

INSTITUTO TECNOLÓGICO Y DE ESTUDIOS SUPERIORES DE MONTERREY
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD



**TECNOLOGICO
DE MONTERREY®**

**“RELACIÓN ENTRE CARGA VIRAL, IGG Y SINTOMATOLOGÍA EN
PACIENTES OBSTÉTRICAS CON INFECCIÓN DOCUMENTADA POR
SARS-COV-2”**

Presentada por:

DRA. CAROLINA VALDEZ ALATORRE

Para obtener el grado de

“ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA”

Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Secretaría de Salud del Estado de Nuevo León

Monterrey, N.L. a 29 de Octubre del año 2021

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud – Secretaría de Salud del Estado de
Nuevo León

Los miembros del comité aquí citados certificamos que hemos leído la Tesis presentada por la Dra. Carolina Valdez Alatorre y consideramos que es adecuada en alcance y calidad como un requisito parcial para obtener el grado de Especialista en Ginecología y Obstetricia.

Dr. Gerardo Israel Magallanes Garza
Tecnológico de Monterrey
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Director de Tesis

Dra. María Elizabeth Fraustro Ávila
Tecnológico de Monterrey
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Director del Programa
Co-Director de Tesis

Dr. Antonio Dávila Rivas
Tecnológico de Monterrey
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Sinodal

Dr. Carlos Villegas Cruz
Tecnológico de Monterrey
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Sinodal

Dedicatoria

Dedicada a mi Padre, mi mayor ejemplo, mi protección, mi fuerza, que con los años me ha llenado el alma de amor con una sola frase “Que nunca se te olvide”. A mi Madre, mi inspiración, mi mayor apoyo, que me ha acompañado y alentado en cada paso de mi vida a ser yo misma y a cumplir todo lo que me proponga. A mi hermana, mi compañera de sueños y aventuras, que siempre me inspira a vivir una vida llena de magia y alegría. A mi hermano, mi crecimiento constante, que me reta todos los días a ver el mundo de una perspectiva diferente a la mía. Y a mis abuelos, que siempre orgullosos y felices por mis logros, nunca dudaron de mi capacidad de llegar a la meta.

Agradecimientos

Al concluir esta etapa de mi carrera profesional quiero agradecer de corazón a quienes estuvieron siempre a mi lado en este largo proceso y con su respaldo lo hicieron posible. Al ITESM, particularmente a la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, por abrirme las puertas para formarme profesionalmente. A mis maestros, excelentes Doctores, por todas sus enseñanzas a lo largo de estos 4 años, en especial al Doctor Gerardo Magallanes, por su ayuda, confianza y motivación para la elaboración de esta tesis, me siento muy afortunada de haber coincidido con alguien como él, con ese entusiasmo, paciencia y dedicación para la enseñanza. A mis “Pishitas”, mis amigas del alma, por su apoyo incondicional, su cariño y sobre todo por recibirme siempre como si no hubiera pasado el tiempo. Finalmente, a mis compañeros y futuros colegas, con quienes formé lazos de amistad entrañables, gracias por entre risas, estudio y desvelos, aligerar el camino.

Glosario

COVID-19: Coronavirus 2019

SARS-CoV-2: Síndrome Respiratorio Severo Agudo por Coronavirus 2

SARS: Síndrome Respiratorio Agudo

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real

IgG: Inmunoglobulina G

IgM: Inmunoglobulina M

Lin: Linfocitos

Eo: Eosinófilos

Leu: Leucocitos

Neu: Neutrófilos

TGO: Aspartato aminotransferasa

TGP: Aspartato alinotransferasa

UCIA: Unidad de cuidados intensivos

Th: Linfocito T-auxiliar

IL: Interleucina

IFN- γ : Interferón- γ

TGF- β : Factor de crecimiento transformador β

BNP: Péptido natriurético

DHL: Deshidrogenasa láctica

TAC: Tomografía computarizada

APP: Antecedentes personales patológicos

Tabla de contenido

Resumen	8
Capítulo 1- Planteamiento del problema	9
Capítulo 2- Marco teórico	17
Capítulo 3- Metodología	36
Capítulo 4- Resultados	50
Capítulo 5- Análisis y discusión de resultados	63
Capítulo 6- Conclusiones	73
Referencias bibliográficas	74
Curriculum Vitae	84

Índice de tablas

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de la población.....	50
Tabla 2. Características obstétricas de la población.....	51
Tabla 3. Complicaciones obstétricas presentadas en la población.....	52
Tabla 4. Características de laboratorio de la población.....	53
Tabla 5. Características de la severidad de la enfermedad.....	54
Tabla 6. Asociación entre medias de IgG materna con síntomas y complicaciones de las pacientes obstétricas.....	60
Tabla 7. Asociación entre medias de carga viral materna con síntomas y complicaciones de las pacientes obstétricas.....	61

Índice de figuras

Figura 1. Temporalidad de Positividad IgG Materna.....	56
Figura 2. Temporalidad de Positividad IgG Fetal.....	57
Figura 3. Diagrama de dispersión entre el puntaje de síntomas y la carga viral detectada.....	58
Figura 4. Diagrama de dispersión entre el puntaje de síntomas y la cantidad de IgG materna detectada.....	59

Resumen

Antecedentes y objetivo: Se ha reportado que con una mayor carga viral de SARS-CoV-2 existe un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad severa. Se desconoce si este fenómeno también se observa en pacientes embarazadas. El objetivo del presente estudio es determinar la correlación entre la carga viral y la severidad de la enfermedad COVID-19 en pacientes embarazadas.

Materiales y métodos: Se incluyeron un total de 92 pacientes embarazadas de manera consecutiva de dos centros de salud de la red TecSalud que resultaron positivas en la prueba PCR contra SARS-CoV-2. Se analizó la carga viral y la cuenta de IgG contra SARS-CoV-2 así como características clínicas, de laboratorio y desenlaces de salud incluyendo los obstétricos.

Resultados: No se encontraron diferencias significativas en los niveles de carga viral e IgG al comparar la población con síntomas de la que no tenía síntomas analizando cada síntoma por separado. Se encontró que el 61.2% de la población evaluada para positividad de IgG contra SARS-CoV-2 resultó positiva. Se encontró una correlación positiva débil entre la cantidad de IgG y el número de síntomas. El mismo caso fue en las complicaciones de salud. Se encontró una mayor cantidad de IgG en aquellas pacientes con alteración de tórax.

Conclusiones: Existe una correlación positiva entre la cantidad de IgG y la severidad de la enfermedad. Estos hallazgos sugieren que las pacientes con mayores cantidades de IgG pudieran ser tratadas con mayor atención para evitar complicaciones obstétricas.

1. Capítulo 1 – Planteamiento del problema

1.1. Antecedentes

La infección por Coronavirus 2019 (COVID-19) surgió en Diciembre 2019 en Wuhan, China. El agente causal denominado como Síndrome Respiratorio Severo Agudo por Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) fue identificado en Enero de 2020 y se declaró como una pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 11 de Marzo de 2020.⁵ Desde entonces se ha convertido en una gran amenaza para la salud mundial, para la cual existen pocas opciones terapéuticas.⁶ Actualmente, al mes de Septiembre 2021, existen 230,418,451 casos confirmados con más de 4,724,876 muertes relacionadas y 5,874,934,542 vacunas aplicadas.⁶

El COVID-19 es un beta coronavirus compuesto por un ácido ribonucleico (ARN) de una sola cadena, que pertenece a la familia *Coronaviridae* y al orden *Nidovirales*, que puede afectar desde humanos hasta otros mamíferos, generando múltiples síndromes clínicos que van desde un resfriado común hasta trastornos más graves como el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) o incluso la muerte.⁷

Una de las principales diferencias con otros coronavirus es que presenta una afinidad característica por el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2, el cual se localiza principalmente en los neumocitos tipo 2 del pulmón, sin embargo, la amplia

distribución de este receptor puede generar afectación cardiovascular, renal, gastrointestinal, hepática, ocular y del Sistema nervioso central (SNC).⁸

El virus se transmite principalmente por contacto con secreciones de la vía respiratoria, siendo la transmisión por gotas respiratorias y aerosoles la vía principal.⁸ Tiene un periodo de incubación reportado de 6.4 días con un rango que va de 2.1-11.1 días, es por eso que se recomienda un periodo de vigilancia de 14 días posterior al contacto.⁸

Aproximadamente 80 % de las infecciones por COVID 19 son leves o asintomáticas, 15 % son severas requiriendo el uso de oxígeno suplementario y 5 % se presentan de manera crítica requiriendo ventilación mecánica.⁶

Actualmente el estándar de oro para el diagnóstico de la enfermedad es mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), en una muestra del tracto respiratorio superior, esto debido a que se considera una prueba sencilla y específica, además de contar con una adecuada sensibilidad, igualmente en esta misma muestra es posible analizar la carga viral para SARS-CoV-2.¹⁰⁻¹¹ Las pruebas serológicas también pueden ayudar al diagnóstico temprano de la enfermedad ya que la especificidad y sensibilidad diagnóstica de los anticuerpos IgM SARS-CoV-2 se reporta en 77.3% y 100%, y de IgG en 83% y 95% respectivamente.³

La respuesta inmune humoral es necesaria para la eliminación viral mediante anticuerpos específicos que neutralizan la entrada de los viriones a las células no infectadas, opsonizan al virus para la inactivación por parte de las proteínas del complemento o para la eliminación por los macrófagos, e inactivan los viriones activando la cascada del complemento. Además de la eliminación viral es necesaria la respuesta de anticuerpos para la protección contra una reinfección; en relación a esto, se ha observado que las cargas virales elevadas son capaces de inducir una activación inmediata de células B extrafoliculares que conlleva a la producción intensa y temprana de anticuerpos.¹⁶

La respuesta de anticuerpos IgG SARS-CoV-2 en pacientes con infección por COVID-19 es muy similar a otras infecciones virales.¹² Posterior a la infección por SARS-CoV-1 los pacientes solían desarrollar anticuerpos IgG SARS-CoV-1 a partir de los 14 días de sintomatología, los cuales persistían por un largo tiempo.² Se cree que en la infección por SARS-CoV-2 la proteína Spike y la proteína de la nucleocápside juegan un papel central en el desarrollo de estos anticuerpos. Puede ser que debido a las diferencias entre la región que se une al receptor de la proteína Spike y los residuos aminoácidos involucrados en la interacción con el receptor ACE2, no se produzcan anticuerpos de larga duración en pacientes con infección por COVID-19, sin embargo aún se necesitan más estudios.²

Se piensa que el riesgo de mortalidad es el mismo entre pacientes con infección confirmada por COVID-19 que desarrollan o no anticuerpos IgG SARS-CoV-2- lo que indica que la ausencia de anticuerpos IgG puede no afectar en el desarrollo de una

enfermedad crítica o un peor pronóstico clínico y pueden incluso no estar relacionados en la respuesta inmune a corto plazo.²

La prevalencia de IgG SARS-CoV-2 en pacientes internados con infección confirmada por COVID-19 está reportada en un 89%.² Se cree que posterior a la enfermedad la producción de anticuerpos de larga duración contra el virus es improbable.² Liu et al reportaron que más del 10% con infección confirmada por COVID-19 no presentaba niveles detectables de IgG SARS-CoV-2 después de los 21 días de inicio de la sintomatología, se cree que estos anticuerpos se perdieron posterior a la resolución de la enfermedad.²

Por último, se ha descrito que existe una mayor severidad de la enfermedad COVID-19 en pacientes con carga viral alta. Por ejemplo, un estudio previo realizado en *Massachusetts*, demostró que aquellos pacientes con carga viral detectable de SARS-CoV-2 en el plasma se asociaron con peores síntomas respiratorios, cuentas linfocitarias menores y marcadores de inflamación aumentados incluyendo IL-6 y proteína C reactiva.¹⁸ De igual manera en una revisión sistemática, Shenoy concluyó que mayores cargas virales se asocian con mayores niveles de TNF-alfa, IFN-gama, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 y proteína C reactiva, contribuyendo así a una respuesta híper-inflamatoria y a una enfermedad severa.¹⁹ En cuanto a las pacientes obstétricas, existe información acerca de la frecuencia de la transmisión materno fetal,^{20,21} sin embargo no existe información correlacionando la carga viral con la severidad de la infección por SARS-CoV-2.

1.1.Planteamiento del problema

La presentación clínica del cuadro infeccioso por COVID-19 abarca signos y síntomas que pueden enmascarse debido a cambios propios del embarazo, por lo cual se decidió por el implemento de la prueba RT-PCR para COVID-19 como tamizaje universal en las pacientes embarazadas que requieren manejo intrahospitalario, lo que llevó a la detección de un gran número de pacientes asintomáticas o con síntomas leves portadoras de SARS-CoV-2.¹ La importancia epidemiológica de este grupo de pacientes radica en que el mayor porcentaje de las pacientes obstétricas van a presentar síntomas leves los cuales erróneamente los pueden atribuir al embarazo y pueden esparcir una cantidad considerable de carga viral al continuar con su actividad diaria por no contar con un diagnóstico confirmado.¹

Mundialmente se han investigado diferentes factores de riesgo relacionados con la gravedad de la enfermedad como son la edad, los antecedentes personales de enfermedades crónicas y los niveles al ingreso de IL-6 o Dímero D, sin embargo existe poca información, aunque incongruente, en cuanto a la relación entre la carga viral para SARS-CoV-2 y el curso clínico de la enfermedad, ya que algunos estudios reportan una relación entre cargas virales altas y enfermedad severa, así como aumento en el riesgo de mortalidad por la enfermedad, mientras que otros no reportan relación entre las mismas variables.^{13,14,15}

Otro aspecto importante es que la prevalencia de IgG SARS-CoV2 en pacientes no obstétricos internados con infección confirmada por COVID-19 está reportada entre un 89-100%.^{2,3,4} No obstante, no todos los pacientes asintomáticos o con síntomas leves pueden producir anticuerpos neutralizantes, y la titulación es significativamente menor comparada con pacientes con síntomas moderados/severos o neumonía.⁴ Se ha reportado que entre el 10-20% de los pacientes con infección confirmada por COVID-19 no presenta niveles detectables de IgG SARS-CoV2 después de los 21 días de inicio de la sintomatología.^{2,16} Asimismo, se cree que posterior a la enfermedad la producción de anticuerpos de larga duración contra el virus es improbable.²

El hecho de que no todos los pacientes con antecedente de infección por COVID-19 desarrolle anticuerpos IgG SARS-CoV2 rechaza la teoría de inmunidad en pacientes recuperados, lo que aumenta la preocupación en relación con reinfección, infección crónica y la teoría de la inmunidad colectiva.²

1.2. Objetivos de investigación

1.3.1 Objetivo Principal

Describir la correlación entre la carga viral y la sintomatología en pacientes obstétricas con infección por SARS-CoV-2.

1.3.2 Objetivos Secundarios

- 1.3.2.1 Describir las características de las pacientes obstétricas con infección por SARS-CoV-2. (Edad, Peso, Talla, IMC, Ocupación, Estado civil, Paridad, Edad gestacional, APP).
- 1.3.2.2 Describir la sintomatología de las pacientes obstétricas con infección por SARS-CoV-2.
- 1.3.2.3 Describir los hallazgos paraclínicos de las pacientes obstétricas con infección para SARS-CoV-2.
- 1.3.2.4 Describir la prevalencia de IgG para SARS-Cov-2 en pacientes obstétricas con previa infección documentada por PCR.
- 1.3.2.5 Describir la prevalencia de IgG fetal para SARS- Cov-2 en pacientes obstétricas con previa infección documentada por PCR.
- 1.3.2.6 Describir la temporalidad en la que se realizó el estudio IgG para SARS-CoV-2 en pacientes obstétricas con previa infección documentada por PCR.

1.3.Justificación

En la actualidad el curso natural de la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 se está conociendo a nivel mundial. No sabemos con exactitud la relación entre la carga viral y el curso clínico de la enfermedad en pacientes embarazadas, sintomáticas y asintomáticas, o si la infección asintomática genera anticuerpos para una protección futura en este grupo de pacientes. Esto nos aportaría al conocimiento de la enfermedad y el manejo de la misma para realizar una intervención temprana que logre prevenir el

desarrollo de una enfermedad severa en pacientes con carga viral y niveles de IgG elevados al ingreso.

1.4. Alcance del estudio

El conocer la relación entre la carga viral y el curso clínico de la enfermedad en pacientes embarazadas sintomáticas y asintomáticas nos daría información necesaria para conocer a mayor profundidad la fisiopatología de esta enfermedad y diseñar estrategias de prevención secundaria para aquellas pacientes que presenten una carga viral y niveles IgG elevados antes de que sufran complicaciones causadas por la enfermedad COVID-19. Además, se podrán implementar estrategias preventivas para disminuir la tasa de contagio intrahospitalaria, al diseñar protocolos más agresivos de aislamiento a aquellas pacientes que presenten carga viral aumentada.

2. Capítulo 2 – Marco teórico

2.1 Epidemia del SARS-CoV-2 y fisiopatología de la enfermedad COVID-19

La infección por Coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) puede ser una pandemia que se produzca una vez en el siglo.²² La tasa de mortalidad bruta de COVID-19 se estima en un 3%; sin embargo, la tasa de mortalidad de los pacientes críticos llegó a alcanzar el 61,5%.²³

Los síntomas más comunes son fiebre (83%), tos (82%) y disnea (31%), mientras que los síntomas gastrointestinales como vómito, diarrea y dolor abdominal son menos comunes (2-10%).⁸ Los pacientes que se presentan con SARS pueden empeorar rápidamente y fallecer secundario a una falla orgánica múltiple ocasionada por una tormenta de citosinas, caracterizada por un aumento de la IL2, IL6, IL7, factor estimulador de colonias de granulocitos, factor de necrosis tumoral- α , etc.⁸ Las principales alteraciones paraclínicas asociadas son una disminución en la cuenta de linfocitos (Lin) y eosinófilos (Eo), acompañada de un aumento en la cuenta de leucocitos (Leu) y neutrófilos (Neu), además de un aumento serológico de la Deshidrogenasa láctica (DHL), aspartato aminotransferasa (TGO), aspartato alinotransferasa (TGP) y Proteína C Reactiva.⁸ Un aspecto importante es que el aumento de esta última se ha considerado incluso como un predictor independiente de desarrollo de enfermedad severa.⁸ En

pacientes con neumonía, la radiografía de tórax o la tomografía computarizada normalmente se presenta con infiltrados bilaterales y opacidades en vidrio despulido.⁸

Comparadas con la población general, las pacientes embarazadas no parecen más susceptibles a contraer la infección, sin embargo las infecciones respiratorias en este grupo de pacientes se asocian con morbilidad infecciosa aumentada debido a los cambios fisiológicos del embarazo que alteran el sistema cardio-respiratorio e inmune, así como la respuesta hacia infecciones virales en general, particularmente durante el tercer trimestre, lo que pudiera contribuir al desarrollo de síntomas más severos.^{9,10} A la actualidad se ha demostrado que las pacientes embarazadas tienen una mayor probabilidad de presentar enfermedad grave y de ser admitidas a una unidad de cuidados intensivos (UCIA) por esta infección en comparación con la población general.¹⁷

Aunque el embarazo se considera un factor de riesgo para desarrollar una enfermedad grave, la mayoría de las pacientes obstétricas van a presentar síntomas leves de resfriado común como rinorrea o tos; aunque fiebre, cefalea, anosmia y pérdida del sentido del gusto son síntomas comunes.⁹ Debido a lo anterior, se debe recalcar que existe sintomatología propia del embarazo que puede retrasar el diagnóstico en pacientes que únicamente presentan síntomas respiratorios leves como odinofagia o rinorrea, ya que existen enfermedades propias del embarazo como la rinitis gestacional, la cual es mediada por estrógenos y puede afectar hasta 1/5 de las pacientes embarazadas presentando congestión nasal marcada y rinorrea. Otro ejemplo es la disnea fisiológica del embarazo debida al incremento de las demandas de oxígeno por el aumento en el

metabolismo, la anemia gestacional y el consumo fetal de oxígeno.¹⁰ Los síntomas de infección severa como la disnea de pequeños esfuerzos son los mismos que la población general y la clave de una evolución adecuada es el diagnóstico y la evaluación temprana para establecer el tratamiento adecuado.⁹

Otro aspecto importante que mencionar es que los volúmenes pulmonares están alterados en el embarazo. La capacidad funcional residual, los volúmenes respiratorios terminales y residuales disminuyen a partir del primer trimestre de embarazo debido a la elevación diafragmática secundaria al crecimiento uterino, lo que finalmente altera la capacidad pulmonar total y la habilidad de expectorar las secreciones pulmonares de una manera adecuada. Lo anterior en el contexto de una infección por COVID-19 puede predisponer a una falla respiratoria hipoxémica durante el embarazo.¹⁰

De igual manera, en el embarazo existe una disminución de la inmunidad celular mediada por Th1 debido al cambio fisiológico hacia inmunidad celular mediada por Th2 para protección fetal, lo cual contribuye al aumento de la morbilidad infecciosa al aumentar la susceptibilidad materna a patógenos intracelulares como los virus, los cuales son mejor contenidos por el sistema inmunológico mediado por Th1.¹⁰ Las citosinas producidas por los Linfocitos T-auxiliar (Th) regulan la inmunidad e inflamación. Las citosinas tipo Th1 son microbicidas y proinflamatorias, incluyen al interferón- γ (IFN- γ), la interleucina (IL) -1a, IL-1b, IL-6 e IL-12. En cambio, las citosinas tipo Th2 son antiinflamatorias e incluyen a la IL-4, IL-10, IL-13 y el Factor de crecimiento transformador b (TGF-b).¹⁰ En pacientes con COVID-19 se ha demostrado activación

tanto de inmunidad mediada por Th1 como por Th2 culminando en la presencia de IFN- γ , IL-1b, IL-4, IL-10 e IL-6, la última asociada a mortalidad aumentada con niveles elevados.¹⁰

En la actualidad, los mecanismos patogénicos del COVID-19 humano aún no se han dilucidado por completo. Los estudios experimentales in vitro e in vivo han aumentado nuestro conocimiento de los posibles mecanismos moleculares de COVID-19. Además, el trabajo previo con otros β -coronavirus altamente patógenos, como el SARS-CoV y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) puede proporcionar información que podría mejorar nuestra comprensión de los mecanismos subyacentes del COVID-19. El SARS, el MERS y el COVID-19 comparten varias características clínicas, de laboratorio e histopatológicas.²⁴ Al igual que el SARS y el MERS, no hay características clínicas significativas que distingan al COVID-19 y los síntomas coinciden en gran medida con los de otras infecciones respiratorias agudas graves.²⁵

El SARS-CoV-2 tiene un 75-80% de similitud genómica con el SARS-CoV, y un 50% con el MERS-CoV.^{26,27} Además, el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 se unen al mismo receptor, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), lo que sugiere un tropismo tisular y una vía de entrada similares.²⁸

Las fases patogénicas del COVID-19 siguen sin conocerse del todo. Estudios anteriores han propuesto que el SARS puede constar de tres fases: Replicación viral,

hiperactividad inmunitaria y destrucción pulmonar.²⁹ Recientemente se han propuesto las fases clínicas del COVID-19: Fase de viremia, fase aguda y fase de recuperación.³⁰

En primer lugar, el virus entra en las células del huésped, donde se replica, se ensambla y se libera extracelularmente a las células diana, lo que provoca directamente el daño y la destrucción de las células parenquimatosas, como las células epiteliales alveolares. Al mismo tiempo, se libera un gran número de moléculas de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y de patrones moleculares asociados a daños (DAMP) para estimular la respuesta inmunitaria innata, inducir la infiltración de células inflamatorias, liberar grandes cantidades de citocinas, quimiocinas, proteasas y radicales libres.³¹

Se especula que las principales alteraciones patológicas que tienen lugar en los órganos vitales durante la infección por COVID-19 pueden ser causadas directamente por el efecto citopático mediado por el SARS-CoV-2, e indirectamente como resultado de las respuestas inmunitarias nocivas inducidas por el SARS-CoV-2. Se ha observado que los pacientes con COVID-19 tenían la mayor carga viral durante la fase inicial.³² La asociación del empeoramiento de la progresión clínica con la disminución de la carga viral³³ y el inicio de una respuesta inmunológica, además de la presencia de niveles de citoquinas significativamente elevados, sugirió que el daño pulmonar grave era en gran medida de naturaleza inmunopatológica.^{33,34,35}

A continuación, se describen algunas de las fases fisiopatológicas del SARS-CoV-2:

2.1.1 El SARS-CoV-2 invade las células del huésped.

Está ampliamente aceptado que la transmisibilidad y la patogénesis del coronavirus humano dependen principalmente de las interacciones entre el virus y las células específicas del huésped. El reconocimiento y la entrada del receptor es el primer paso de la infección viral y es el determinante clave del tropismo tisular.³⁶

Se ha propuesto que una mayor afinidad de unión entre el SARS-CoV-2 y el ACE2 se correlaciona con una mayor transmisibilidad del virus y la gravedad de la enfermedad en los seres humanos. Posterior al ingreso del virus a las células huésped, el genoma viral se libera en el citoplasma y el virus se replica dentro de las células huésped.³⁷

2.1.2 Efecto citopático directo del SARS-CoV-2.

Después de entrar en las células del huésped, el virus puede replicarse y sobrevivir dentro de las células objetivo. Una vez completada la replicación, las nuevas partículas del virus se ensamblan en el retículo endoplásmico, tras lo cual se liberan fuera de la célula. Al mismo tiempo, las células diana se lisan o forman sincitios y se producen otras lesiones. No está claro si el SARS-CoV-2 interfiere con las células diana de otras maneras para causar daño a las células huésped o apoptosis, incluyendo el daño mitocondrial, el estrés del retículo endoplásmico, las alteraciones del entorno intracelular o la disfunción enzimática.

En vista de la expresión de ACE2 en las células inmunitarias, incluidos los monocitos/macrófagos y los linfocitos, no está claro si el SARS-CoV-2 puede infectar directamente a determinadas células inmunitarias para causar daños en ellas.³⁸ Los estudios patológicos realizados con modelos COVID-19 han demostrado que el tipo de daño común causado por la infección por el SARS-CoV-2 también se produce en el sistema inmunitario, y se ha demostrado que la atrofia del bazo y de los linfoides está asociada a una marcada activación de las citocinas, lo que sugiere que el SARS-CoV-2 podría dañar directamente las células inmunitarias.³⁵

2.1.3 Inicio de la respuesta inmunitaria innata.

La respuesta inmunitaria innata es una barrera importante para la infección viral. La intensidad de la respuesta inmunitaria e inflamatoria del huésped está estrechamente relacionada con el tipo de virus invasor, la carga viral, la edad y el estado inmunitario del huésped.³⁹ En general, las células inmunitarias innatas del huésped son estimuladas para producir citocinas y quimiocinas antivirales y proinflamatorias para eliminar los virus invasores.⁴⁰

Una de estas vías de respuesta inmunitaria innata es la vía patrones moleculares asociados a patógenos - PAMP. El ARN viral presente en las células infectadas es detectado por varios receptores en las células inmunitarias, lo que conduce a la secreción de interferones de tipo I (IFN), citocinas proinflamatorias y quimiocinas. Estudios

anteriores han demostrado que los componentes clave de las vías de señalización de la inmunidad innata desempeñan importantes funciones como factores de protección contra la enfermedad del SARS-CoV.⁴¹

La respuesta al IFN, un componente clave de la inmunidad innata antiviral, se inicia mediante el reconocimiento de los intermediarios de la replicación viral en el citosol por parte del gen inducible por ácido retinóico.⁴² Sin embargo, estudios previos han demostrado que la replicación robusta del SARS-CoV y el retraso en la señalización del IFN-I promueven el SARS grave, ya que el IFN-I podría promover la acumulación de macrófagos patógenos, causando así inmunopatología pulmonar y fuga vascular.⁴³

Los macrófagos son componentes cruciales de la inmunidad innata y potenciales mediadores de la inmunopatología.⁴⁴ Además, los macrófagos son las principales células diana para la replicación del SARS-CoV. El MERS-CoV y el SARS-CoV pueden infectar fácilmente a los macrófagos humanos y a las células dendríticas y replicarse con fuerza en ellos, induciendo la producción aberrante de citocinas y quimiocinas proinflamatorias.

Otra de las vías por las cuales se produce la inmunidad innata es la vía de patrones moleculares asociados a patógenos y a daños - DAMP. Tras una lesión y necrosis celular, pueden liberarse DAMPs endógenos, como ADN, ARN, ATP, y la matriz extracelular, que podrían ser reconocidos y activados por los receptores correspondientes, y promover la liberación de citocinas y quimiocinas, y esto podría agravar aún más la respuesta inflamatoria y el daño tisular, formando un círculo vicioso.⁴⁵ Se especula que tanto los

DAMPs como los PAMPs también pueden contribuir a la desregulación sistémica de la respuesta inmune innata y pueden estar involucrados en el desarrollo del síndrome de disfunción multiorgánica en COVID-19.

2.1.4 Hiper-citocinemia y daño orgánico.

La enfermedad por COVID-19 puede causar inflamación pulmonar y sistémica, lo que lleva a la falla multiorgánica en pacientes de alto riesgo.⁴⁶ La disfunción orgánica es el criterio diagnóstico clave de la neumonía grave o crítica por SARS-CoV-2. La disfunción orgánica más frecuente en los pacientes con COVID-19 grave y de estado crítico incluye el SDRA, el shock, la lesión miocárdica aguda, la lesión hepática, la lesión renal y el síndrome de disfunción orgánica múltiple.

El tipo de disfunción orgánica más frecuente en los pacientes ingresados en la UCI incluye el síndrome de dificultad respiratoria aguda (61,1%), la arritmia (44,4%), el shock (30,6%), la lesión miocárdica (22,2%) y la lesión renal aguda (8,3%).⁴⁷ Otro estudio indicó que la mayoría de los pacientes en estado crítico con COVID-19 presentaban lesiones de la función orgánica, como SDRA (67%), lesión renal aguda (29%), disfunción hepática (29%) y lesión cardíaca (23%), y que el 71% de estos pacientes necesitaban ventilación mecánica.⁴⁸

La afectación de múltiples órganos puede estar relacionada con el daño directo de las células diana por el SARS-CoV-2 y con respuestas inadecuadas del huésped, como la

respuesta inmune-inflamatoria. Los efectos de la respuesta inmunitaria del huésped son un arma de doble filo, ya que tanto protegen al huésped (inmunidad) al eliminar la infección, como lo perjudican al inducir daño tisular y celular, lo que provoca inmunopatología y peores resultados clínicos. En otras palabras, las citocinas y quimiocinas liberadas por las células inmunitarias activadas no solo participan en la respuesta inmunitaria antivírica, sino que también pueden causar daños celulares y disfunción de órganos. El objetivo óptimo es lograr un cuidadoso equilibrio en la respuesta inmunitaria, que pueda eliminar el virus, evitando al mismo tiempo las lesiones orgánicas mediadas por la inflamación.

La hipercitocinemia es un estado inflamatorio incontrolado del huésped que se caracteriza por una disfunción multiorgánica fulminante y respuestas elevadas de citoquinas proinflamatorias.⁴³ La hipercitocinemia desempeña un papel clave en la inflamación patógena tanto en el SARS grave como en la enfermedad por COVID-19. Las citocinas y quimiocinas encontradas en las células infectadas por el MERS-CoV comparten un perfil de expresión similar al de las células infectadas por el SARS-CoV.

Varios estudios realizados en seres humanos que sucumbieron a infecciones por CoV humanos altamente patógenos, como el SARS y el MERS, también han sugerido que se produjo una respuesta inmunitaria desregulada y una inmunopatología que dio lugar a una inflamación excesiva y a consecuencias letales durante las infecciones por CoV humanos.⁴³ Se ha propuesto que los macrófagos del tejido pulmonar son el principal inductor de la hipercitocinemia y subyacen a la patogénesis del MERS y el SARS. En el

suero de los pacientes con COVID-19 con mal pronóstico, se observó un aumento significativo de la PCR, la IL-2, la IL-7, la IL-10, el G-CSF, el IP10, el MCP-1, el MIP-1A y el TNF- α , caracterizado como hipercitocinemia.³⁵

2.2 SARS-CoV-2 y el embarazo

Las mujeres embarazadas experimentan cambios drásticos tanto fisiológicos como inmunológicos. El útero se expande para satisfacer la demanda espacial del feto en constante crecimiento. Esto es dominante en el último-medio y tercer trimestre, cuando el diafragma se eleva y los pulmones se comprimen, dejando comprometida la capacidad residual funcional, los volúmenes respiratorios finales y los volúmenes residuales. Las mujeres embarazadas también sufren cambios significativos en el sistema de coagulación, donde la hipercoagulabilidad impide el fracaso de la coagulación ya que el flujo de la placenta es de hasta 700 ml min⁻¹. Como se desprende de diversos informes, las personas con COVID-19 grave manifiestan coagulopatía, un nivel significativamente elevado de dímero D, así como un nivel disminuido de recuento de plaquetas y un tiempo de protrombina prolongado.⁴⁹ En conjunto, estos hallazgos coinciden con lo que se consideran adaptaciones fisiológicas al embarazo. Por lo tanto, se cree que las mujeres embarazadas son más susceptibles a complicaciones tanto respiratorias como del sistema de coagulación en la infección por COVID-19.

Según un amplio estudio observacional basado en el sistema nacional de vigilancia de EE. UU., la tasa de ingreso hospitalaria de las mujeres embarazadas fue superior a la de la población general durante la pandemia de COVID-19. No obstante,

esta tasa puede estar falsamente elevada debido a otros motivos por los cuales las pacientes embarazadas ingresan al hospital como la alta probabilidad de requerir pruebas diagnósticas y la necesidad de atención obstétrica para el nacimiento del producto. Queda por dilucidar si el embarazo es un factor de riesgo para la hospitalización o la progresión clínica.⁵⁰

El embarazo debe considerarse como un proceso de desarrollo con perfiles inmunológicos cambiantes. La implantación del embrión, la placentación, el crecimiento del feto y el inicio del parto, están asociados a diferentes microambientes inmunológicos.

El primer trimestre se manifiesta como un proceso proinflamatorio cuando el blastocisto reconoce el endometrio receptivo y rompe la barrera. Durante el segundo trimestre, el feto crece de forma diferenciada, favoreciendo un perfil antiinflamatorio, cuyo núcleo son las células T auxiliares de tipo 2 (Th2). El inicio del parto suele producirse tras la maduración del feto, que tiene lugar en el tercer trimestre. El cambio a un estado proinflamatorio contribuye a este proceso.

La inmunidad innata de la mujer embarazada es responsable de la interfaz materno-fetal. Se ha descrito que las células NK periféricas representan el 5-30% del total de linfocitos circulantes; las células NK deciduales $\geq 70\%$ en el primer trimestre.⁵¹ La cantidad y proporción de estas células va disminuyendo conforme avanza la edad gestacional. Las NK se caracterizan por una baja citotoxicidad debido a su perfil de

expresión de receptores único que reconoce el HLA no clásico en el trofoblasto extraveloso y conduce a la inmunotolerancia subsiguiente.

Por otro lado, los macrófagos se encuentran en el fenotipo inmunomodulador M2 a lo largo del mantenimiento del embarazo y son responsables de la actividad fagocitaria de limpieza de las células apoptóticas. También secretan factores proangiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) y factores de remodelación como la MMP-3 y la MMP-9 para contribuir a la invasión de trofoblastos extravilicos y a la remodelación de la arteria espiral.⁵²

Similarmente, el número y la madurez de las células dendríticas disminuyen con el avance del embarazo normal. Las células dendríticas inmaduras se caracterizan por sus bajos niveles de secreción de citoquinas proinflamatorias como el IFN-g y la IL-12, y por sus bajos niveles de expresión del fenotipo clásico HLA-DR, que son señales de co-activación de las células T. Sin embargo, algunos estudios revelaron que las células inmunitarias innatas como las NK, los monocitos y las células dendríticas plasmocitoides provocan respuestas de citoquinas eficientes frente al virus.⁴⁴ Los receptores similares a toll 3, 7, 8 y 9 se expresan principalmente en el trofoblasto sincitial y en la capa amniótica en la interfaz materno-fetal. La frecuencia de las células T y B disminuye; la capacidad de las células T ingenuas para diferenciarse en células T helper maduras está comprometida.⁴⁷ Todas las evidencias anteriores señalan que el embarazo es una coordinación exquisita de la regulación inmunitaria.

2.2.1 Desenlaces clínicos del embarazo en los diferentes trimestres del embarazo en pacientes infectadas por SARS-CoV-2.

Primer trimestre

Está demostrado que tanto la enfermedad como el ambiente de estrés de la pandemia ha aumentado las tasas de pérdidas recurrentes de embarazos, aunque no de forma significativa, lo que indica su posible influencia psicológica en la fertilidad, que requiere una atención especial.³⁵ Un estudio previo reclutó a 138 mujeres embarazadas consecutivas que acudieron a la revisión ecográfica del primer trimestre y encontraron que la incidencia acumulada en el primer trimestre era de aproximadamente el 10,1%.⁴⁹

Se sugiere que los embarazos en el primer trimestre son susceptibles de padecer COVID-19 con una alta prevalencia que no difiere de la de otros grupos; un programa de vigilancia también debería adaptarse para manejar esta cohorte. Sin embargo, no se puede llegar a una generalización debido al limitado tamaño de la muestra.

Segundo trimestre

No se ha demostrado que la infección por COVID-19 durante el segundo trimestre genere resultados obstétricos adversos en los nacimientos de las pacientes que logran llevar el embarazo a término.⁶²

Tercer trimestre

Existen dos bases de datos poblacionales que han recopilado datos relacionados a los desenlaces obstétricos en el tercer trimestre, estas son la COVID-NET y la SET-NET. Dentro de estas bases de datos se hallaron tasas de nacimientos prematuros más elevadas en el embarazo con COVID-19 que en el conjunto de la población, pero no puede establecerse una relación causal al no descartarse tasas iatrogénicas elevadas.^{50,53}

Además de los prematuros, la transmisión vertical es otro problema que preocupa a los obstetras. Un análisis bioinformático basado en conjuntos de datos transcriptómicos unicelulares del trofotodermo y la placenta de los tres trimestres, reveló una expresión positiva de ACE2 y TMPRSS2 tanto en el trofotodermo humano como en la placenta, lo que sugiere una posible vía de infección intrauterina.⁵¹

Aparte de la vía intrauterina, la infección intraparto, el contacto piel con piel después del parto y la lactancia materna son otras vías que pueden provocar una infección neonatal. Existe un reporte de caso que demuestra la detección positiva de SARS-CoV-2 en la leche materna humana.⁵⁴ Aun así, no se pueden sacar conclusiones sobre la incapacidad de las madres con COVID-19 para dar el pecho debido a que todavía no se conoce el umbral de cuantificación del ARNm del SRAS-CoV-2 para infectar a un neonato. Por lo tanto, se recomienda la continuación de la lactancia materna.⁵⁴

En una revisión sistemática publicada en el *British Medical Journal* donde se comparaban las características clínicas, los factores de riesgo y los resultados obstétricos y perinatales, se encontró que en las mujeres embarazadas y recientemente embarazadas con Covid-19, en comparación con las mujeres embarazadas y recientemente embarazadas sin la enfermedad, las mujeres embarazadas con Covid-19 tuvieron un mayor riesgo de cualquier parto prematuro y de productos óbito. En general, el 33% de los neonatos nacidos de mujeres con covid-19 fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) con un mayor riesgo de ingreso en la UCIN que los neonatos nacidos de mujeres sin la enfermedad. ⁶¹

Esta misma revisión sistemática reportó que 339 mujeres embarazadas con Covid-19 confirmado murieron por cualquier causa (0,02%), mientras que el 4% de las mujeres embarazadas con Covid-19 fueron ingresadas en una unidad de cuidados intensivos, el 3% requirieron ventilación invasiva, y el 2% requirió oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

De igual manera reportó que los factores de riesgo maternos asociados con el Covid-19 grave fueron el aumento de la edad, el índice de masa corporal elevado, cualquier comorbilidad materna preexistente, hipertensión crónica, preeclampsia y diabetes preexistente.

Además el aumento de la edad materna, el índice de masa corporal elevado, la etnia no blanca, la comorbilidad materna preexistente, la hipertensión crónica, la diabetes

preexistente y la diabetes gestacional, se asociaron con el ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

Los factores de riesgo asociados a la muerte materna y a la necesidad de ventilación invasiva fueron: etnia no blanca, y un índice de masa corporal elevado.

2.3 Carga viral y severidad de la enfermedad COVID-19

Los profesionales sanitarios, los investigadores y el público no especializado han comparado las características de la COVID-19 y de la gripe. En la gripe, los estudios han encontrado una relación positiva entre la carga viral y la gravedad de la enfermedad,^{55,56,57} pero hay datos contradictorios respecto a esta relación en la COVID-19.^{58,59} Una explicación de esto podría ser que en los pacientes graves de COVID-19, la neumonía vírica progresa hacia el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA),⁵⁵ que es el principal motor de la intubación en COVID-19 y se presenta relativamente más tarde en el curso de la enfermedad.⁵⁶

Debido a la relación temporal entre la carga viral en la enfermedad por COVID-19 y la progresión de la misma, en la que la carga viral disminuye con la duración de la enfermedad, cuando los pacientes de la COVID-19 son intubados, pueden estar en la última parte de su enfermedad, lo que podría explicar su carga viral relativamente más baja.^{51,52}

No obstante, Chen et al reportaron que los pacientes con COVID-19 intubados tienen una mayor carga y una diseminación vírica prolongada, por lo que se sugirió que se tuviera en cuenta la gravedad de la enfermedad antes de eliminar las precauciones de aislamiento. Basándose en este hallazgo, la organización CDC de los EE. UU. modificó sus recomendaciones y sugirió incorporar el estado de gravedad en la decisión de retirar las precauciones de aislamiento.⁶⁰ Sin embargo, la medicina empírica sugiere que las precauciones de aislamiento son más necesarias durante las etapas más graves de la enfermedad.

Otro estudio previo realizado por Channappanavar et al, sugiere que la carga viral del SARS-CoV-2 está significativamente correlacionada de forma negativa con el recuento de linfocitos, pero marcadamente de forma positiva con el recuento de neutrófilos y la PCR. Ellos argumentan que es muy probable que el aumento de la carga viral sea el factor clave que conduce a la sobrecarga de la respuesta inmunitaria del organismo y que da lugar a la progresión de la enfermedad hacia la gravedad.⁴³ Por lo tanto, se puede deducir que a mayor severidad de la enfermedad, mayor carga viral debería de ser detectada en las pruebas de laboratorio.

Por último, se ha descrito que existe una mayor severidad de la enfermedad COVID-19 en pacientes con carga viral alta. Por ejemplo, un estudio previo realizado en Massachusetts por Fajnzylber et al demostró que aquellos pacientes con carga viral detectable de SARS-CoV-2 en el plasma, se asoció con peores síntomas respiratorios, cuentas linfocitarias menores y marcadores de inflamación aumentados incluyendo IL-6 y

proteína C reactiva.¹⁸ Además, una revisión sistemática del 2021 concluyó que mayores cargas virales se asocian con mayores niveles de TNF-alfa, IFN-gama, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 y proteína C reactiva, contribuyendo así a una respuesta hiper-inflamatoria y a una enfermedad severa.¹⁹ En cuanto a las pacientes obstétricas, existe información acerca de la frecuencia de la transmisión materno fetal,^{20,21} sin embargo, no existe información correlacionando la carga viral con la severidad de la infección por SARS-CoV-2.

3. Capítulo 3 – Metodología

3.1 Diseño del estudio

Este es un estudio observacional de dos centros (servicio de obstetricia de Tec Salud en los Hospitales Zambrano Hellion y San José), retrospectivo, descriptivo, para explorar la correlación entre la carga viral y la severidad de la enfermedad COVID-19.

3.2 Participantes

3.2.1 Pacientes

Se tomaron en cuenta para el estudio todas las pacientes obstétricas que acudieron al servicio de obstetricia de Tec Salud en los Hospitales Zambrano Hellion y San José con infección confirmada por RT-PCR para SARS-Cov-2 entre las fechas de 20 de abril de 2020 al 31 de enero de 2021.

3.2.2 Criterios de inclusión

- Pacientes del sexo femenino
- Edad entre 15 y 50 años
- Pacientes con embarazo confirmado
- Pacientes con prueba por PCR confirmatoria de SARS-Cov-2

3.2.2 Criterios de exclusión y de eliminación

- Pacientes que no se pudo localizar el resultado de prueba por PCR confirmatoria de SARS-CoV2
- Pacientes que no se logró identificar el expediente

3.3 Instrumentos y procedimientos

Se revisaron los expedientes y se extrajeron los datos relevantes de las pacientes embarazadas de ≥ 18 años con embarazo confirmado que hayan acudido al Servicio de Obstetricia de Tec Salud durante el periodo del 20 de abril de 2020 al 31 de Enero de 2021. Las pacientes de quienes no se localizó la prueba para detección de SARS-CoV-2, fueron excluidas del estudio.

Se documentó en una base de datos de forma codificada, la información relevante para el estudio y posteriormente se realizó un análisis estadístico para la obtención de resultados.

Se analizaron las siguientes variables:

- Características maternas: Edad, Peso, Talla, IMC, Ocupación, Estado civil, Paridad, Cesáreas previas, Partos previos, Abortos previos, Edad gestacional, Motivo de ingreso, Manera de ingreso, Presentación clínica.

- Comorbilidades maternas: Tabaquismo, Hipertensión arterial crónica, Hipertensión gestacional, Preeclampsia sin datos de severidad, Preeclampsia con datos de severidad, Eclampsia, Diabetes Mellitus, Diabetes Mellitus Gestacional, Asma, EPOC, Enfermedades autoinmunes, Amenaza de parto pretérmino.
- Resultados Obstétricos: Vía de nacimiento (Cesárea, Parto instrumentado, Parto eutócico), Ingreso a UCIA, Muerte materna.
- Síntomas: Fiebre, Tos, Cefalea, Malestar general, Disnea, Mialgias, Artralgias, Diarrea, Vómito, Dolor torácico, Anosmia.
- Resultados paraclínicos: RT-PCR SARS-CoV2, Carga viral SARS-CoV2, IgG SARS-CoV2, Hemoglobina, Leucocitos, Linfocitos, Plaquetas, TGO, TGP, Deshidrogenasa láctica (DHL), Proteína C reactiva, Dímero D, Troponina I, Péptido natriurético (BNP), ferritina, IL-6, Procalcitonina, Radiografía de tórax, tomografía computarizada (TAC).

A continuación, se expone el cuadro de variables:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valor de variable
Características maternas					
Edad	El tiempo en años, que ha transcurrido desde el nacimiento de una persona	Interrogatorio – Fecha de nacimiento	Numérica	Continua	Años (18-50)
Peso	Fuerza generada por la gravedad sobre los objetos, en este caso el cuerpo humano	Utilizando báscula y kilogramos (kg) como unidad	Numérica	Continua	Kg (45-150)

Talla	Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza	Utilizando cinta métrica y centímetros (cm) como unidad	Numérica	Continua	Cm (130-180)
IMC	Índice que se calcula obteniendo la relación entre el peso y la talla de una persona	Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m ²)	Numérica	Continua	Kg/m ² (20-40)
Ocupación	Actividad o área profesional en la que ejerce una persona	Interrogatorio	Categórica	Nominal	Ama de casa, especialista, administrativo, otros.
Estado civil	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto	Interrogatorio	Categórica	Nominal	Casada, Soltera, Divorciada, Unión libre, Viuda
Paridad	El número de embarazos que ha tenido una persona contando el actual	Número total de gestaciones	Numérica	Continua	Número
Cesáreas previas	Cuando el recién nacido se obtiene por vía abdominal en embarazos previos	Número de cesáreas previas	Numérica	Continua	Número
Partos previos	Cuando el recién nacido se obtiene por vía vaginal en embarazos previos	Número de partos previos	Numérica	Continua	Número
Abortos previos	Pérdida de un embarazo o producto del mismo antes de las 20 SDG	Número de abortos previos	Numérica	Continua	Número
Edad gestacional	El tiempo en semanas que ha transcurrido desde el inicio del embarazo. Este se puede calcular a partir de la fecha de	Semanas de gestación	Numérica	Continua	Semanas

	última regla o por ultrasonido de primer trimestre				
Motivo de ingreso	Motivo por el que se decide el ingreso de una paciente	En base al tratamiento de la paciente	Categoría	Nominal	Atención obstétrica, Valoración, Vigilancia, etc.
Manera de ingreso	Motivo por el que se decide el egreso de una paciente	En base al grado de urgencia	Categoría	Dicotómica	Programada / Urgencias
Presentación clínica	Estado en el que se encuentra una paciente al ingreso, en relación con la enfermedad que cursa	En base a si presenta o no sintomatología	Categoría	Dicotómica	Sintomática / Asintomática
Comorbilidades maternas					
Tabaquismo	El acto de consumir tabaco o productos derivados del tabaco ya sea para fumar, inhalar o masticar	Interrogatorio	Categoría	Dicotómica	Si/No
Hipertensión arterial crónica	Trastorno médico que consiste en una tensión persistentemente elevada dentro de los vasos sanguíneos	Se define como una medición de la presión arterial ≥ 140 mmHg en sistólica y/o ≥ 90 mmHg en diastólica, posterior a dos tomas consecutivas, separadas por al menos 4 horas	Categoría	Dicotómica	Si/No
Hipertensión gestacional	Detección de presión arterial elevada posterior a las 20 SDG	Se define como una medición de la presión arterial ≥ 140 mmHg en sistólica y/o ≥ 90 mmHg en diastólica, posterior a dos tomas consecutivas, separadas por al	Categoría	Dicotómica	Si/No

		menos 4 horas, sin presencia de proteinuria			
Preeclampsia sin datos de severidad	Detección de presión arterial elevada posterior a las 20 SDG	Se define como la medición de la presión arterial ≥ 140 mmHg en sistólica y/o ≥ 90 mmHg en diastólica, posterior a dos tomas consecutivas, separadas por al menos 4 horas, con presencia de proteinuria.	Categórica	Dicotómica	Si/No
Preeclampsia con datos de severidad	Elevación de la tensión arterial después de las 20 SDG	Se define como la medición de la presión arterial ≥ 140 mmHg en sistólica y/o ≥ 90 mmHg en diastólica, posterior a dos tomas consecutivas, separadas por al menos 4 horas, con presencia de proteinuria. Se acompaña de signos o síntomas de lesión a órgano-blanco como: elevación severa de la presión arterial en rangos ≥ 160 mmHg sistólica y/o ≥ 110 mmHg diastólica, presencia de alteraciones visuales, trastornos neurológicos, daño hepático, alteraciones renales, trombocitopenia o edema pulmonar	Categórica	Dicotómica	Si/No
Eclampsia	Paciente con diagnóstico de preeclampsia que desarrolla convulsiones	Asociada a comorbilidad	Categórica	Dicotómica	Si/No

	tónico-clónico generalizadas, sin antecedente de enfermedades neurológicas o metabólicas que pudieran generarlas				
Diabetes Mellitus	Enfermedad crónica en la cual se presenta un aumento en los niveles plasmáticos de glucosa debido a que el páncreas no produce insulina suficiente o existe una resistencia a la insulina por parte del organismo	Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dl o Glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl al azar, Hemoglobina glucosilada (A1c) $\geq 6.5\%$	Categórica	Dicotómica	Si/No
Diabetes Mellitus gestacional	Enfermedad de inicio en el embarazo en la cual se presenta un aumento en los niveles plasmáticos de glucosa debido a que el páncreas no produce insulina suficiente o existe una resistencia a la insulina por parte del organismo	Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dl o Glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl al azar, Hemoglobina glucosilada (A1c) $\geq 6.5\%$, Alteración de dos valores en la curva de tolerancia oral a la glucosa de 75 g, Alteración de un valor en la curva de tolerancia oral a la glucosa de 100 g	Categórica	Dicotómica	Si/No
Asma	Enfermedad crónica de las vías respiratorias	Trastorno de la vía aérea que se caracteriza por ser crónico e inflamatorio y que se asocia a hiperreactividad bronquial con grados variables de obstrucción que producen episodios repetitivos de tos, sibilancias, disnea y opresión torácica	Categórica	Dicotómica	Si/No

EPOC	Enfermedad crónica de las vías respiratorias	Obstrucción crónica y progresiva de las vías respiratorias que se asocia a una reacción inflamatoria persistente principalmente hacia la leña y el humo del tabaco, se puede acompañar de síntomas como tos, disnea y expectoración, e incluso presentar exacerbaciones, síntomas extra-pulmonares o enfermedades concomitantes.	Categórica	Dicotómica	Si/No
Enfermedad autoinmune	Enfermedad que afecta el sistema inmunológico	Interrogatorio	Categórica	Nominal	Lupus, Sd. anti fosfolípidos, etc.
Amenaza de parto pretérmino	Condición patológica del embarazo de origen multifactorial	Presencia de cambios cervicales secundarios al inicio de contracciones uterinas regulares, que ocurren entre las 20 y las 37 semanas de gestación, sin importar el peso del producto al nacer.	Categórica	Dicotómica	Si/No
Resultados Obstétricos					
Vía de nacimiento	Vía de nacimiento del produce	Nacimiento vía abdominal, vía vaginal o vía vaginal instrumentada	Categórica	Nominal	Parto Eutócico / Parto Distócico / Cesárea

Ingreso a UCIA	Ingreso de una paciente a la unidad de cuidados intensivos adultos para manejo o vigilancia	Paciente que ingresa a UCIA	Categoría	Dicotómica	Si/No
Muerte materna	Muerte de una mujer embarazada o dentro de los primeros 42 días del término del embarazo, independientemente de la duración o del lugar de embarazo, debido a situaciones relacionadas o agravadas por el embarazo y su manejo, excluyendo causas accidentales	Paciente que cumple con criterios de muerte clínica o encefálica.	Categoría	Dicotómica	Si/No
Síntomas					
Fiebre	Elevación de la temperatura corporal por encima de 38°C	Interrogatorio, presencia o no de fiebre	Categoría	Dicotómica	Si/No
Tos	Reflejo mecánico protector cuyo fin es limpiar la laringe y la tráquea de partículas.	Interrogatorio, presencia o no de tos	Categoría	Dicotómica	Si/No
Cefalea	Dolor que se percibe o refiere a la cabeza y que puede ser originado en estructuras intracraneales o irradiado hacia las mismas	Interrogatorio, presencia o no de cefalea	Categoría	Dicotómica	Si/No
Malestar general	Sensación general en la que una paciente percibe molestia o falta de bienestar	Interrogatorio, presencia o no de malestar general	Categoría	Dicotómica	Si/No

Disnea	Sensación subjetiva de falta de aire o dificultad a la respiración	Interrogatorio, presencia o no de disnea	Categórica	Dicotómica	Si/No
Mialgias	Cualquier dolor percibido en el músculo	Interrogatorio, presencia o no de mialgias	Categórica	Dicotómica	Si/No
Artralgias	Cualquier dolor percibido en la articulación	Interrogatorio, presencia o no de artralgias	Categórica	Dicotómica	Si/No
Diarrea	Evacuaciones blandas o líquidas por tres o más veces al día	Interrogatorio, presencia o no de diarrea	Categórica	Dicotómica	Si/No
Vomito	Expulsión de contenido gastro-alimentario, que se produce de manera forzada, secundaria a la contracción de la musculatura torácica y abdominal.	Interrogatorio, presencia o no de vómito	Categórica	Dicotómica	Si/No
Dolor torácico	Sensación álgida que se presenta en la zona localizada entre el diafragma y la fosa supraclavicular.	Interrogatorio, presencia o no de dolor torácico	Categórica	Dicotómica	Si/No
Anosmia	Pérdida total del olfato.	Interrogatorio, presencia o no de anosmia	Categórica	Dicotómica	Si/No
Resultados paraclínicos al ingreso					
RT-PCR COVID19	Prueba de detección mediante RT-PCR.	En base a la detección o no de SARS-CoV2	Categórica	Dicotómica	Detectado / No detectado
Carga viral SARS-CoV2	Cantidad de ARN o material genético de un virus en particular que se encuentra presente en la muestra de una paciente	En base a la cantidad de material genético viral detectado	Numérica	Continua	copias/ciclos (0-100 000 000)

IgG SARS-CoV2	Anticuerpos IgG contra SARS-CoV2	En base a la cantidad de IgG detectada	Numérica	Continua	índex (0-10)
Hemoglobina	Proteína globular presente dentro de los glóbulos rojos, la cual es de gran importancia fisiológica para el transporte de oxígeno hacia los tejidos	En base a la cantidad de hemoglobina detectada	Numérica	Continua	g/dl (4-16)
Leucocitos	Tipo de glóbulo sanguíneo que forma parte del sistema inmunitario, importante para la defensa del cuerpo contra infecciones y enfermedades	En base a la cantidad de leucocitos detectados	Numérica	Continua	$\times 10^3$ (2-30)
Linfocitos	Células leucocitarias altamente específicas, encargadas de la inmunidad específica o adquirida.	En base a la cantidad de linfocitos detectados	Numérica	Continua	$\times 10^3$ (0-7)
Plaquetas	Células sanguíneas de vital importancia en la hemostasia, las cuales se van a ver afectadas en trastornos hemorrágicos y trombóticos	En base a la cantidad de plaquetas detectadas	Numérica	Continua	$\times 10^3$ (100-600)
TGO	Enzima que se encuentra principalmente en el hígado, la cual se libera al torrente sanguíneo en presencia de daño hepático.	En base a la cantidad de TGO detectada	Numérica	Continua	U/L (5-300)
TGP	Enzima que se encuentra principalmente en el hígado, la cual se	En base a la cantidad de TGP detectada	Numérica	Continua	U/L (5-300)

	libera al torrente sanguíneo en presencia de daño hepático.				
DHL	Enzima presente en casi la totalidad de los tejidos del cuerpo humano que juega un papel importante en la respiración celular, por lo que al ser dañados los tejidos, existe una liberación aumentada de la misma	En base a la cantidad de DHL detectada	Numérica	Continua	U/L (100-600)
Proteína C reactiva	Proteína inespecífica de fase aguda, utilizada como una medida de inflamación.	En base a la cantidad de proteína C reactiva detectada	Numérica	Continua	mg/dl (0-30)
Dímero D	Producto final de la degradación de fibrina que sirve como indicador serológico de la activación de la coagulación y del sistema fibrinolítico	En base a la cantidad de Dímero D detectado	Numérica	Continua	ng/ml (0-800)
Troponina I	Proteína globular de gran tamaño reguladora de la contracción del musculo cardiaco, su medición ayuda a la detección de daño al miocardio	En base a la cantidad de Troponina I detectada	Numérica	Continua	ng/ml (0-5)
BNP	Parte de un grupo de hormonas que constituyen una parte importante del sistema vasodilatador en la fisiología humana, con diversos efectos en el corazón, riñones, sistema vascular y nervioso central	En base a la cantidad de BNP detectado	Numérica	Continua	pg/ml (0-50)

Ferritina	Proteína de depósito de hierro	En base a la cantidad de ferritina detectada	Numérica	Continua	ng/ml (0-2000)
IL-6	Citosina pluripotencial con acciones tanto pro inflamatorias como antiinflamatorias	En base a la cantidad de IL-6 detectada	Numérica	Continua	pg/ml (0-200)
Procalcitonina	Marcador biológico que se produce en las células C de la glándula tiroides. Se eleva en procesos inflamatorios	En base a la cantidad de procalcitonina detectada	Numérica	Continua	ng/ml (0-5)
Radiografía de tórax	Técnica de imagen más utilizada para el estudio de las enfermedades respiratorias	En base a los hallazgos radiológicos interpretados por un médico radiólogo	Categórica	Dicotómica	Normal / Anormal
TAC de tórax	Técnica de imagen que aporta una mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de las enfermedades respiratorias.	En base a los hallazgos radiológicos interpretados por un médico radiólogo	Categórica	Dicotómica	Normal / Anormal

3.4 Estrategia de análisis de datos

La prevalencia se definió como la proporción de pacientes obstétricas con infección confirmada por SARS-Cov-2 que desarrollaron anticuerpos IgG para SARS-CoV2 entre el total de pacientes obstétricas con infección confirmada por SARS-Cov-2 evaluadas para desarrollo de IgG que acudieron al servicio de obstetricia de Tec Salud en los Hospitales Zambrano Hellion y San José entre las fechas de 20 de abril del 2020 al 31 de Enero del 2021, la cual se expresó como porcentaje.

Para los objetivos primarios se utilizaron estadísticas descriptivas. Para las variables continuas se utilizarán medidas de tendencia central (incluyendo medias y medianas) y medidas de dispersión (desviación estándar y rango intercuartiles) de acuerdo con su distribución. Para las variables categóricas se utilizaron frecuencias y porcentajes.

Para los objetivos secundarios se categorizaron los pacientes de acuerdo con las siguientes características clínicas: Edad, Peso, Talla, IMC, Ocupación, Estado civil, Paridad, Edad gestacional, Presentación clínica, Grupo de edad, Carga viral, Sintomatología y Resultados paraclínicos, posteriormente se analizaron de forma descriptiva.

Se realizaron pruebas de Chi Cuadrada de Pearson para buscar asociación entre positividad de carga viral y positividad de IgG y las características (variables categóricas) de las pacientes obstétricas. Similarmente, se buscó asociación entre las características (variables numéricas) y la positividad de la carga viral y positividad de IgG mediante la prueba T de Student para muestras independientes. Finalmente, se realizaron pruebas de correlación entre la positividad de la carga viral y la positividad de IgG con la severidad de la sintomatología de las pacientes obstétricas mediante diagramas de dispersión.

Se administraron los datos en programa de Excel 2019 y se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS Versión 24, licencia institucional.

1. Capítulo 4 – Resultados

Se incluyeron un total de 92 pacientes embarazadas que contaban con prueba de PCR contra el coronavirus SARS-CoV-2 positiva. La edad media de los participantes fue de 31 años con una desviación estándar de 5. El promedio de semanas de gestación fue de 37 semanas aproximadamente. Un total de 28% de las pacientes presentaba obesidad grado 1, 11% obesidad grado 2 y 5% obesidad grado 3. La minoría de pacientes tenía comorbilidades. El resto de las características clínicas y demográficas se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de la población.		
Variable		Valores (n=92)
Edad, media ± DE		31.26 ± 5.21
SDG, media ± DE		37.48 ± 3.61
Peso, media ± DE		76.35 ± 13.63
Talla, media ± DE		1.60 ± .06
IMC, media ± DE		29.76 ± 5.22
IMC, n (%)	Normal	15 (16.3)
	Sobrepeso	36 (39.1)
	Obesidad 1	26 (28.3)
	Obesidad 2	10 (10.9)
	Obesidad 3	5 (5.4)
Hipertensión, n (%)	No	91 (98.9)
	Si	1 (1.1)
Diabetes Mellitus, n (%)	No	87 (94.6)

	Si	5 (5.4)
Asma, n (%)	No	92 (100)
	Si	0 (0)
Enfermedades autoinmunes, n (%)	No	88 (95.7)
	Si	4 (4.3)
Grupo Sanguíneo, n (%) (n=71)	A-	1 (1.4)
	A+	17 (23.9)
	AB+	1 (1.4)
	B-	1 (1.4)
	B+	6 (8.4)
	O-	2 (2.8)
	O+	43 (60.5)

La mayoría de las pacientes incluidas se encontraba en su segunda gesta. El 31.5% de la población tuvo al menos una complicación obstétrica. La media de sangrado durante el procedimiento obstétrico fue de 431 ml. El resto de las características obstétricas se muestran en la tabla 2, mientras que las complicaciones obstétricas se describen a detalle en la tabla 3.

Tabla 2. Características obstétricas de la población.		
Variable		Valores (n=92)
Gesta, n (%)	1	28 (30.4)
	2	39 (42.4)
	3	16 (17.4)
	4	6 (6.5)

	5	3 (3.3)
Partos Previos, n (%)	0	74 (80.4)
	1	16 (17.4)
	2	1 (1.1)
	3	1 (1.1)
Cesáreas previas, n (%)	0	49 (53.3)
	1	28 (30.4)
	2	14 (15.2)
	3	1 (1.1)
Abortos previos, n (%)	0	75 (81.5)
	1	15 (16.3)
	2	1 (1.1)
	3	1 (1.1)
Ectópicos previos, n (%)	0	91 (98.9)
	1	1 (1.1)
Complicaciones obstétricas, n (%)	Sí	29 (31.5)
	No	63 (68.4)
Sangrado obstétrico, media \pm DE		431.45 \pm 104.47

Tabla 3. Complicaciones obstétricas presentadas en la población.	
Variable	Valores (n=34)
Estado fetal incierto	4 (11.7)
Restricción del crecimiento intrauterino	3 (8.8)
Obito	1 (2.9)
Oligohidramnios	2 (5.8)
Anhidramnios	1 (2.9)

Ruptura prematura de membranas	7 (20.5)
Diabetes mellitus gestacional A1	1 (2.9)
Diabetes mellitus gestacional A2	4 (11.7)
Hipertensión gestacional	3 (8.8)
Preeclampsia sin datos de severidad	4 (11.7)
Síndrome similar a preeclampsia	1 (2.9)
Colestasis intrahepática	1 (2.9)
Herida quirúrgica infectada	1 (2.9)
Parto fortuito	1 (2.9)

En la tabla 4 se demuestran las medias y desviaciones estándar de todos los parámetros de laboratorio evaluados en la población incluida.

Tabla 4. Características de laboratorio de la población.	
Variable	Valores (n=91)
Hb ingreso, media ± DE	12.22 ± 1.25
Hb egreso, media ± DE	11.44 ± 1.37
Lecucitos ingreso, media ± DE	8.68 ± 2.42
Leucocitos egreso, media ± DE	11 ± 3.43
# Linfocitos ingreso, media ± DE	1.50 ± .56
% Linfocitos ingreso, media ± DE	19.11 ± 7.20
# Linfocitos egreso, media ± DE	1.90 ± 1.62
% Linfocitos egreso, media ± DE	16.12 ± 5.91
Plaquetas ingreso, media ± DE	204.64 ± 60.14
Plaquetas egreso, media ± DE	254.91 ± 91.22
Proteína C reactiva ingreso, media ± DE	5.09 ± 5.06

Proteína C reactiva egreso, media ± DE	5.00 ± 6.63
Proteína C reactiva valor máximo, media ± DE	7.90 ± 6.14
TGO ingreso, media ± DE	27.47 ± 12.09
TGP ingreso, media ± DE	25.02 ± 18.94
DHL ingreso, media ± DE	234.84 ± 103.57
Dímero-D valor máximo, media ± DE	1422.43 ± 2713.89
Troponina I valor máximo, media ± DE	9.01 ± 23.84
BNP valor máximo, media ± DE	89.60 ± 90.07
Ferritina valor máximo, media ± DE	128.46 ± 245.57
IL-6 valor máximo, media ± DE	50.89 ± 51.55
Procalcitonina a valor máximo, media ± DE	.25 ± .59

En la tabla 5 se muestra la distribución de síntomas relacionados a la enfermedad por COVID-19 en la población incluida. Así mismo, se muestran las medias y desviaciones estándar de los días de internamiento, días de internamiento en UCIA, días de intubación, IgG materna y fetal, carga viral materna y score de síntomas. El score de síntomas se calculó sumando el total de síntomas relacionados al COVID-19 presentes en cada paciente.

Tabla 5. Características de la severidad de la enfermedad.		
Variable		Valores (n=92)
Fiebre, n (%)	No	79 (85.9)
	Sí	13 (14.1)
Tos, n (%)	No	77 (83.7)
	Sí	15 (16.3)

Cefalea, n (%)	No	81 (88)
	Sí	11 (12)
Malestar general, n (%)	No	76 (82.6)
	Sí	16 (17.4)
Disnea, n (%)	No	78 (84.8)
	Sí	14 (15.2)
Mialgias, n (%)	No	87 (94.6)
	Sí	5 (5.4)
Artralgias, n (%)	No	88 (95.7)
	Sí	4 (4.3)
Diarrea, n (%)	No	91 (98.9)
	Sí	1 (1.1)
Vómito, n (%)	No	92 (100)
	Sí	0 (0)
Dolor torácico, n (%)	No	90 (97.8)
	Sí	2 (2.2)
Anosmia, n (%)	No	85 (92.4)
	Sí	7 (7.6)
Alteración de tórax, n (%)	No	24 (51.1)
	Sí	23 (48.9)
Intubación, n (%)	No	89 (96.7)
	Sí	3 (3.3)
UCIA, n (%)	No	85 (92.4)
	Sí	7 (7.6)
Muerte, n (%)	No	92 (100)
	Sí	0 (0)
Días de internamiento, media ± DE		4.25 ± 3.27

Días en UCIA, media ± DE		6 ± 3.95
Días intubación, media ± DE		7.67 ± 3.21
IgG materna, media ± DE		2.75 ± 2.58
Carga viral materna, media ± DE		773529.93 ± 3966916.93
Score síntomas, media ± DE		.95 ± 1.97
IgG fetal, media ± DE		1.26 ± 1.79

En la Figura 1 se muestra la temporalidad de positividad de IgG materna en el periodo de estudio. Hubo un total de 19 pacientes que resultaron positivas a IgG contra SARS-CoV-2, representando un 61.2% del total de pacientes evaluadas para IgG. El pico de positividad se presentó en el mes de julio del 2020 con un total de 9 ingresos de pacientes positivas a PCR que además presentaban positividad IgG.

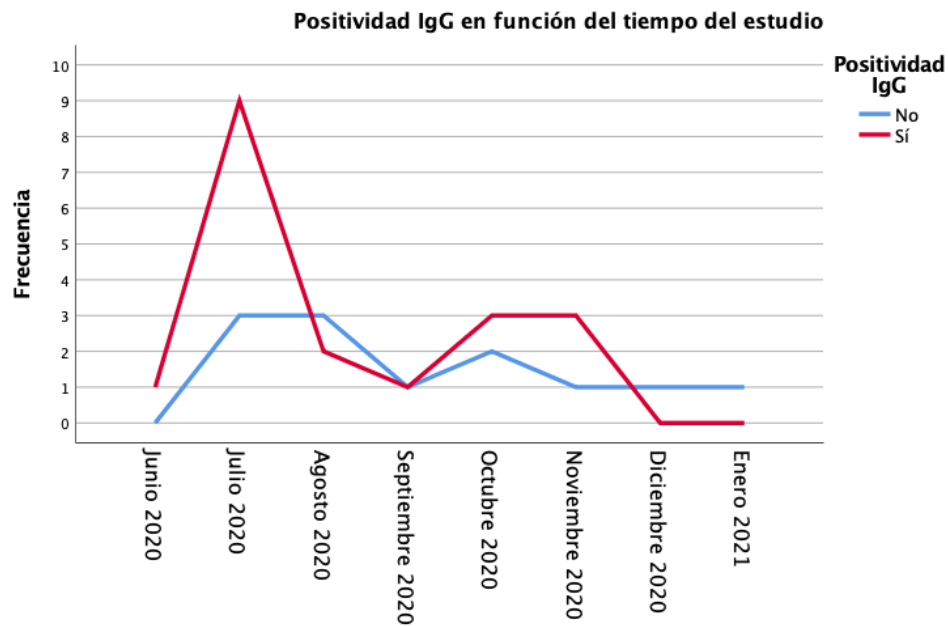


Figura 1. Temporalidad de Positividad IgG Materna.

En la Figura 2 se muestra la temporalidad de positividad de IgG fetal en el periodo de estudio. Hubo un total de 25 muestras fetales, de las cuales 8 (32%) salieron positivas. El pico de positividad se presentó en el mes de septiembre del 2020 con un total de 3 ingresos de pacientes positivos a PCR que además el feto presentó positividad IgG.

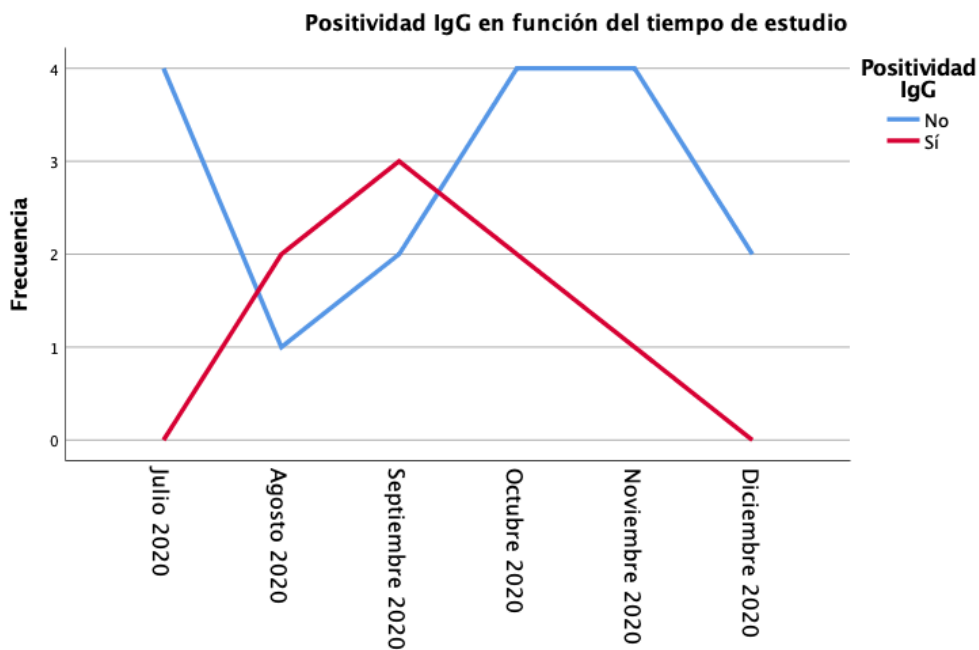


Figura 2. Temporalidad de Positividad IgG Fetal.

En la Figura 3 se muestra el diagrama de dispersión entre el puntaje de síntomas y la carga viral detectada. Se puede detectar que la relación lineal es casi nula y por lo tanto se puede descartar una correlación entre estas dos variables.

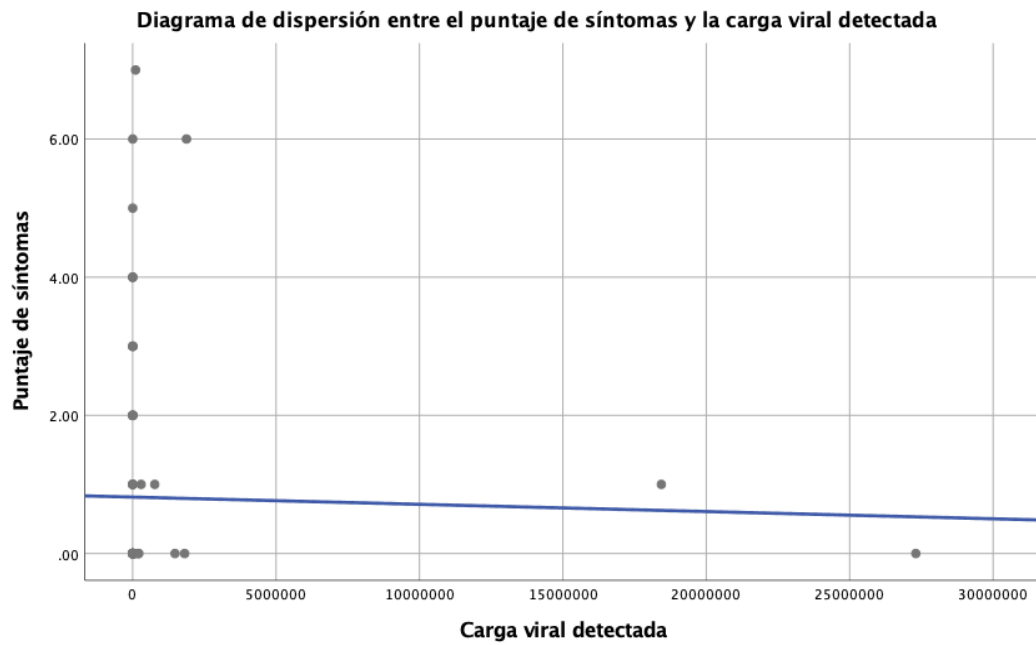


Figura 3. Diagrama de dispersión entre el puntaje de síntomas y la carga viral detectada.

En la Figura 4 se muestra el diagrama de dispersión entre el puntaje de síntomas y la cantidad de IgG detectada. Se puede detectar que la relación lineal es positiva y por lo tanto se puede observar cierto grado de correlación entre estas dos variables.

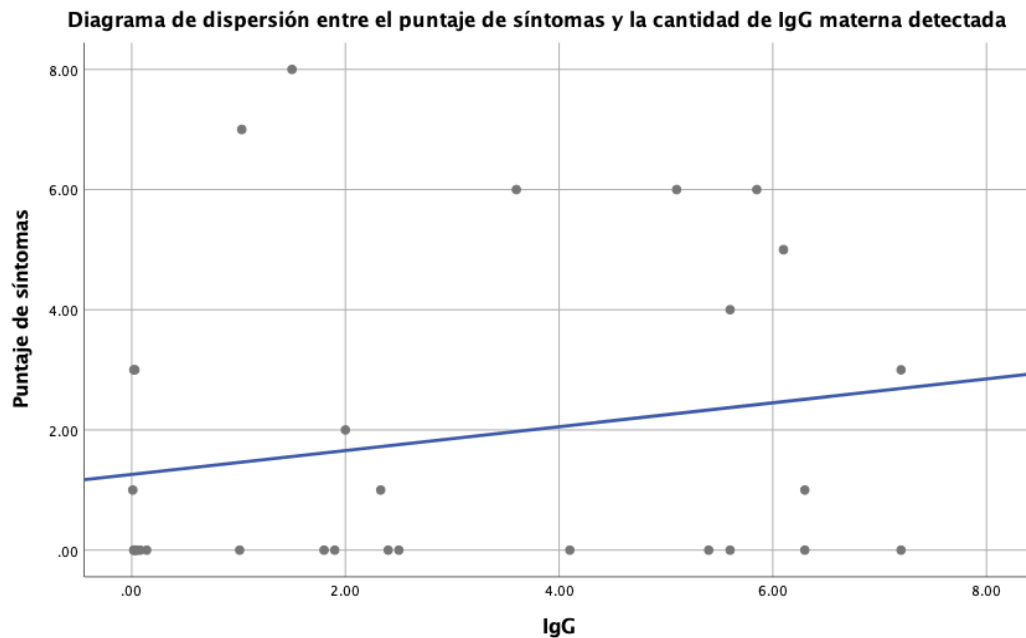


Figura 4. Diagrama de dispersión entre el puntaje de síntomas y la cantidad de IgG materna detectada.

En la tabla 6 se muestra las pruebas de asociación mediante la prueba de T de Student entre las medias de IgG materna con los síntomas y las complicaciones de las pacientes obstétricas. Del total de la población, solamente 31 pacientes (33%) fueron evaluadas para IgG contra SARS-CoV-2 y un total de 19 (62.2%) resultaron con positividad de IgG. Ninguna prueba de asociación fue significativa con excepción de la alteración en la tele de tórax. Las pacientes positivas a una alteración en la tele de tórax presentaron niveles significativamente mayores de IgG que aquellas pacientes sin alteraciones.

Tabla 6. Asociación entre medias de IgG materna con síntomas y complicaciones de las pacientes obstétricas.

Variable	Valores de IgG (n=31)		
	No	Sí	Valor p
Fiebre, media ± DE (n)	2.65 ± 2.64 (24)	3.08 ± 2.51 (7)	.703
Tos, media ± DE (n)	2.51 ± 2.55 (22)	3.33 ± 2.70 (9)	.429
Cefalea, media ± DE (n)	2.42 ± 2.54 (25)	4.08 ± 2.49 (6)	.161
Malestar general, media ± DE (n)	2.36 ± 2.53 (20)	3.45 ± 2.63 (11)	.266
Disnea, media ± DE (n)	2.34 ± 2.47 (21)	3.60 ± 2.73 (10)	.210
Mialgias, media ± DE (n)	2.65 ± 2.63 (27)	3.37 ± 2.45 (4)	.616
Artralgias, media ± DE (n)	2.74 ± 2.62 (28)	2.79 ± 2.65 (3)	.976
Diarrea, media ± DE (n)	2.72 ± 2.62 (30)	3.60 ± 0 (1)	-
Vómito, media ± DE (n)	2.75 ± 2.58 (31)	- (0)	-
Dolor torácico, media ± DE (n)	2.72 ± 2.62 (30)	3.60 ± 0 (1)	-
Anosmia, media ± DE (n)	2.61 ± 2.66 (27)	3.63 ± 2.02 (4)	.474
Alteración de tele de tórax, media ± DE (n)	1.24 ± 1.84 (10)	3.53 ± 2.86 (13)	.040*
Intubación, media ± DE (n)	2.65 ± 2.52 (28)	3.60 ± 3.59 (3)	.555
UCIA, media ± DE (n)	2.63 ± 2.55 (25)	3.24 ± 2.90 (6)	.612
Muerte, media ± DE (n)	2.75 ± 2.58 (31)	0 ± 0 (0)	-
Complicaciones obstétricas, media ± DE (n)	2.56 ± 2.52 (19)	3.74 ± 2.30 (12)	.543

En la tabla 7 se muestra las pruebas de asociación mediante la prueba de T de Student entre las medias de carga viral materna con los síntomas y las complicaciones de las pacientes obstétricas. Ninguna prueba de asociación fue significativa.

Tabla 7. Asociación entre medias de carga viral materna con síntomas y complicaciones de las pacientes obstétricas.

Variable	Valores de carga viral (n= 68)		
	No	Sí	Valor p
Fiebre, media ± DE (n)	852911.03 ± 4251764.04 (59)	253142.72 ± 616131.94 (9)	.676
Tos, media ± DE (n)	891758.15 ± 4288501.43 (58)	87806.25 ± 241977.31 (10)	.558
Cefalea, media ± DE (n)	527690.90 ± 3599467.24 (61)	2915841.43 ± 6876910.76 (7)	.398
Malestar general, media ± DE (n)	887957.01 ± 4323025.61 (57)	180589.59 ± 562875.39 (11)	.592
Disnea, media ± DE (n)	857866.70 ± 4250925.45 (59)	220655.50 ± 621372.04 (9)	.657
Mialgias, media ± DE (n)	767039.19 ± 4024292.55 (66)	987724.25 ± 1255301.57 (2)	.939
Artralgias, media ± DE (n)	783581.24 ± 3995983.81 (67)	100092.00 ± 0 (1)	-
Diarrea, media ± DE (n)	773529.93 ± 3966916.93 (68)	0 ± 0 (0)	-
Vómito, media ± DE (n)	773529.93 ± 3966916.93	0 ± 0 (0)	-
Dolor torácico, media ± DE (n)	785051.60 ± 3995709.82 (67)	1578.00 ± 0 (1)	-
Anosmia, media ± DE (n)	805075.29 ± 4116603.51 (63)	376058.40 ± 838134.58 (5)	.818

Alteración de tele de tórax, media ± DE (n)	159482.03 ± 451414.65 (18)	1570768.42 ± 5092406.98 (13)	.249
Intubación, media ± DE (n)	796851.24 ± 4025152.30 (66)	3926.50 ± 3359.46 (2)	.783
UCIA, media ± DE (n)	796851.24 ± 4025152.30 (66)	3926.50 ± 3359.46 (2)	.783
Muerte, media ± DE (n)	773529.93 (68)	0 ± 0 (0)	-
Complicaciones obstétricas, media ± DE (n)	368289.13 ± 1788722.79 (43)	1917263.44 ± 6445126.29 (25)	.821

2. Capítulo 5 – Análisis y discusión de resultados

5.1 Hallazgos principales

En el período de estudio, un total de 92 pacientes cumplieron con los criterios de selección y tuvieron una prueba de PCR contra el coronavirus SARS-CoV-2 positiva. La proporción de pacientes con síntomas generalmente fue baja.

Solamente 14.1% de las pacientes tuvieron fiebre, 16.3% tuvo tos, 12% tuvo cefalea, 17.4% tuvo malestar general, 15.2% tuvo disnea, 5.4% tuvo mialgias, 4.3% tuvo artralgias, 1.1% tuvo diarrea, 0% tuvo vómito, 2.2% tuvo dolor torácico, y 7.6% tuvo anosmia.

El promedio de número de síntomas relacionados a COVID-19 fue de 0.95 lo que demuestra que la mayoría de las pacientes tuvo solamente 1 síntoma relacionado a COVID-19.

El 48.9% de las pacientes evaluadas con estudios de imagen tuvo alteraciones pulmonares, notablemente, solo el 27% presentaba sintomatología. En cuanto a las complicaciones relacionadas a la enfermedad por COVID-19, solamente un 3.3% de las pacientes fueron intubadas, 7.6% fueron ingresadas a cuidados intensivos y no hubo ninguna muerte. El tiempo promedio de internamiento fue de 4 días.

Un total de 31 pacientes, representando el 33% de la muestra, se evaluaron para positividad a IgG. Y solamente 19 (61.2%) resultaron positivas. En cuanto a la temporalidad de positividad de IgG materna, el pico se presentó en julio de 2020 con un total de 12 pacientes positivas. Comparativamente, el pico de IgG fetal fue en octubre de 2020 con un total de 25 fetos evaluados con 6 que resultaron positivos a IgG fetal (24%).

En cuanto a la correlación de la carga viral con la sintomatología de las pacientes, se detectó una correlación negativa muy débil entre la carga viral y el puntaje de síntomas en las pacientes. Lo cual sugiere que en nuestros individuos estudiados no existe una correlación entre la carga viral detectada y la cantidad de síntomas.

Alternativamente, al realizar la correlación entre la cantidad de IgG detectada en el suero materno y el puntaje de los síntomas, se detectó una correlación positiva débil pero notablemente más marcada que la que se encontró con la carga viral.

Esto sugiere que sí existe una correlación entre la cantidad de IgG detectada y la cantidad de síntomas de COVID-19 que presentaban las pacientes embarazadas. Es decir que, a mayor severidad de la enfermedad, mayores cantidades de IgG se pueden encontrar en el suero materno.

Al comparar los valores de IgG entre las pacientes que tuvieron cada uno de los síntomas y complicaciones, no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables con excepción de la alteración de la tele de tórax. Esto sugiere que ninguno de

los síntomas se asocia particularmente con mayores niveles de IgG. Sin embargo, presentar alteración en la tele de tórax sí se asocia con niveles de IgG mayores.

Finalmente, al comparar los valores de la carga viral entre las pacientes que tuvieron cada uno de los síntomas y complicaciones, no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables.

5.2 Comparación con estudios previos

Como se menciono previamente, la mayoría de los estudios encontrados en la literatura describen que existe un mayor riesgo de severidad de la enfermedad COVID-19 en pacientes con carga viral alta.

Channappanavar et al sugieren que la carga viral del SARS-CoV-2 está significativamente correlacionada de forma negativa con el recuento de linfocitos, pero marcadamente de forma positiva con el recuento de neutrófilos y la PCR. Ellos argumentan que es muy probable que el aumento de la carga viral sea el factor clave que conduce a la sobrecarga de la respuesta inmunitaria del organismo y que da lugar a la progresión de la enfermedad hacia la gravedad.⁴³ Por lo tanto, se puede deducir que, a mayor severidad de la enfermedad, mayor carga viral debería de ser detectada en las pruebas de laboratorio.

Fajnzyber et al demostraron que la carga viral detectable de SARS-CoV-2 en el plasma de los pacientes, se asoció con peores síntomas respiratorios, cuentas linfocitarias menores, y marcadores de inflamación aumentados incluyendo IL-6 y proteína C reactiva.¹⁸

Además, una revisión sistemática del 2021 concluyó que mayores cargas virales se asocian con mayores niveles de TNF-alfa, IFN-gama, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 y proteína C reactiva, contribuyendo así a una respuesta hiper-inflamatoria y a una enfermedad severa.¹⁹

No existen estudios específicos en pacientes obstétricas que den información en cuanto a la correlación de la carga viral con la severidad de la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, en nuestro estudio, nosotros encontramos que la carga viral no se asocia con la severidad de la enfermedad puesto que no se encontró una correlación significativa entre la carga viral y la cantidad de síntomas asociados y tampoco se encontraron diferencias significativas al comparar los niveles de carga viral entre los diferentes síntomas y las diversas complicaciones reportadas en el estudio.

En la revisión sistemática publicada en el *British Journal of Medicine* antes ya mencionada, se encontró que en las mujeres embarazadas y recientemente embarazadas con COVID-19, en comparación con las mujeres embarazadas y recientemente embarazadas sin la enfermedad, las probabilidades de mortalidad por cualquier causa y el

ingreso a la unidad de cuidados intensivos fueron más altas (razón de momios 2.85, IC95%: 1,08 a 7,51; y 18,58, IC95%: 7,53 a 45,82, respectivamente).⁶¹

En nuestro estudio, ninguna paciente falleció, y solamente 7 ingresaron a cuidados intensivos. Lamentablemente, nuestro estudio no incluye controles, lo cual es una limitante del mismo. Sin embargo, podemos observar que la mortalidad y el ingreso a cuidados intensivos en nuestro estudio fue notablemente baja, y estos resultados contrastan con los reportados en la presente revisión sistemática. Creemos que este resultado es reflejo del esfuerzo realizado por el equipo multidisciplinario de nuestra unidad.

En esta misma revisión sistemática, en las mujeres embarazadas y recientemente embarazadas con COVID-19, la tasa de parto prematuro fue del 17% y la de parto prematuro espontáneo fue del 6%. En general, el 33% de los neonatos nacidos de mujeres con COVID-19 fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) con un mayor riesgo de ingreso en la UCIN que los neonatos nacidos de mujeres sin la enfermedad. Adicionalmente, reportaron que entre estas mujeres se produjeron 72 productos óbitos y 41 muertes neonatales.⁶¹

En nuestro estudio 4 de los neonatos ingresaron a cuidados intensivos, los cuales representan un porcentaje del 4.3%. A comparación con los datos representados en la revisión sistemática, el porcentaje de ingreso a UCIN en nuestro estudio fue mucho más bajo. Otro factor importante es que en nuestro estudio, sí hubo complicaciones obstétricas

dentro de las pacientes con COVID-19, sin embargo, ninguna de estas complicaciones fue tan severa como una muerte neonatal. Las complicaciones se resumen en ruptura prematura de membranas, diabetes mellitus gestacional, enfermedades hipertensivas asociadas al embarazo, restricción del crecimiento intrauterino, oligohidramnios, partos fortuitos y un producto obito de 22 semanas de gestación (SDG).

De igual manera se reportó que 339 mujeres embarazadas con COVID-19 confirmado, murieron por cualquier causa, representando un 0,02% de la muestra, mientras que el 4% de las mujeres embarazadas con COVID-19 fueron ingresadas en una unidad de cuidados intensivos, el 3% requirió ventilación invasiva y el 2% oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).⁶¹

En nuestro estudio, no presentamos ninguna muerte materna, sin embargo 7 pacientes fueron ingresadas a cuidados intensivos representando el 7.6% de la muestra. Este último porcentaje es mayor con el estimado de la revisión sistemática de 4%. Y se puede deducir que probablemente el ingreso a cuidados intensivos de pacientes embarazadas y con COVID-19 esté alrededor del 6%.

Esta misma revisión sistemática se reportó que los factores de riesgo maternos asociados con el COVID-19 grave fueron: el aumento de la edad, el índice de masa corporal elevado, cualquier comorbilidad materna preexistente, hipertensión crónica y diabetes preexistente.⁶²

En nuestro estudio, sí había algunas pacientes con comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión y obesidad. Es importante notar esto puesto que estas pacientes pueden ser más susceptibles a desarrollar enfermedad severa y presentar complicaciones como fallecimiento o ingreso a cuidados intensivos.

La respuesta de anticuerpos IgG SARS-CoV2 en pacientes con infección por COVID-19 es muy similar a otras infecciones virales.¹² Posterior a la infección por SARS-CoV1 los pacientes solían desarrollar anticuerpos IgG SARS-CoV1 a partir de los 14 días de sintomatología, los cuales persistían por un largo tiempo.²

Se cree que en la infección por SARS-CoV2 la proteína Spike y la proteína de la nucleo-capside juegan un papel central en el desarrollo de estos anticuerpos; puede ser que debido a las diferencias entre la región que se une al receptor de la proteína Spike y los residuos aminoácidos involucrados en la interacción con el receptor ACE2 no se produzcan anticuerpos de larga duración en pacientes con infección por COVID-19, sin embargo, aun se necesitan más estudios.²

Se piensa que el riesgo de mortalidad es el mismo entre pacientes con infección confirmada por COVID-19 que desarrollan o no anticuerpos IgG SARS-CoV2 lo que indica que la ausencia de anticuerpos IgG puede no afectar en el desarrollo de una enfermedad crítica o un peor pronóstico clínico y pueden incluso no estar relacionados en la respuesta inmune a corto plazo.²

Nuestro estudio presenta resultados que son concordantes con los reportados en este estudio previo puesto que la cantidad o presencia de IgG no se asoció con mortalidad en nuestra muestra. Sin embargo, se encontró una correlación positiva entre la cantidad de IgG y el número de síntomas relacionados a COVID-19. Notablemente, también se encontró una mayor cantidad de IgG en aquellas pacientes que presentaron alteraciones en la tele de tórax.

La prevalencia de IgG SARS-CoV2 en pacientes internados con infección confirmada por COVID-19 está reportada en un 89%.² Se cree que posterior a la enfermedad la producción de anticuerpos de larga duración contra el virus es improbable.²

Liu et al reportaron que más del 10% de los pacientes con infección confirmada por COVID-19 no presentaba niveles detectables de IgG SARS-CoV2 después de los 21 días de inicio de la sintomatología, se cree que estos anticuerpos se perdieron posterior a la resolución de la enfermedad.²

En nuestro estudio, encontramos una prevalencia del 61.2% que es ligeramente más baja que la reportada en estos estudios previos. Estas diferencias se pueden deber a distintos criterios de selección, diferente temporalidad en el contexto de la pandemia o una mayor severidad en la enfermedad de las pacientes incluidas en estos estudios previos.

Finalmente, según un amplio estudio observacional basado en el sistema nacional de vigilancia de EE. UU., la tasa de ingreso hospitalaria de las mujeres embarazadas fue superior a la de la población general durante la pandemia de COVID-19. No obstante, esta tasa puede estar falsamente elevada debido a otros motivos por los cuales las pacientes embarazadas ingresan al hospital como la alta probabilidad de requerir pruebas diagnósticas y la necesidad de atención obstétrica para el nacimiento del producto.⁵⁰

5.3 Fortalezas

Dentro de las fortalezas de nuestro estudio, podemos encontrar que es un estudio con un objetivo primario que es fácil de evaluar. Con una metodología simple y fácil de replicar.

Además, se llevó a cabo en dos centros de referencia hospitalaria, lo cual aumenta la validez externa de nuestros resultados. Por otra parte, a diferencia de los estudios previamente mencionados, contra los que podíamos comparar el nuestro, nosotros incluimos mediciones de IgG contra SARS-CoV-2 fetales.

5.4 Debilidades

La principal limitación de nuestro estudio es su diseño retrospectivo, que por sí mismo implica un sesgo en la selección de los grupos de pacientes y no permite establecer la verdadera relación causa-efecto.

Otra de las limitaciones de nuestro estudio es que no tenemos grupo control, lo cual nos imposibilita comparar los desenlaces de las pacientes y los neonatos de pacientes con enfermedad de COVID-19, con aquellos de pacientes con ausencia de dicha enfermedad.

Una limitación más es que no se presentaron muchas complicaciones en nuestra población. Probablemente los casos seleccionados eran casos de COVID-19 leve y debido a esto no hay muchos eventos. Esto dificulta el poder del estudio y se puede ver reflejado al no encontrar asociaciones mediante las pruebas estadísticas realizadas.

Así mismo, el tamaño de muestra es relativamente pequeño aunque incluimos pacientes de dos centros hospitalarios importantes de la región y por un período de tiempo razonable.

Capítulo 6 – Conclusiones

A manera de conclusión, podemos observar que nuestros resultados sugieren que no existe una correlación estadísticamente significativa entre la carga viral y la severidad de la enfermedad COVID-19. Sin embargo, un total de 61.2% de las pacientes evaluadas para positividad de IgG contra SARS-CoV-2 resultó positivo, y en este grupo de pacientes sí se observó una correlación positiva entre la cantidad de IgG y la cantidad de síntomas relacionados con la enfermedad COVID-19. Interesantemente, también se encontró una cantidad de IgG significativamente mayor en aquellas pacientes que presentaban alteración en la tele de tórax.

Referencias Bibliográficas

1. Huff, H.V.; Singh, A. Asymptomatic transmission during the COVID-19 pandemic and implications for public health strategies. *Clin. Infect. Dis.* 2020.
2. Liu T, Wu S, Tao H, Zeng G, Zhou F, Guo F, Wang X. Prevalence of IgG antibodies to SARS-COV2 in Wuhan – Implications for the ability to produce long-lasting protective antibodies against SARS-CoV2. medRxiv (2020). doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.13.20130252>
3. Xiang F, Wang X, He X, Peng Z, Yang B, Zhang J, Zhou Q, Ye H, Ma Y, Li H, Wei X, Cai P, Ma W. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with COVID-19. Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America (2020).
4. Ko, J.-H.; Joo, E.-J.; Park, S.-J.; Baek, J.Y.; Kim, W.D.; Jee, J.; Kim, C.J.; Jeong, C.; Kim, Y.-J.; Shon, H.J.; Kang, E.-S.; Choi, Y.K.; Peck, K.R. Neutralizing Antibody Production in Asymptomatic and Mild COVID-19 Patients, in Comparison with Pneumonic COVID-19 Patients. *J. Clin. Med.* 2020, *9*, 2268.
5. Dashraath, P., Jing Lin Jeslyn, W., Mei Xian Karen, L., Li Min, L., Sarah, L., Biswas, A., Lin, S. L. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. doi:10.1016/j.ajog.2020.03.02.
6. Coronavirus disease (COVID-19). Situation Report – 177 15 July 2020. World Health Organization. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med* (2020). DOI: 10.1056/NEJMoa2002032

7. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, a worldwide public health emergency [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. *Rev Clin Esp.* 2020;S0014-2565(20)30092-8.
doi:10.1016/j.rce.2020.03.001
8. Marco Ciotti , Massimo Ciccozzi , Alessandro Terrinoni , Wen-Can Jiang, Cheng-Bin Wang & Sergio Bernardini (2020): The COVID-19 pandemic, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, DOI:10.1080/10408363.2020.1783198
9. Version 10.1: updated 19 June 2020. Guidance for healthcare professionals on coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, Royal College of Midwives, Royal College of Paediatrics and Child Health, Public Health England and Public Health Scotland.
10. Dashraat, P. et al. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*.
doi:https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021
11. Tahamtan, Alireza, and Abdollah Ardebili. "Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results." *Expert review of molecular diagnostics* vol. 20,5 (2020): 453-454. doi:10.1080/14737159.2020.1757437
12. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, Wang X, Yuan J, Li T, Li J, Qian S, Hong C, Wang F, Liu Y, Wang Z, He Q, Li Z, He B, Zhang T, Fu Y, Ge , Liu L, Zhang J, Xia N, Zhang Z. Antibody responses to SARS-CoV2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America (2020).

13. Tsukagoshi, H., Shinoda, D., Saito, M., Okayama, K., Sada, M., Kimura, H., & Saruki, N. (2021). Relationships between Viral Load and the Clinical Course of COVID-19. *Viruses*, 13(2), 304. <https://doi.org/10.3390/v13020304>.
14. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, Peiris M, Poon LLM, Zhang W. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jun; 20(6):656-657.
15. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality. Fajnzyblber J, Regan J, Coxen K, Corry H, Wong C, Rosenthal A, Worrall D, Giguel F, Piechocka-Trocha A, Atyeo C, Fischinger S, Chan A, Flaherty KT, Hall K, Dougan M, Ryan ET, Gillespie E, Chishti R, Li Y, Jilg N, Hanidziar D, Baron RM, Baden L, Tsibris AM, Armstrong KA, Kuritzkes DR, Alter G, Walker BD, Yu X, Li JZ, Massachusetts Consortium for Pathogen Readiness. *Nat Commun*. 2020 Oct 30; 11(1):5493.
16. Mar Masiá, Guillermo Telenti, Marta Fernández, José A García, Vanesa Agulló, Sergio Padilla, Javier García-Abellán, Lucía Guillén, Paula Mascarell, José C Asenjo, Félix Gutiérrez, SARS-CoV-2 Seroconversion and Viral Clearance in Patients Hospitalized With COVID-19: Viral Load Predicts Antibody Response, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 8, Issue 2, February 2021, ofab005, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab005>.
17. Oakes MC, Kernberg AS, Carter EB, Foeller ME, Palanisamy A, Raghuraman N, Kelly JC. Pregnancy as a risk factor for severe coronavirus disease 2019 using standardized clinical criteria. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021 May;3(3):100319. doi:

- 10.1016/j.ajogmf.2021.100319. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33493707; PMCID: PMC7826101.
18. Fajnzylber J, Regan J, Coxen K, Corry H, Wong C, Rosenthal A, Worrall D, Giguel F, Piechocka-Trocha A, Atyeo C, Fischinger S, Chan A, Flaherty KT, Hall K, Dougan M, Ryan ET, Gillespie E, Chishti R, Li Y, Jilg N, Hanidziar D, Baron RM, Baden L, Tsibris AM, Armstrong KA, Kuritzkes DR, Alter G, Walker BD, Yu X, Li JZ; Massachusetts Consortium for Pathogen Readiness. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality. *Nat Commun.* 2020 Oct 30;11(1):5493. doi: 10.1038/s41467-020-19057-5. PMID: 33127906; PMCID: PMC7603483.
19. Shenoy S. SARS-CoV-2 (COVID-19), viral load and clinical outcomes; lessons learned one year into the pandemic: A systematic review. *World J Crit Care Med.* 2021 Jul 9;10(4):132-150. doi: 10.5492/wjccm.v10.i4.132. PMID: 34316448; PMCID: PMC8291003.
20. Poon LC, Leung BW, Ma T, Yu FNY, Kong CW, Lo TK, So PL, Leung WC, Shu W, Cheung KW, Mounghmaithong S, Wang CC. Relationship between viral load, infection-to-delivery interval and mother-to-child transfer of anti-SARS-CoV-2 antibodies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Jun;57(6):974-978. doi: 10.1002/uog.23639. PMID: 33798280; PMCID: PMC8250926.
21. Bachani S, Arora R, Dabral A, Marwah S, Anand P, Reddy KS, Gupta N, Singh B. Clinical Profile, Viral Load, Maternal-Fetal Outcomes of Pregnancy With COVID-19: 4-Week Retrospective, Tertiary Care Single-Centre Descriptive Study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2021 Apr;43(4):474-482. doi: 10.1016/j.jogc.2020.09.021. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33349556; PMCID: PMC7591315.

22. Gates B: Responding to Covid-19 - A Once-in-a-century pandemic. *N Engl J Med* 382: 1677-1679, 2020.
23. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, *et al*: Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 8: 475-481, 2020.
24. Pedersen SF and Ho YC: SARS-CoV-2: A storm is raging. *J Clin Invest* 130: 2202-2205, 2020.
25. Arabi YM, Murthy S and Webb S: COVID-19: A novel coronavirus and a novel challenge for critical care. *Intensive Care Med* 46: 833-836, 2020.
26. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, *et al*: Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 395: 565-574, 2020.
27. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, *et al*: A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 579: 265-269, 2020.
28. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, *et al*: SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181: 271-280.e8, 2020.
29. Navas-Martín SR and Weiss S: Coronavirus replication and pathogenesis: Implications for the recent outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS), and the challenge for vaccine development. *J Neurovirol* 10: 75-85, 2004.

30. Lin L, Lu L, Cao W and Li T: Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* 9: 727-732, 2020.
31. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, Yip CC, Cai JP, Chan JM, Chik TS, *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* 20: 565-574, 2020.
32. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, Yip CC, Cai JP, Chan JM, Chik TS, *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* 20: 565-574, 2020.
33. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, Yu J, Kang M, Song Y, Xia J, *et al*: SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 382: 1177-1179, 2020.
34. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky PH, Behillil S, Gaymard A, Bouscambert-Duchamp M, Donati F, Le Hingrat Q, *et al*: Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: A case series. *Lancet Infect Dis* 20: 697-706, 2020.
35. HuangC, WangY, LiX, RenL, ZhaoJ, HuY, ZhangL, FanG, XuJ, Gu X, *et al*: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395: 497-506, 2020.
36. Skariyachan S, Challapilli SB, Packirisamy S, Kumargowda ST and Sridhar VS: Recent aspects on the pathogenesis mechanism, animal models and novel therapeutic

interventions for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus infections. *Front Microbiol* 10: 569, 2019.

37. Letko M, Marzi A and Munster V: Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 5: 562-569, 2020.

38. HeL, DingY, ZhangQ, CheX, HeY, ShenH, WangH, LiZ, Zhao L, Geng J, *et al*: Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: Relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. *J Pathol* 210: 288-297, 2006.

39. van der Poll T and Opal SM: Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis* 8: 32-43, 2008.

40. Asehnoune K, Villadangos J and Hotchkiss RS: Understanding host-pathogen interaction. *Intensive Care Med* 42: 2084-2086, 2016.

41. Tatura AL and Baric RS: SARS coronavirus pathogenesis: Host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Curr Opin Virol* 2: 264-275, 2012.

42. Streicher F and Jouvenet N: Stimulation of innate immunity by host and viral RNAs. *Trends Immunol* 40: 1134-1148, 2019.

43. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK and Perlman S: Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe* 19: 181-193, 2016.

44. Page C, Goicochea L, Matthews K, Zhang Y, Klover P, Holtzman MJ, Hennighausen L and Frieman M: Induction of alternatively activated macrophages

enhances pathogenesis during severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol* 86: 13334-13349, 2012.

45. Eppensteiner J, Kwun J, Scheuermann U, Barbas A, Limkakeng AT, Kuchibhatla M, Elster EA, Kirk AD and Lee J: Damage- and pathogen-associated molecular patterns play differential roles in late mortality after critical illness. *JCI Insight* 4: e127925, 2019.

46. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, Ma K, Xu D, Yu H, Wang H, *et al*: Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ* 368: m1091, 2020.

47. Ni L, Ye F, Cheng ML, Feng Y, Deng YQ, Zhao H, Wei P, Ge J, Gou M, Li X, *et al*: Detection of SARS-CoV-2-Specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity* 52: 971-977.e3, 2020.

48. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, *et al*: Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 8: 475-481, 2020.

49. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, *et al*. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* (2020) 382:1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032

50. Delahoy MJ, Whitaker M, O'Halloran A, Chai SJ, Kirley PD, Alden N, *et al*. Characteristics and Maternal and Birth Outcomes of Hospitalized Pregnant Women With Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 13 States, March 1-August 22, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* (2020) 69:1347–54. doi: 10.15585/mmwr.mm6938e1

51. Gaynor LM, Colucci F. Uterine Natural Killer Cells: Functional Distinctions and Influence on Pregnancy in Humans and Mice. *Front Immunol* (2017) 8:467. doi: 10.3389/fimmu.2017.00467
52. Ning F, Liu H, Lash GE. The Role of Decidual Macrophages During Normal and Pathological Pregnancy. *Am J Reprod Immunol* (2016) 75:298–309. doi:10.1111/aji.12477
53. Woodworth KR, Olsen EO, Neelam V, Lewis EL, Galang RR, Oduyebo T, et al. Birth and Infant Outcomes Following Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy - SET-NET, 16 Jurisdictions, March 29-October 14, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* (2020) 69:1635–40. doi: 10.15585/mmwr.mm6944e2
54. Covid-19 and Pregnancy. *BMJ* (2020) 369:m1672. doi: 10.1136/bmj.m1672
55. Lee N, Chan PKS, Hui DSC et al (2009) Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis* 200:492–500. <https://doi.org/10.1086/600383>
56. Lee N, Chan PKS, Choi KW et al (2007) Factors associated with early hospital discharge of adult influenza patients. *Antivir Ther (Lond)* 12:501–508
Hayden FG, Fritz R, Lobo MC et al (1998) Local and systemic cytokine responses during experimental human influenza A virus infection. Relation to symptom formation and host defense. *J Clin Invest* 101:643–649. <https://doi.org/10.1172/JCI1355>
57. Yu X, Sun S, Shi Y et al (2020) SARS-CoV-2 viral load in sputum correlates with risk of COVID-19 progression. *Crit Care* 24:170. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02893-8>

58. 3. Liu Y, Yan L-M, Wan L et al (2020) Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 20:656–657. [https:// doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)
59. Duration of Isolation and Precautions for Adults with COVID-19 | CDC. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcommunity%2Fstrategy-discontinuation.html. Accessed 13 Dec 2020
60. Chen W, Xiao Q, Fang Z, Lv X, Yao M, Deng M. Correlation Analysis between the Viral Load and the Progression of COVID-19. *Comput Math Methods Med*. 2021 Jun 8;2021:9926249. doi: 10.1155/2021/9926249. PMID: 34122620; PMCID: PMC8189785.
61. 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
62. Rosen H, Bart Y, Zlatkin R, Ben-Sira L, Ben Bashat D, Amit S, Cohen C, Regev-Yochay G, Yinon Y. Fetal and Perinatal Outcome Following First and Second Trimester COVID-19 Infection: Evidence from a Prospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2021 May 16;10(10):2152. doi: 10.3390/jcm10102152. PMID: 34065646; PMCID: PMC8156528.

Curriculum Vitae

Carolina Valdez Alatorre

Edad: 29 años

Información personal

Fecha de Nacimiento: 11 de Mayo de 1992.

Lugar de Nacimiento: Laredo, Texas, EUA.

Nacionalidad: Mexicana y Estadounidense.

Formación Académica:

2018-2022 Ginecología y Obstetricia. En curso.

Programa Multicéntrico de Residencias Médicas.

ITESM. Monterrey, NL, México.

2017 Examen Nacional para aspirantes a residencias médicas.

Calificación: 80.44/100. Lugar en especialidad: 33 de 698.

2016-2017 Servicio Social

Secretaria de Salud. Cd. Victoria, Tamps, México

2010-2016 Médico Cirujano

Promedio 81/100
 ITESM. Monterrey, NL, México

2008-2010 Preparatoria
 Promedio 90/100
 Colegio José de Escandón LASALLE. Cd. Victoria, Tamps, México.

2007-2008 Programa de Intercambio Internacional Estudiantil
 Promedio 92/100
Grier School. Tyron, PA, EUA

2004-2007 Secundaria
 Promedio 91/100
 Colegio Antonio Repiso. Cd. Victoria, Tamps, México

Publicaciones y/o trabajos de investigación:

- Villa-Cruz, Grecia; Valdez-Alatorre, Carolina; Mendoza-Calderón, Jessica; Hernández-Escobar, Claudia; Tirado-Aguilar, Omar; Gonzalez, Diego (2019). 86. *Late-Term Pregnancy in Adolescents and its Impact on Perinatal Outcomes: Is Maternal Age a Risk Factor?*. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology, 33(2), 216-.doi:10.1016/j.jpag.2020.01.018.
- Magallanes-Garza GI, Valdez-Alatorre C, Dávila-González D, Martínez-Reséndez MF, Sánchez-Salazar SS, Castilleja-Leal F, Cardona-Huerta S. *Rapid improvement of a critically ill obstetric patient with SARS-CoV-2 infection after administration of convalescent plasma*. Int J Gynaecol Obstet. 2021 Mar;152(3):439-441. doi: 10.1002/ijgo.13467. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33152797.
- Magallanes-Garza GI, Monroy-Faudoa A, Valdez-Alatorre C, Dávila-González D, Rodríguez-Gómez GP, Moncada-Madrado M, Villegas-Cruz C. *Universal screening for*

SARS-CoV-2 in obstetric patients. Salud Publica Mex [Internet]. 4 de septiembre de 2021 [citado 6 de septiembre de 2021];63(5):594-5. Disponible en: <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/12924>.

Cursos, diplomados, congresos, concursos

- Participante en “27 Congreso Regional en Ginecología y Obstetricia Región III FEMECOG” el 11-14 de Marzo de 2019 con el poster “Anticoncepción definitiva en adolescentes con antecedentes de violencia durante el embarazo en un hospital de segundo nivel en el norte del país”.
- Asistente en el Curso Internacional Virtual de Infertilidad "Evidencias, expectativas y oportunidad en atención a la infertilidad" efectuado el 5-7 de Agosto de 2020, organizado por el COMEGO.
- Asistente en el Simposio “Mujer: Temas Selectos en su Infancia, Adolescencia y Menopausia” efectuado el 14-15 de Agosto de 2020, organizado por el Colegio de Ginecología y Obstetricia de Monterrey.
- Asistente en el “25 Congreso virtual COMEGO” efectuado el 15-17 de Julio de 2020, organizado por el COMEGO y la FEMECOG.
- Participante en el “69 Congreso Mexicano de obstétrica y Ginecología” el 13-17 de Octubre de 2020 con el trabajo “Prevalencia de embarazo a termino tardío en adolescentes y su impacto en el resultado perinatal”.
- Participante en el “XXIII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics” el 21-28 de Octubre de 2021 con el poster “*The use of Convalescent Plasma in a Critically Ill Obstetric Patient: A Case report*”.

Idiomas:

Español: Idioma natal.

Ingles: Avanzado.

- TOEFL: 657.

Francés: Principiante.

- DELF: B2.

Formaciones adicionales e intereses:

Deportes:

- Jazz, Ballet, Danza Moderna y Danza Contemporánea.
- *Football soccer.*

Lectura:

- Novelas: Románticas, Ciencia ficción, Fantasía, Dramáticas y de Aventura.

Habilidades técnicas:

Manejo avanzado de Microsoft Word, Excel y Power Point.

CURRÍCULUM VITAE ÚNICO

CAROLINA VALDEZ ALATORRE
 Generado el : 06/oct/2021

1. Datos personales

Fecha de nacimiento: 11/may/1992
País de nacimiento: United States of America
Nacionalidad: Mexicana
Correo electrónico: carovaldeza92@gmail.com
CVU: 892881
Nivel SNI:

2. Grados académicos

Fecha de obtención: 11/ago/2017 **Nivel de escolaridad:** Licenciatura
Título: Medico Cirujano
Institución: INSTITUTO TECNOLÓGICO Y DE ESTUDIOS SUPERIORES DE MONTERREY
Fecha de obtención: null **Nivel de escolaridad:** Especialidad
Título: Ginecología y Obstetricia
Institución: INSTITUTO TECNOLÓGICO Y DE ESTUDIOS SUPERIORES DE MONTERREY

4. Producción científica, tecnológica y de innovación
4.1 Publicación de artículos

Año de publicación: 2021

Título del artículo: Rapid improvement of a critically ill obstetric patient with SARS-CoV-2 infection after administration of convalescent plasma

Nombre: International Journal of Gynecology and Obstetrics

Número de la revista: 3 **Volúmen de la revista:** 152 **País:** null

Páginas de: 439 **a:** 441

ISSN impreso: 00207292 **ISSN electrónico:** 00207292

Autores

Gerardo I. Magallanes-Garza null

Carolina Valdez-Alatorre null

Daniel Dávila-González null

Michel F. Martínez-Reséndez null

Sergio S. Sánchez-Salazar null

Fernando Castilleja-Leal null

Servando Cardona-Huerta null

5. Formación de capital humano
6. Comunicación pública de la ciencia, tecnología y de innovación
7. Vinculación
8. Premios y distinciones