 | 66,7 |
| ≥ 300 ng/mL | 10 | 33,3 |
| LDH | | |
| 60-160 | 3 | 10,0 |
| > 160 | 27 | 90,0 |

Las 30 pacientes tuvieron ferritina elevada, por encima de 200 ng/dl, 17 (56,7 %) tuvieron leucocitosis, 21 (70 %) tuvieron linfocitos entre 10 % y 15 %. El dímero D estuvo elevado en 10 pacientes (33,3 %) y la LDH en 27 (90 %).

En la tabla 4 se realizó la distribución de pacientes según los factores de riesgo descritos para evolución grave.

Tabla 4

Distribución de pacientes según factores de riesgo para evolución grave

| Factor de riesgo | Evolución grave | | Evolución no grave | | p |
|-------------------------------|-----------------|-------|--------------------|-------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Edad materna (años) | | | | | 0,961 |
| < 25 | 1 | 11,1 | 3 | 14,3 | |
| 25 - 34 | 6 | 66,7 | 14 | 66,7 | |
| 35 y más | 2 | 22,2 | 4 | 19,0 | |
| Edad gestacional | | | | | 0,589 |
| Primer trimestre | 0 | 0,0 | 1 | 4,8 | |
| Segundo trimestre | 3 | 33,3 | 4 | 19,0 | |
| Tercer trimestre | 6 | 66,7 | 16 | 76,2 | |
| Índice de masa corporal | | | | | 0,238 |
| Normal | 1 | 11,1 | 1 | 4,8 | |
| Sobrepeso | 5 | 55,6 | 6 | 28,6 | |
| Obesidad | 3 | 33,3 | 14 | 66,7 | |
| Etnia | | | | | ---- |
| Mestiza | 9 | 100,0 | 21 | 100,0 | |
| Comorbilidades | | | | | 1,000 |
| Si | 6 | 66,7 | 13 | 61,9 | |
| No | 3 | 33,3 | 8 | 38,1 | |
| Anemia | | | | | 0,576 |
| Si | 6 | 66,7 | 10 | 47,6 | |
| No | 3 | 33,3 | 11 | 52,4 | |
| Hipertensión arterial crónica | | | | | 0,873 |
| Si | 0 | 0,0 | 2 | 9,5 | |
| No | 9 | 100,0 | 19 | 90,5 | |
| Diabetes mellitus | | | | | 0,873 |
| Si | 0 | 0,0 | 2 | 9,5 | |
| No | 9 | 100,0 | 19 | 90,5 | |

Se puede observar que predominaron las pacientes de 25 a 34 años en ambos grupos, entre las que tuvieron evolución grave fueron 6 pacientes (66,7 %) y entre las que tuvieron evolución leve o moderada fueron 14 (66,7 %). Una paciente diagnosticada en el primer trimestre presentó evolución leve, igualmente, 4 en el segundo trimestre (28,6 %) y 16 en el tercer trimestre (76,2 %). Entre las que tuvieron evolución grave, 3 (33,3 %) estaban en el segundo trimestre y 6 en el tercero (66,7 %).

No hubo asociación estadística entre la evolución grave de la enfermedad y la edad materna ($p=0,961$), la edad gestacional ($p=0,589$), el índice de masa corporal ($p=0,238$) ni la presencia de comorbilidades ($p=1,000$); tampoco se encontró asociación cuando se evaluaron las distintas comorbilidades: anemia ($p=0,576$), hipertensión arterial crónica ($p=0,873$), ni diabetes mellitus ($p=0,873$), es decir, ninguna de estas variables se comportó como factor de riesgo para evolución grave.

En las tablas 5 y 6 se presenta la distribución según la evolución del embarazo y según la evolución de la enfermedad.

Tabla 5

Distribución de pacientes según la evolución del embarazo

| Evolución del embarazo | Pacientes | Porcentaje |
|-------------------------------------|-----------|------------|
| Sin complicaciones | 3 | 10,0 |
| Con complicaciones | 27 | 90,0 |
| Parto pretérmino | 12 | 40,0 |
| Oligohidramnios | 11 | 36,7 |
| Muerte materna | 6 | 20,0 |
| Amenaza de parto pretérmino | 6 | 20,0 |
| Óbito fetal | 2 | 6,7 |
| Ruptura prematura de membranas | 2 | 6,7 |
| Crecimiento fetal restringido | 2 | 6,7 |
| Trastorno hipertensivo del embarazo | 2 | 6,7 |
| Aborto | 1 | 3,3 |
| Placenta previa | 1 | 3,3 |

Solo tres embarazos (10 %) evolucionaron sin complicaciones. Entre los 27 restantes (90 %) se presentaron las siguientes complicaciones: 12 (40,0 %) parto pretérmino, 11 (36,7 %) oligohidramnios y 6 amenazas de parto pretérmino (20 %). Las otras complicaciones se presentan en la tabla. Destacan 6 muertes maternas (20,0 %) y 2 óbitos fetales (6,7 %).

Tabla 6

Distribución de pacientes según la evolución de la COVID-19

| Evolución de la covid-19 | Pacientes | Porcentaje |
|--------------------------|-----------|------------|
| Satisfactoria | 16 | 53,3 |
| Insatisfactoria | 14 | 46,7 |
| Ingreso a terapia | | |
| Si | 12 | 40,0 |
| No | 18 | 60,0 |
| Apoyo ventilatorio | | |
| Si | 9 | 30,0 |
| No | 21 | 70,0 |
| Condiciones de egreso | | |
| Buenas | 21 | 70,0 |
| Con secuelas | 3 | 10,0 |
| Muerte materna | 6 | 20,0 |

En 16 casos (53,3 %), la evolución de la enfermedad fue satisfactoria, es decir, no hubo complicaciones. En 14 (46,7 %) hubo complicaciones, por lo que fueron catalogadas como evolución insatisfactoria. Todas las pacientes fueron hospitalizadas, 12 (40 %) fueron ingresadas a la unidad de terapia intensiva y 9 (30,0 %) de ellas requirieron apoyo ventilatorio. La duración media de la hospitalización fue de $7,63 \pm 6,45$ días, con extremos de 2 y 30 días. La permanencia en la unidad de terapia intensiva tuvo una media de $10,08 \pm 8,62$ con un mínimo de 2 y máximo de 30 días. Así mismo, el apoyo ventilatorio fue necesario en $8,50 \pm 7,62$ días con extremos de 2 y 20 días. Al momento del egreso, 21

mujeres (70 %) egresaron en buenas condiciones, 3 (10,0 %) egresaron con secuelas y, como ya se señaló, hubo 6 muertes maternas (20,0 %) como consecuencia de la enfermedad.

Se evaluó la relación entre la evolución clínica de la COVID-19 y la presencia de patologías propias y asociadas al embarazo y se presentan en las tablas 7 y 8.

Tabla 7

Distribución según la relación entre evolución de la COVID-19 y la presencia de patologías propias del embarazo

| Patologías propias del embarazo | Evolución satisfactoria | | Evolución no satisfactoria | | p |
|---------------------------------------|-------------------------|------|----------------------------|-------|-------|
| | n=16 | | n=14 | | |
| | n | % | n | % | |
| Primer trimestre | | | | | 1,000 |
| Aborto | 1 | 6,3 | 0 | 0,0 | |
| Ninguna | 15 | 93,8 | 14 | 100,0 | |
| Segundo trimestre | | | | | 0,112 |
| Parto pretérmino | 0 | 0,0 | 4 | 28,6 | |
| Oligohidramnios | 7 | 43,8 | 4 | 28,6 | |
| Placenta previa | 1 | 6,3 | 0 | 0,0 | |
| Ninguna | 8 | 50,0 | 6 | 42,9 | |
| Tercer trimestre | | | | | 0,319 |
| Parto pretérmino | 3 | 18,8 | 5 | 35,7 | |
| Trastornos hipertensivos del embarazo | 2 | 12,5 | 0 | 0,0 | |
| Oligohidramnios | 7 | 43,8 | 4 | 28,6 | |
| Placenta previa | 1 | 6,3 | 0 | 0,0 | |
| Ninguna | 3 | 18,8 | 5 | 35,7 | |

En el primer trimestre, entre las que tuvieron evolución satisfactoria de la enfermedad, solo hubo un caso de aborto (6,3 %). Las otras 15 pacientes con evolución satisfactoria y las 14 con evolución no satisfactoria, no presentaron patologías propias del embarazo en el primer trimestre ($p=1,000$). En el segundo trimestre, entre las 16 pacientes con evolución satisfactoria hubo 7 casos de oligohidramnios (43,8 %) y un caso de placenta previa (6,3 % cada uno). Entre las 14 pacientes con evolución no satisfactoria también hubo 4 casos de oligohidramnios (28,6 %), 4 de parto pretérmino (28,6 %) ($p=0,112$). En el tercer trimestre, se añaden 2 casos de trastornos hipertensivos del embarazo (12,5 %) en el grupo de evolución satisfactoria ($p=0,319$) y 5 partos pretérmino (35,7 %), así mismo, hubo 3 partos pretérmino en el grupo con evolución no satisfactoria (18,8 %). No hubo patologías propias durante el parto ni en el puerperio.

www.bdigital.ula.ve

Tabla 8

Distribución según la relación entre evolución de la covid-19 y la presencia de patologías asociadas al embarazo

| Patologías propias del embarazo | Evolución satisfactoria n=16 | | Evolución no satisfactoria n=14 | | p |
|---------------------------------|---------------------------------|------|------------------------------------|-------|-------|
| | n | % | n | % | |
| | Cardiovascular | | | | |
| Si | 2 | 12,5 | 0 | 0,0 | |
| No | 14 | 87,5 | 14 | 100,0 | |
| Endocrinológica | | | | | 1,000 |
| Diabetes pregestacional | 1 | 6,3 | 1 | 7,1 | |
| Ninguna | 15 | 93,8 | 13 | 92,9 | |
| Hematológicas | | | | | 0,272 |
| Anemias | 6 | 37,5 | 9 | 64,3 | |
| Ninguna | 10 | 62,5 | 5 | 35,7 | |
| Infecciosas | | | | | 0,192 |
| Vaginosis bacteriana | 3 | 18,8 | 0 | 0,0 | |
| ITU | 2 | 12,5 | 2 | 14,3 | |
| Sepsis | 0 | 0,0 | 1 | 7,1 | |
| Toxoplasma | 0 | 0,0 | 2 | 14,3 | |
| Ninguna | 11 | 68,8 | 9 | 64,3 | |
| Otras | | | | | 1,000 |
| Hipoalbuminemia | 1 | 6,3 | 1 | 7,1 | |
| Sin patología | 15 | 93,8 | 13 | 92,9 | |

Con relación a las patologías asociadas a la gestación, en el grupo que tuvo evolución satisfactoria de la COVID-19 destacan 2 patologías cardiovasculares (12,5 %), 1 diabetes

pregestacional (6,3 %), 6 casos de anemia (37,5 %) y 5 infecciones: 3 vaginosis bacteriana (18,8 %) y 2 infecciones del tracto urinario (12,5 %). En el grupo de las que tuvieron evolución no satisfactoria, se diagnosticó una diabetes gestacional (7,1 %), 9 casos de anemia (64,3 %) y 5 infecciones: 2 infecciones del trato urinario (14,3 %), 2 toxoplasmosis (14,3 %) y una sepsis (7,1 %). No hubo relación entre la evolución de la enfermedad COVID-19 y la presencia de patologías asociadas al embarazo.

En la tabla 9 se describe la vía de resolución obstétrica según la evolución de la enfermedad.

Tabla 9

Distribución de la vía de resolución obstétrica según la evolución de la covid-19

| Evolución de la covid-19 | Parto vaginal | | Cesárea | | Aborto | | p |
|------------------------------|---------------|------|---------|------|--------|-------|-------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Evolución general | | | | | | | 0,000 |
| Satisfactoria | 2 | 66,7 | 13 | 50,0 | 1 | 100,0 | |
| Insatisfactoria | 1 | 33,3 | 13 | 50,0 | 0 | 0,0 | |
| Ingreso a UCI | | | | | | | 0,000 |
| Si | 1 | 33,3 | 11 | 42,3 | 0 | 0,0 | |
| No | 2 | 66,7 | 15 | 57,7 | 1 | 100,0 | |
| Apoyo ventilatorio | | | | | | | 0,000 |
| Si | 1 | 33,3 | 9 | 34,6 | 0 | 0,0 | |
| No | 2 | 66,7 | 17 | 65,4 | 1 | 100,0 | |
| Condiciones de egreso | | | | | | | 0,001 |
| Buenas | 2 | 66,7 | 18 | 69,2 | 1 | 100,0 | |
| Con secuelas | 0 | 0,0 | 3 | 11,5 | 0 | 0,0 | |
| Muerte materna | 1 | 33,3 | 5 | 19,2 | 0 | 0,0 | |

En general, hubo 3 partos, 26 cesáreas y un legrado. Dos pacientes con parto vaginal (66,7 %) presentaron evolución satisfactoria y 1 (33,3 %) presentó evolución insatisfactoria, entre las pacientes a quienes se les practicó cesárea 13 (50 %) tuvieron evolución satisfactoria y las otras 13 (50 %) no satisfactoria. La paciente con el aborto tuvo evolución satisfactoria ($p=0,000$). Una paciente con parto vaginal requirió ingreso a terapia y apoyo ventilatorio (33,3 %); la media de permanencia en terapia y de apoyo ventilatorio fue de 2 ± 0 días. Entre las de cesárea, 11 (42,3 %) ingresaron a terapia y 9 necesitaron apoyo ventilatorio ($p=0,000$); la media de ingreso a terapia fue de $10,8 \pm 8,6$ días y de apoyo ventilatorio, $9,2 \pm 7,7$ días. En cuanto a las condiciones de egreso, 2 pacientes con parto vaginal egresaron en buenas condiciones (66,7 %) y la paciente restante falleció (33,3 %). En el grupo de las pacientes a quienes se les practicó cesárea, 18 egresaron en buenas condiciones (69,2 %), 3 con secuelas (11,5 %) y hubo 5 fallecidas (19,2 %) ($p=0,001$).

Finalmente, en la tabla 10 se puede observar la evolución perinatal.

Tabla 10

Distribución de pacientes según el resultado perinatal

| Evolución del embarazo | Pacientes | Porcentaje |
|--------------------------------|-----------|------------|
| Apgar al minuto 1* | | |
| 3-4 | 2 | 7,4 |
| 5-6 | 6 | 22,2 |
| 7-8 | 19 | 70,4 |
| Apgar al minuto 5* | | |
| 3-4 | 2 | 7,4 |
| 5-6 | 3 | 11,1 |
| 7-8 | 10 | 37,0 |
| 9 | 12 | 44,4 |
| Peso** | | |
| Adecuado para edad gestacional | 20 | 69,0 |
| Bajo para edad gestacional | 9 | 31,0 |
| Talla** | | |
| Adecuado para edad gestacional | 24 | 82,8 |
| Bajo para edad gestacional | 5 | 17,2 |
| Edad gestacional*** | | |
| Aborto | 1 | 3,3 |
| Pretérmino | 12 | 40,0 |
| A término | 17 | 56,7 |
| Hospitalización* | | |
| Si | 10 | 37,0 |
| No | 17 | 63,0 |
| Días de hospitalización**** | | |
| 1-4 | 7 | 70,0 |
| 5-9 | 1 | 10,0 |
| 10 o más | 2 | 20,0 |
| Diagnóstico del pediatra** | | |
| Pequeño para la EG | 9 | 31,0 |
| Adecuado para la EG | 20 | 69,0 |
| Ingreso a UCIN** | | |
| Si | 10 | 34,5 |
| No | 19 | 65,5 |
| Condiciones de egreso*** | | |
| Buenas | 21 | 70,0 |
| Con secuelas | 1 | 3,3 |
| Muertes neonatales | 5 | 16,7 |
| Óbitos fetales | 2 | 6,7 |
| Aborto | 1 | 3,3 |

* 27 pacientes, se excluyen abortos y óbitos fetales; ** 29 pacientes, se excluyen abortos;

*** 30 pacientes, no se excluye ningún paciente; **** 10 pacientes

Entre los 27 recién nacidos (RN) (se excluyeron el aborto y los dos óbitos fetales), 19 (70,4 %) presentaron una puntuación de Apgar al minuto entre 7 y 8 y 22 RN (81,4 %) tuvieron un Apgar a los 5 minutos entre 7 y 9 puntos. Considerando los 29 casos, 20 tuvieron un peso adecuado para la edad gestacional y 24 tuvieron una talla adecuada para la edad gestacional. La media de peso fue $2323,5 \pm 802,6$ gramos, con extremos de 700 y 3400 gramos. La media de talla fue $44,14 \pm 8,07$ cm, con una talla mínima de 23 y máxima de 51 cm. El aborto ocurrió en el primer trimestre, hubo 12 RN prematuros (40 %) y 17 a término (63 %). Se hospitalizaron 10 RN (37 %) y 7 (70 %) de ellos solo necesitaron entre 1 y 4 días de hospitalización. Los 10 RN hospitalizados requirieron ingreso a la unidad de terapia intensiva neonatal por una media de $5,5 \pm 5,43$ días. Al egreso, 21 estaban en buenas condiciones (70 %), 1 con secuelas (3,3 %), todos con PCR-RT negativa para SARS-CoV-2. Se contabilizaron 5 muertes neonatales (16,7 %) y 2 óbitos fetales (6,7 %), además del aborto descrito.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

Esta investigación se realiza con la finalidad de evaluar la evolución materna y perinatal asociada a la COVID-19, ya que el 13 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la reconoció como pandemia (3 - 5) y como era de esperar, a medida que aumentó el número de casos infectados, aparecieron más casos de COVID-19 en embarazadas. Sin embargo, en el país hay pocos reportes de la enfermedad, asociada a la gestación, que evalúen la evolución materna y perinatal. En abril de 2020, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), reportó que las embarazadas no parecen estar en mayor riesgo de enfermedad grave (6). Sin embargo, a medida que se presentan más casos, van surgiendo informes contradictorios que hacen imperativo evaluar los casos autóctonos para identificar la real evolución materna y perinatal en la población.

La prevalencia registrada en el periodo fue de 0,5 %, es decir, 1 de cada 200 gestantes ingresó en el periodo de estudio con el diagnóstico de COVID-19. Estas cifras, si bien no son muy elevadas, obligan a estar alertas ante la presencia de síntomas y a descartar el diagnóstico ante la menor sospecha. En el presente estudio se incluyó un total de 30 pacientes que acudieron y estuvieron hospitalizadas en el área del aislamiento del Hospital Central de San Cristóbal, todas las pacientes del estudio fueron diagnosticadas mediante la PCR-RT, además todas manifestaron contacto epidemiológico y diferentes manifestaciones clínicas.

Cabe destacar que la técnica más utilizadas para el diagnóstico es PCR (*polymerase chain reaction*, reacción en cadena de la polimerasa), la cual es una técnica utilizada de manera rutinaria en todos los laboratorios clínicos y que está basada en la amplificación de

fragmentos de ADN (44), por lo es necesario que el ARN vírico sea primero convertirlo en ADN por la transcripción inversa, (*RT reverse transcription*) y, a partir de eso, se inicia la PCR (45). Según Pérez-Wulff *et al.* (53), la prueba de ácido nucleico es el método preferido para diagnosticar la infección por SARS-CoV-2. Las muestras son preprocesadas y el virus se lisa para extraer ácidos nucleicos. Los tres genes específicos de SARS-CoV-2, el brazo de lectura libre (ORF1a/b), la proteína de la nucleocápside (N) y los genes de la proteína de envoltura (E), son amplificados por reacción en cadena de polimerasa cuantitativa en tiempo real (RT-PCR) y detectados según la intensidad de su fluorescencia. Para pacientes con sospecha de infección se debe realizar fluorescencia en tiempo real (RT-PCR) para detectar el ácido nucleico positivo del SARS-CoV-2 y se ha sugerido obtener las muestras a través de frotis nasofaríngeo, esputo, hisopado de garganta y secreciones del tracto respiratorio inferior. La muestra obtenida por frotis nasofaríngeo para detección de SARS-CoV-2 representa la opción más recomendable. Ya que este es el método de laboratorio por excelencia para confirmar el diagnóstico, fue utilizado en todas las gestantes que ingresaron y tenían síntomas y/o contacto epidemiológico, de manera que todos los casos sospechados fueron confirmados. Se debe tener en cuenta que los casos sospechosos o sospechados se refieren a toda embarazada con síntomas respiratorios (rinorrea, estornudos, tos seca) y/o fiebre, malestar general o fatiga, diarrea (en algunas ocasiones) en quien debe considerarse el diagnóstico de COVID-19 hasta no demostrar lo contrario, además el nexo epidemiológico y los antecedentes de viajes ayudan, pero en la transmisión comunitaria son irrelevantes. Los casos confirmados se refieren a tres situaciones específicas; a) embarazada con prueba positiva mediante reacción en cadena de polimerasa por transcriptasa reversa en tiempo real (PCR-TR), o pruebas rápidas; b) Síntomas más hallazgos radiológicos; c) Síntomas respiratorios y nexo epidemiológico

(Clasificación de caso confirmado de Wuhan) (54).

Entre las manifestaciones clínicas, se observó que la tos y la dificultad respiratoria se encontraron en todas las pacientes estudiadas y la cefalea y la fiebre estuvieron presentes en el 90 % de la muestra o más. Se ha descrito que las gestantes sintomáticas refieren clínica compatible con la que presenta la población general, la mayoría cursa con síntomas leves (80 %). En orden de frecuencia, la sintomatología asociada a las infecciones leves es la siguiente: fiebre (90 %), tos seca (76 %), mialgias (44 %), tos con expectoración (28 %), cefalea (8 %) y diarrea (3 %) (16, 53, 55) reportaron, en 2020 que las manifestaciones más frecuentes en los pacientes con COVID-19 son: fiebre, reportada en más de 90 % de los casos, otros síntomas incluyen tos seca, fatiga o debilidad, cefalea, disnea y diarrea en algunos casos. Los resultados de esta serie se correlacionan bien con los reportados por estos autores.

Se consideran marcadores analíticos de gravedad y con valor pronóstico la LDH, ferritina, troponina-I y dímero-D. Las 30 pacientes tuvieron ferritina elevada, por encima de 200 ng/dl, 27 tuvieron elevación de la LDH (90 %), 21 (70 %) tuvieron linfocitos entre 10 % y 15 % y 17 (56,7 %) tuvieron leucocitosis. El dímero D estuvo elevado en 10 pacientes (33,3 %). La LDH, proteína C reactiva, ferritina y dímero D elevados, linfopenia, plaquetas < 150 000) y anormalidad en la función renal se consideran datos de laboratorio de mal pronóstico, sin embargo, hay que tener en cuenta que el dímero D en las embarazadas aumenta en cada trimestre (54).

Se puede observar que cerca de la mitad de las pacientes (53,3 %) presentaron enfermedad leve, un pequeño porcentaje (16,7 %) fueron diagnosticadas como moderadas y 30 %, como grave. Los datos disponibles sugieren que las mujeres embarazadas sintomáticas con

COVID-19 tienen un mayor riesgo de padecer enfermedad más grave, en comparación con sus pares no embarazadas, porque la patogenia de estas infecciones se ve afectada por los cambios fisiológicos del embarazo, tales como la actividad reducida de las células asesinas naturales (*natural killer*), los macrófagos inflamatorios y las células T. Además, los factores mecánicos y bioquímicos afectan el intercambio de gases y la función pulmonar durante el embarazo; la capacidad residual funcional y el volumen residual disminuyen en el embarazo especialmente en el tercer trimestre; estos cambios implican mayor vulnerabilidad a tener enfermedad del tracto respiratorio más grave, sobre todo las últimas semanas del embarazo. En epidemias y pandemias de influenza las embarazadas han mostrado enfermedad grave, evolución adversa del embarazo y muerte materna (55). Dada la creciente evidencia, el CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) incluye a las gestantes en su categoría de "mayor riesgo" de enfermedad de COVID-19. Aunque el riesgo absoluto de COVID-19 grave es bajo, estos datos indican un mayor riesgo de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), necesidad de ventilación mecánica y soporte ventilatorio y de muerte materna por COVID-19, en comparación con las mujeres sintomáticas no embarazadas (9).

Se han descrito como factores de riesgo en COVID-19, la enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus (DM), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)/enfermedad pulmonar, hipertensión arterial (HTA), insuficiencia renal crónica (IRC), cáncer, inmunosupresión, incluyendo infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en etapa de SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), asma, embolismo pulmonar previo, preeclampsia, eclampsia o alguna patología que requiera consulta por alto riesgo obstétrico (ARO) (54). También se han estudiado los factores de riesgo de complicaciones

y destacan las comorbilidades preexistentes, la etnia no blanca, la hipertensión crónica, la diabetes preexistente, la edad materna avanzada y el alto índice de masa corporal (10, 22). Al evaluar los factores de riesgo en este grupo de pacientes, no se encontró relación entre los mismos y la evolución de la COVID-19. No hubo asociación estadística entre la evolución grave de la enfermedad y la edad materna, la edad gestacional, el índice de masa corporal, ni la presencia de comorbilidades, habiéndose evaluado anemia, hipertensión arterial crónica y diabetes mellitus, es decir, ninguna de estas variables se comportó como factor de riesgo para evolución grave.

En este grupo, el embarazo presentó complicaciones en el 90 % de las pacientes. Las más frecuentes fueron parto pretérmino y oligohidramnios, incluyendo una elevada frecuencia de amenaza de parto pretérmino que, afortunadamente, pudo ser revertida en la mayoría de los casos. Se ha descrito que hay evidencias de que la infección cursa con evolución adversa del embarazo, tales como aborto, parto prematuro y muerte materna. Se cree que los partos prematuros están relacionados con la oxigenación fetal deficiente, que experimenta el 80 % de esas gestantes durante su segundo y tercer trimestre (55). Otros autores han reportado la elevada frecuencia de parto pretérmino entre las gestantes con COVID-19 (10, 11, 21 - 23). En esta serie hubo 12 casos, lo que representó una frecuencia de 40 %, bastante más elevada que la tasa general para la población obstétrica que se encuentra alrededor de 12,6 % (56).

Con relación a la enfermedad COVID-19, esta evolucionó en forma satisfactoria en 53,3 % de las pacientes, es decir, que cerca de la mitad de las gestantes tuvieron una evolución no satisfactoria de su enfermedad, dada por la necesidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (40 %), en su mayoría para recibir apoyo ventilatorio (30 %). Las

complicaciones maternas pueden incluir la neumonía y el deterioro progresivo que, en caso de presentarse, se deben clasificar según el q-SOFA para determinar su necesidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos y necesidad de ventilación invasiva mecánica con manejo multidisciplinario (53). Habiéndose cumplido el protocolo establecido, el 70 % de las pacientes egresó en buenas condiciones generales, aunque, desafortunadamente, un porcentaje de casi 10,0 % egresó con secuelas y 6 gestantes fallecieron, para una letalidad de la enfermedad de 20,0 %. Allotey *et al.* (10), reportaron que las gestantes son menos propensas a manifestar síntomas como fiebre, disnea y mialgias, pero son más propensas que las no embarazadas en edad reproductiva a ser ingresadas en la unidad de cuidados intensivos o a necesitar ventilación invasiva. La OPS/OMS también reportó que existe un mayor riesgo de la gestante de presentar formas graves de COVID-19 y por ende de ser hospitalizadas y admitidas a unidades de cuidados intensivos (28).

En este grupo de pacientes no se encontró asociación entre la evolución de la COVID-19 y la presencia de patologías propias del embarazo. En el primer trimestre hubo un caso de aborto en una paciente con cuadro leve de COVID-19, en el segundo y el tercer trimestre lo más llamativo fue la presencia de oligohidramnios, que se presentó por igual entre casos complicados y no complicados. Los partos pretérminos se presentaron 4 en el segundo trimestre y 8 en el tercero; 3 de ellos se asociaron a evolución satisfactoria de la enfermedad y 9 a evolución no satisfactoria. Como se señaló previamente, se ha relacionado la COVID-19 con evolución adversa del embarazo, pero no se ha establecido con certeza si la presencia de patologías propias del embarazo se asocia a evolución más grave de la enfermedad.

Así mismo, se investigó si existía relación entre la evolución de la COVID-19 y la

presencia de patologías asociadas a la gestación, esto es, comorbilidades. Tal relación no fue observada en forma general, ni cuando se evaluó cada patología en forma independiente. Como se describió al discutir sobre los factores de riesgo para evolución adversa de la enfermedad, las comorbilidades preexistentes parecen estar asociadas a evolución grave (10, 22), aunque en esta serie no se pudo demostrar.

La tasa de cesárea fue de 86,7 % (10 % de partos vaginales y 3,3 % de legrados por aborto). La Organización Mundial para la Salud (OMS) ha establecido recomendaciones internacionales acerca de la tasa de cesárea óptima, que no debe sobrepasar el 15 %, para que los países se guíen y puedan fijar sus metas de salud materna a largo plazo (57). La intervención por cesárea, cuando está justificada, es eficaz para prevenir la morbimortalidad materna y perinatal, sin embargo, la OMS informó que desde el siglo anterior, los especialistas en la salud materna y fetal a nivel mundial han determinado que una tasa ideal de cesárea no debe exceder entre el 10 % y 15 % y que no están demostrados los beneficios de la cesárea en pacientes donde este procedimiento es innecesario (57).

Es evidente que la tasa de cesáreas en el mundo se ha incrementado y en varios países de América Latina se encuentran porcentajes elevados de cesáreas. Chile, Paraguay, Uruguay, Colombia, Ecuador y Venezuela tienen tasas entre el 25,1 % y el 35 %, rebasando los límites recomendados por los consensos científicos internacionales (57). La tasa de 86,7 % resulta muy elevada, aun considerando que se trata de pacientes con una enfermedad como la COVID-19. Según recomendaciones de la Sociedad Venezolana de Obstetricia y Ginecología (SOGV) (53), la decisión de la vía de finalización dependerá de la condición del embarazo y del feto (indicación obstétrica) y debe tomarse en cuenta la edad gestacional. La resolución por cesárea, se recomienda solo en pacientes que tengan una

indicación obstétrica previa o que presenten alguna emergencia. El acto quirúrgico debe evitarse a menos que sea estrictamente necesario y se debe tomar en cuenta todas las medidas de prevención posibles (53, 54). Otros autores han señalado que la vía del parto de elección en una situación clínica materna grave o crítica será la cesárea (41), aunque, como regla general, la decisión debe tomarse según la situación obstétrica (29). A pesar de esto, Dubey *et al.* (23) reportaron que los resultados sobre las madres y los neonatos incluyeron, entre otros, un aumento de cesáreas como modalidad de parto. Entre las 26 pacientes a quienes se les practicó cesárea, la mitad tenían evolución satisfactoria de la enfermedad, es decir, casos leves o moderados y la otra mitad tenían casos graves. Valdría la pena revisar las indicaciones de la cesárea en esos casos, a manera de reflexión. Aunque la comunidad médica, en general, y los ginecoobstetras, en forma específica, han aprendido mucho sobre la COVID-19 en el transcurso de los últimos 18 meses, sigue tratándose de una enfermedad nueva, en gran parte todavía desconocida; tal vez esto, aunado a la preocupación por la evolución de la madre y al elevado riesgo de contagio durante la atención del parto vaginal, explique la frecuencia elevada de culminación de la gestación por vía alta.

Al evaluar la evolución perinatal, se encontró que 21 recién nacidos evolucionaron en forma satisfactoria; eso representó el 70 % de los casos totales. Las puntuaciones del Apgar al minuto y a los 5 minutos y los pesos y tallas al nacer se correlacionan bien con esa evolución. Como se ha venido señalando, hubo 12 prematuros (40 %) y 10 RN ameritaron ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales. La tasa de mortalidad perinatal fue de 23,3 % (2 óbitos fetales y 5 muertes neonatales). Dávila-Aliaga *et al.* (21), señaló una frecuencia de muerte perinatal de 2,6 %. Allotey *et al.* (10), encontraron que los RN de madres con COVID-19 son más propensos a ser admitidos en la unidad de cuidados

neonatales. Es muy probable que la asociación de la enfermedad con la prematuridad explique estos hallazgos, toda vez que la tasa de prematuridad en este estudio fue del 40 %.

Una de las preocupaciones con relación a la embarazada con COVID-19 tiene que ver con el riesgo de transmisión de la enfermedad al recién nacido. Mucho se ha dicho sobre la transmisión vertical, aspecto que se ha ido modificando con el tiempo. En la literatura se encuentran estudios no concluyentes (24), otros que reportan un riesgo mínimo (8, 13, 14, 25) y otros que demuestran la transmisión vertical (15). La SOGV ha señalado que la transmisión vertical es incierta, no se ha demostrado evidencia de la misma, incluso en estudios publicados de recién nacidos de madres infectadas no se demostró presencia del virus en muestras de líquido amniótico, placenta o sangre de cordón, y ha recomendado que a todos los recién nacidos se les debe tomar la muestra para descartar infección viral en el periodo neonatal inmediato (53). Carvajal *et al.* (54) también describe la necesidad de realizar la prueba de PCR-TR para SARS-CoV-2 en los neonatos asintomáticos, en las primeras 24 horas de nacido, y si presenta síntomas, tomarla inmediatamente. En esta serie, los 10 recién nacidos tuvieron su prueba de PCR-RT negativa para SARS-CoV-2 y 12 positivos.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

La COVID-19 se asocia a evolución materna y perinatal adversa. La frecuencia de la enfermedad en el Hospital Central de San Cristóbal, entre agosto 2020 y julio 2021 fue de 0,5 %. La enfermedad fue leve en 53 % de los casos, moderada en 16,7 % y grave en 30 %. No se encontraron factores de riesgo para evolución grave de la COVID-19. Hubo complicaciones obstétricas en 90 % de las pacientes y la frecuencia de muerte materna fue de 20,0 %. La evolución de la COVID-19 no se asoció a la presencia de patologías propias ni asociadas a la gestación. La tasa de cesárea fue de 86,7 %. La evolución perinatal fue satisfactoria en 21 pacientes. La frecuencia de muerte perinatal fue de 23,3 %.

Recomendaciones

Dado que 1 de cada 200 gestantes que ingresan a la institución, tiene diagnóstico de COVID-19, es necesario incorporar nuevos protocolos para la evaluación y pesquisa de la enfermedad, así como la detección de sus factores de riesgo, incluyendo la realización de la PCR-RT de rutina a todas las embarazadas, como método más objetivo que el examen clínico, para el diagnóstico. Además, aprovechar la ventana de oportunidad que brinda el control prenatal para educar a las gestantes sobre prevención, incluyendo medidas de bioseguridad y vacunación.

En vista de la elevada frecuencia de complicaciones obstétricas y perinatales, entre ellas, la prematuridad, insistir en el manejo multidisciplinario de las gestantes, entre el servicio de medicina materno-fetal, neonatología, medicina interna e infectología.

Se sugiere revisar las razones que justifican la elevada tasa de cesáreas.

Incorporar a la COVID-19 como una de las principales causas de muerte materna y perinatal.

Mantener la investigación continua con relación a la enfermedad, ya que es una enfermedad nueva con un gran impacto negativo sobre la evolución materna y perinatal.

www.bdigital.ula.ve

REFERENCIAS

1. Federación Latinoamericana de Asociaciones de Medicina Perinatal (FLAMP), Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FLASOG). COVID-19. 1era Edición. Guayaquil: Editorial Ecuasalud. 2020.
2. Acuña D, Arias L, Collazo N, Cuevas G, Estrella M, Tapia D, *et al.* Infección por COVID-19 en Ginecología y Obstetricia. 1era Edición. Pérez M, Hernández M, editores. Ciudad de México: Edición y Farmacia, SA de CV; 2020.
3. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395(10224):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007145; PMCID: PMC7159086.
4. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ciudad: Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19); 2020 [actualizado 05 de marzo de 2020; consultado 15 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus2019>
5. Calvo C, García López-Hortelano M, de Carlos Vicente JC, Vázquez Martínez JL; Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría para el brote de infección por Coronavirus. [Recommendations on the clinical management of the COVID-19 infection by the «new coronavirus» SARS-CoV2. Spanish Paediatric Association working group]. *An Pediatr (Barc).* 2020; 92(4):241.e1-241.e11. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2020.02.001. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32173188; PMCID: PMC7118614.
6. American College of Obstetrician and Gynecología; Society for Maternal Fetal Medicine [Internet]. New York: Evaluación y manejo ambulatorio para las gestantes con sospecha o confirmación del nuevo coronavirus (COVID-19); 2020 [actualizado 30 de abril 2020; consultado 18 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v66n2/2304-5132-rgo-66-02-00016.pdf>
7. Vigil-De Gracia P, Luo C. Coronavirus infection (SARS-CoV-2) in pregnant women: Systematic review. *Authorea.* 2020. <https://doi.org/10.22541/au.158592515.56139684>
8. Pettiroso E, Giles M, Cole S, Rees M. COVID-19 and pregnancy: A review of clinical characteristics, obstetric outcomes and vertical transmission. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2020; 60(5):640-659. doi: 10.1111/ajo.13204. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32779193; PMCID: PMC7436616.
9. American College of Obstetrician and Gynecología [Internet]. New York: Novel Coronavirus 2019 (COVID-19); 2020 [actualizado 14 de diciembre de 2020; consultado 12 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/03/novel-coronavirus-2019>
10. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, *et al.* Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020; 370:m3320. doi: 10.1136/bmj.m3320. PMID: 32873575; PMCID: PMC7459193.
11. Akhtar H, Patel C, Abuelgasim E, Harky A. COVID-19 (SARS-CoV-2) Infection in

- Pregnancy: A Systematic Review. *Gynecol Obstet Invest.* 2020; 85(4):295-306. doi: 10.1159/000509290. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32728006; PMCID: PMC7490507.Simoes
12. Simões E Silva AC, Leal CRV. Is SARS-CoV-2 Vertically Transmitted? *Front Pediatr.* 2020; 8:276. doi: 10.3389/fped.2020.00276. PMID: 32574285; PMCID: PMC7243472.
 13. Deprest J, Choolani M, Chervenak F, Farmer D, Lagrou K, Lopriore E, *et al.* Fetal Diagnosis and Therapy during the COVID-19 Pandemic: Guidance on Behalf of the International Fetal Medicine and Surgery Society. *Fetal Diagn Ther.* 2020; 47(9):689-698. doi: 10.1159/000508254. Epub 2020 May 6. PMID: 32375144; PMCID: PMC7251580.
 14. Melo GC, Araújo KCGM. COVID-19 infection in pregnant women, preterm delivery, birth weight, and vertical transmission: a systematic review and meta-analysis. *Cad Saude Publica.* 2020; 36(7):e00087320. doi: 10.1590/0102-311x00087320. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32696830.
 15. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, *et al.* Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020; 11(1):3572. doi: 10.1038/s41467-020-17436-6. PMID: 32665677; PMCID: PMC7360599.
 16. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, Choolani M, *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 222(6):521-531. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32217113; PMCID: PMC7270569.
 17. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, *et al.* Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020; 2(2):100107. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32292902; PMCID: PMC7104131.
 18. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet.* 2020 Jan 30; PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.
 19. Castejón O, Canache L, Lara A, Veroes J. Infection by coronavirus in the placental villi. *Rev Electron Biomed [Internet].* 2019 [consultado noviembre de 2020]; 3: [aprox. 4 páginas]. Disponible en: <https://biomed.uninet.edu/2019/n3/castejon.html>
 20. Wenling Y, Junchao Q, Xiao Z, Ouyang S. Pregnancy and COVID-19: management and challenges. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2020; 62:e62. doi: 10.1590/s1678-9946202062062. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32876296; PMCID: PMC7458076.
 21. Dávila-Aliaga C, Espínola-Sánchez M, Mendoza-Ibáñez E, Guevara-Ríos E, Torres-Marcos E, Hinojosa-Pérez R, *et al.* [Perinatal outcomes and serological results in neonates of pregnant women seropositive to SARS-CoV-2: A cross-sectional descriptive study]. *Medwave.* 2020; 20(11):e8084. Spanish. doi: 10.5867/medwave.2020.11.8084. PMID: 33382393. Cabrero Pérez

22. González Romero D, Ocampo Pérez J, González Bautista L, Santana-Cabrera L. Pregnancy and perinatal outcome of a woman with COVID-19 infection. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2020; 220(8):533–534. doi: 10.1016/j.rceng.2020.04.005. Epub 2020 Jun 22. PMID: PMC7306739.
23. 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. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020; 252:490-501. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.07.034. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32795828; PMID: PMC7373687.
24. Caparros-González RA. [Maternal and neonatal consequences of coronavirus COVID-19 infection during pregnancy: a scoping review]. *Rev Esp Salud Pública*. 2020; 94:e202004033. Spanish. PMID: 32382001.
25. Khalil A, Kalafat E, Benlioglu C, O'Brien P, Morris E, Draycott T, *et al*. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. *EClinicalMedicine*. 2020; 25:100446. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100446. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32838230; PMID: PMC7334039.
26. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, *et al*. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020; 395(10226):809-815. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3. Epub 2020 Feb 12.
27. Hernández-Cruz RG, Sánchez-Cobo D, Acevedo-Gallegos S, Helguera-Repetto AC, Rodríguez-Bosch MR, Ramírez-Santes VH, *et al*. Clinical characteristics and risk factors for SARS-CoV-2 infection in pregnant women attending a third level reference center in Mexico City. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021; 26:1-5. doi: 10.1080/14767058.2021.1902500. Epub ahead of print. PMID: 33771080.
28. OPS/OMS [Internet]. Washington DC: Alerta Epidemiológica: COVID-19 durante el embarazo- 13 de agosto de 2020 [consultado 20 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-covid-19-durante-embarazo-13-agosto-2020>
29. World Health Organization [Internet]. Ginebra: COVID-19 clinical management: living guidance, 2021 [actualizado 25 de enero de 2021; consultado febrero de 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338882>
30. Herrera M, Arenas J, Rebolledo M, Barón J, de León J, Yomayuzo N, *et al*. Guía de la FIMMF para la embarazada con infección por coronavirus [Internet]. Bogotá: Fundación Internacional de Medicina Materno Fetal; 2020 [actualizado abril 2020; consultado noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.flasog.org/static/COVID-19/FIMMF.pdf>
31. 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; 56(1):15-27. doi: 10.1002/uog.22088. PMID: 32430957; PMID: PMC7276742.

32. Carvajal A, Azpúrua H, Romero M, Márquez D, Tami A, Finali P, *et al.* COVID-19 y embarazo: perspectivas para Venezuela. *Rev Panam Enf Inf* [Internet] 2019 [consultado noviembre de 2020]; 2(2):49-53. Disponible en: <https://revistas.utp.edu.co/index.php/panamericana/article/view/24430>
33. Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Br Med J.* 1965; 1(5448):1467-1470. doi: 10.1136/bmj.1.5448.1467. PMID: 14288084; PMCID: PMC2166670.
34. Qiang XL, Xu P, Fang G, Liu WB, Kou Z. Using the spike protein feature to predict infection risk and monitor the evolutionary dynamic of coronavirus. *Infect Dis Poverty.* 2020; 9(1):33. doi: 10.1186/s40249-020-00649-8. PMID: 32209118; PMCID: PMC7093988.
35. Enjuanes L, Smerdou C, Castilla J, Antón IM, Torres JM, Sola I, Golvano J, Sánchez JM, Pintado B. Development of protection against coronavirus induced diseases. A review. *Adv Exp Med Biol.* 1995; 380:197-211. doi: 10.1007/978-1-4615-1899-0_34. PMID: 8830481.
36. Masters PS, Kuo L, Ye R, Hurst KR, Koetzner CA, Hsue B. Genetic and molecular biological analysis of protein-protein interactions in coronavirus assembly. *Adv Exp Med Biol.* 2006; 581:163-173. doi: 10.1007/978-0-387-33012-9_29. PMID: 17037525; PMCID: PMC7123481.
37. Siu YL, Teoh KT, Lo J, Chan CM, Kien F, Escriou N, *et al.* The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. *J Virol.* 2008; 82(22):11318-11330. doi: 10.1128/JVI.01052-08. Epub 2008 Aug 27. PMID: 18753196; PMCID: PMC2573274.
38. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, Zhang Q, Shi X, Wang Q, Zhang L, Wang X. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature.* 2020; 581(7807):215-220. doi: 10.1038/s41586-020-2180-5. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32225176.
39. 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; 181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651; PMCID: PMC7102627.
40. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1):727-732. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199. PMID: 32196410; PMCID: PMC7170333.
41. López M, Goncé A, Meler E, Hernández S, Cobo T, Guirado L, *et al.* Protocolo: coronavirus (COVID-19) y gestación [Internet]. Barcelona: Centro de Medicina Fetal y Neonatal de Barcelona y Clínic Hospital Universitario de Barcelona; [actualizado 8 de marzo de 2021; consultado 20 de marzo de 2021]
42. 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. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0. PMID: 32169119; PMCID: PMC7068984.
43. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, *et al.* Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(5):565-574. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32213337; PMCID: PMC7158907.
 44. World Health Organization [Internet]. Ginebra: Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report – 73; 2020 [consultado noviembre 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331686>
 45. Zhang XY, Huang HJ, Zhuang DL, Nasser MI, Yang MH, Zhu P, Zhao MY. Biological, clinical and epidemiological features of COVID-19, SARS and MERS and AutoDock simulation of ACE2. *Infect Dis Poverty.* 2020; 9(1):99. doi: 10.1186/s40249-020-00691-6. PMID: 32690096; PMCID: PMC7369569.
 46. Biggs HM, Harris JB, Breakwell L, Dahlgren FS, Abedi GR, Szablewski CM, *et al.*; CDC Field Surveyor Team. Estimated Community Seroprevalence of SARS-CoV-2 Antibodies - Two Georgia Counties, April 28-May 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(29):965-970. doi: 10.15585/mmwr.mm6929e2. PMID: 32701941; PMCID: PMC7377817.
 47. Ministerio de Sanidad. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Enfermedad por coronavirus, CO-VID-19. Actualización 4 abril 2020. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200404_ITCoronavirus.pdf (acceso 13/04/2020)
 48. Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 Infection Be Acquired In Utero?: More Definitive Evidence Is Needed. *JAMA.* 2020; 323(18):1788-1789. doi: 10.1001/jama.2020.4868. PMID: 32215579.
 49. Zheng Qing-Liang, Duan Tao, Jin Li-Ping. Single-cell RNA expression profiling of ACE2 and AXL in the human maternal fetal interface: *Rep Dev Med.* 2020; 41:7-10. doi:10.4103/2096-2924.278679
 50. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, *et al.* Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223(1):111.e1-111.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.014. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32335053; PMCID: PMC7177142.
 51. Karimi-Zarchi M, Neamatzadeh H, Dastgheib SA, Abbasi H, Mirjalili SR, Behforouz A, *et al.* Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. *Fetal Pediatr Pathol.* 2020; 39(3):246-250. doi: 10.1080/15513815.2020.1747120. Epub 2020 Apr 2. PMID: 32238084; PMCID: PMC7157948.
 52. Hosier H, Farhadian SF, Morotti RA, Deshmukh U, Lu-Culligan A, Campbell KH, *et al.* SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest.* 2020; 130(9):4947-4953. doi: 10.1172/JCI139569. PMID: 32573498; PMCID: PMC7456249.

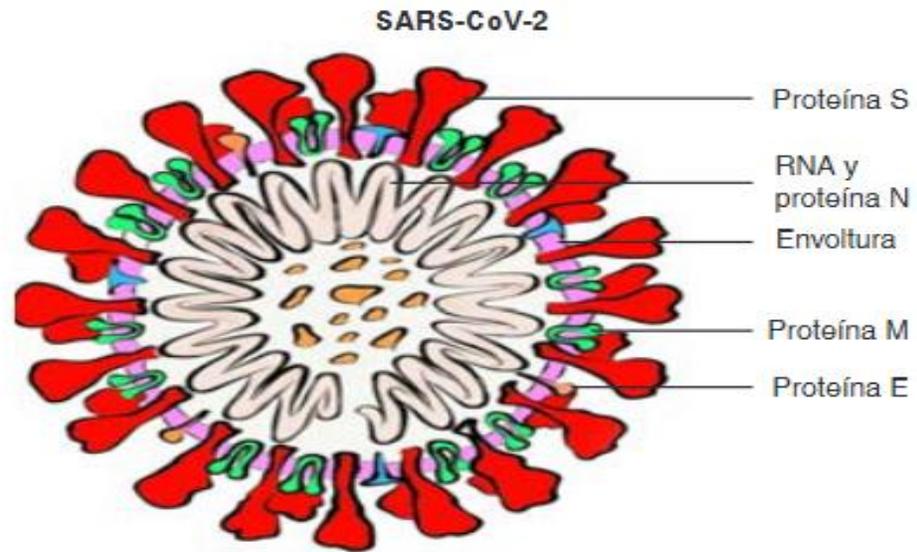
53. Pérez Wulf JA, Márquez D, Lugo C, Veroes J, Cortés R, Di Muro J, *et al.* Embarazada y Covid-19. Guía provisional. Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2020 [consultado 28 de julio de 2021]; 80(Sup 1):S3-S29. Disponible en: <http://www.sogvzla.org.ve/sogvzla20186/cms/svcobtenerpdfrevista.php?id=0000000098&tipo=normal&fila=3>
54. Carvajal A, Romero M; Red COVID y Gestación. Manual de bolsillo para el tratamiento de las embarazadas propuesto por la “Red Covid-19 y Gestación”. *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2020 [consultado 28 de julio de 2021]; 80(Sup 1):S45-S49. Disponible en: <http://www.sogvzla.org.ve/sogvzla20186/cms/svcobtenerpdfrevista.php?id=0000000098&tipo=normal&fila=6>
55. Carvajal A. Márquez D. Nuevo Coronavirus (Sars-Cov-2) y embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2020 [consultado 28 de julio de 2021]; 80(1):53-63. Disponible en: <http://www.sogvzla.org.ve/sogvzla20186/cms/svcobtenerpdfrevista.php?id=0000000097&tipo=normal&fila=9>
56. Parto prematuro. En: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Williams Obstetricia*. 23^a edición. México DF: Mc Graw Hill; 2011. Pp 804-831.
57. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: Declaración de la OMS sobre tasas de cesárea. Resumen ejecutivo; abril 2015 [consultado diciembre 2016]. Disponible en: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/cs-statement/es/

ANEXO A

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| Año | Lapso 2021 | | | | | | | |
|--|---------------|---------|-------|-------|------|-------|-------|--------|
| Contenido | Enero | Febrero | Marzo | Abril | Mayo | Junio | Julio | Agosto |
| Búsqueda de información | | | | | | | | |
| Elaboración de protocolo del Trabajo Especial de Grado | | | | | | | | |
| Recolección de información | | | | | | | | |
| Transcripción de datos | | | | | | | | |
| Análisis estadístico de la información | | | | | | | | |
| Elaboración del Informe Final | | | | | | | | |
| Presentación de los resultados del estudio | | | | | | | | |

ANEXO B



www.bdigital.ula.ve
Figura 1. Biología del SARS-CoV-2

ANEXO C

FICHA DE REGISTRO DE DATOS

IDENTIFICACIÓN

Paciente _____ Fecha ____/____/____

Número de cédula _____ Teléfono _____

Edad _____ FUR _____ EG _____ Gestas _____ P _____ C _____ A _____ E _____

DATOS DE LA ENFERMEDAD COVID-19

Manifestaciones clínicas:

| | | | |
|-----------------------|------------------|------------------|----------------|
| Fiebre | Tos | Dif respirat | Ageusia |
| Anosmia | Diarrea | Cefalea | Otros |
| Contacto epidemiol | Edad gestacional | Saturación de O2 | Ferritina |
| Leucocitosis | Linfopenia | Dímero D | LDH |
| PCR-RT | TAC | Rx tórax | |
| Condiciones de egreso | Buenas | Con secuelas | Muerte materna |

Clasificación:

| | | | |
|-------------------|--------------------|----------------|-----------------|
| Asintomática | Leve | Moderada | Grave |
| Terapia intensiva | Apoyo ventilatorio | Complicaciones | Hospitalización |
| Días | Días | | Días |

FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD GRAVE

| | | | | |
|------|-------------|-----|-------|----------------|
| Edad | Edad gestac | IMC | Etnia | Comorbilidades |
| | | | | |

EVOLUCIÓN MATERNA

Sin complicaciones Con complicaciones

¿Cuáles? _____

RPM PP CFR Oligohidramnios Óbito fetal

PATOLOGÍAS PROPIAS DEL EMBARAZO

| Primer trimestre | Segundo trimestre | Tercer trimestre | Puerperio |
|------------------|-------------------|------------------|-----------|
| | | | |
| | | | |

PATOLOGÍAS ASOCIADAS AL EMBARAZO

| Cardiovascular | Endocrinológica | Hematológica | Neurológica |
|----------------|-----------------|--------------|-------------|
| | | | |
| Infeciosa | Otra | | |
| | | | |

RESOLUCIÓN OBSTÉTRICA

| Vía del parto | Evolución | Patología del alumbramiento |
|--|-----------------|-----------------------------|
| Vaginal Cesárea | Satisfactoria | |
| Indicación | Insatisfactoria | |
| www.bdigital.ula.ve | | |

RESULTADOS PERINATALES

| Apgar | Peso | Talla | Edad gestacional |
|-------------------------|--------------------------|----------------|------------------|
| Días de hospitalización | Diagnóstico del pediatra | Ingreso a UTIN | |
| Condiciones de egreso | Buenas | Con secuelas | Muerte perinatal |