



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, Mayo del 2023

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Karol Viviana Espinosa Moreno, con C.C. No. 1007194522,

Karen Yulissa Muñoz Rosero, con C.C. No. 1084898442,

Maidi Damaris Rojas Vargas, con C.C. No. 1083919137,

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado titulado Complicaciones hematológicas, del embarazo y del parto generadas por covid-19 en gestantes en un hospital de tercer nivel del Sur de Colombia presentado y aprobado en el año 2023 como requisito para optar al título de Médico;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es

Vigilada Mineducación



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores" , los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: Karol Espinosa Moreno

Firma: Karen Muñoz Rojo

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: Maidi Rojas



**TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO:** Complicaciones hematológicas, del embarazo y del parto generadas por covid-19 en gestantes en un hospital de tercer nivel del sur de Colombia

**AUTOR O AUTORES:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Espinosa Moreno	Karol Viviana
Muñoz Rosero	Karen Yulissa
Rojas Vargas	Maidi Damaris

**DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

**ASESOR (ES):**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Astaiza Arias	Gilberto Mauricio
Vásquez Vargas	Isabella De Jesus

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE:** Medico

**FACULTAD:** Salud

**PROGRAMA O POSGRADO:** Medicina

**CIUDAD:** Neiva      **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2023      **NÚMERO DE PÁGINAS:** 77

**TIPO DE ILUSTRACIONES** (Marcar con una X):

Diagramas\_\_\_Fotografías\_Grabaciones en discos\_\_\_Ilustraciones en general\_\_\_X\_  
Grabados\_\_\_Láminas\_\_\_Litografías\_\_\_Mapas\_\_\_Música impresa\_\_\_Planos\_\_\_  
Retratos\_\_\_ Sin ilustraciones\_\_\_Tablas o Cuadros\_X\_

**SOFTWARE** requerido y/o especializado para la lectura del documento:



**MATERIAL ANEXO:**

**PREMIO O DISTINCIÓN** (*En caso de ser LAUREADAS o Meritoria*):

**PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:**

**Español**

**Inglés**

- |                   |                |
|-------------------|----------------|
| 1. Covid-19       | Covid-19       |
| 2. Embarazo       | Pregnancy      |
| 3. Complicaciones | Complications  |
| 4. Hematológicas  | Hematologicals |
| 5. Anemia         | Anemia         |
| 6. Linfocitosis   | Lymphocytosis  |

**RESUMEN DEL CONTENIDO:** (Máximo 250 palabras)

La pandemia por COVID-19 también ha afectado a mujeres embarazadas, aunque en menor porcentaje, se han presentado reportes de eventos graves maternos y compromiso fetal, que representan riesgo de un parto prematuro, así como alteraciones hematológicas como leucocitosis asociada a neutrofilia en gestantes con COVID-19, que generalmente son infrecuentes en gestantes que no han sido infectadas por el virus.

El objetivo principal fue caracterizar las complicaciones hematológicas del embarazo y parto por la enfermedad COVID-19 en gestantes en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva-Huila, en estudio de tipo observacional descriptivo de serie de casos transversal retrospectivo, que incluyó 70 mujeres gestantes mayores de 18 años de edad con prueba PCR Covid-19 positiva y que presentaron complicaciones hematológicas de la gestación y del parto durante o después de la presentación de la enfermedad, entre los meses de septiembre 2020 a octubre 2021.

Los resultados obtenidos en el estudio reflejaron que un 40 % de las pacientes gestantes a término con COVID-19, presentaron leucocitosis (35%) asociada a neutrofilia (50%);



adicionalmente, se observó que la presencia de linfopenia fue baja (20%) y la principal complicación fue la presencia de anemia normocítica hipocrómica en más del 50% (62,8 %) de la población estudiada, además de la ruptura prematura de membranas que fue muy significativa.

Es importante resaltar que los laboratorios de hematología clínica juegan un papel importante en nuestra población de estudio, pues proporcionan una serie de marcadores pronósticos útiles en la evolución clínica de la enfermedad. La presencia marcada de linfocitosis sirve de alerta para tomar medidas de acción temprana en las complicaciones por COVID-19.

**ABSTRACT:** (Máximo 250 palabras)

The COVID-19 pandemic has also affected pregnant women, although in a lower percentage of women, there have been reports of serious maternal events and fetal compromise, which represent a risk of premature childbirth, as well as hematological alterations such as leukocytosis associated with neutrophilia in pregnant women with COVID-19, which are generally rare in pregnant women who have not been infected by the virus.

The main objective was to characterize the hematological complications of pregnancy and childbirth due to COVID-19 disease in pregnant women at the Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo in Neiva-Huila, in a descriptive observational study of a retrospective cross-sectional case series, which concluded with 70 pregnant women. over 18 years of age with a positive Covid-19 PCR test and who presented hematological complications of pregnancy and childbirth during or after the presentation of the disease, between the months of September 2020 to October 2021.

The results obtained in the study showed that 40% of pregnant patients at term with COVID-19 presented leukocytosis (35%) associated with neutrophilia (50%); additionally, it was observed that the presence of lymphopenia was low (20%) and the main complication was the presence of hypochromic normocytic anemia in more than 50% (62.8%) of the population studied, in addition to the premature rupture of membranes that it was very significant.

It is important to highlight that clinical hematology laboratories play an important role in our study population, since they provide a series of useful prognostic markers in the clinical evolution of the disease. The marked presence of lymphocytosis serves as an alert to take



early action measures in complications from COVID-19.

## APROBACIÓN DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: Isabella De Jesús Vásquez

Firma: 

Nombre Jurado: Gilberto Mauricio Astaiza Arias

Firma: 

Nombre Jurado:

Firma:

COMPLICACIONES HEMATOLÓGICAS, DEL EMBARAZO Y DEL PARTO  
GENERADAS POR COVID-19 EN GESTANTES EN UN HOSPITAL DE TERCER  
NIVEL DEL SUR DE COLOMBIA

KAROL VIVIANA ESPINOSA MORENO  
KAREN YULISSA MUÑOZ ROSERO  
MAIDI DAMARIS ROJAS VARGAS

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA – HUILA  
2023

COMPLICACIONES HEMATOLÓGICAS, DEL EMBARAZO Y DEL PARTO  
GENERADAS POR COVID-19 EN GESTANTES EN UN HOSPITAL DE TERCER  
NIVEL DEL SUR DE COLOMBIA

KAROL VIVIANA ESPINOSA MORENO  
KAREN YULISSA MUÑOZ ROSERO  
MAIDI DAMARIS ROJAS VARGAS

Trabajo de grado presentado como requisito para optar el título de médico

Asesores:

GILBERTO MAURICIO ASTAIZA ARIAS

Médico Especialista en Epidemiología, Magister en Educación y Desarrollo  
Comunitario, Doctor en Salud Pública

ISABELLA DE JESUS VÁSQUEZ VARGAS

Médico Residente en Gineco-Obstetricia

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA – HUILA  
2023



Nota de Aceptación

Aprobado

---

---

---



Presidente del Jurado



Firma del Jurado

Neiva, mayo del 2023

## AGRADECIMIENTOS

Queremos aprovechar este espacio para expresar nuestros sinceros agradecimientos a todas las personas que han apoyado y acompañado la realización de nuestro trabajo de grado. Su contribución ha sido indispensable para el éxito de este importante logro académico.

En primer lugar, queremos agradecer a nuestros asesores de tesis Gilberto Astaiza e Isabella Vasquez por su orientación, paciencia y dedicación a lo largo de todo el proceso. Su conocimiento y asesoría han guiado cada etapa y han sido clave para el desarrollo de nuestra investigación.

También deseamos expresar nuestra gratitud a profesores y profesoras, cuyas enseñanzas han sentado las bases de nuestra formación académica. Su conocimiento y experiencia han sido fundamentales para ampliar la perspectiva y comprensión de nuestro tema de investigación.

Agradecemos sinceramente a nuestros compañeros y compañeras de carrera, quienes han compartido con nosotras este camino de aprendizaje y crecimiento. Sus aportes, discusiones y retroalimentación han enriquecido nuestro trabajo y nos han motivado a mejorar constantemente.

A nuestras incondicionales familias, quienes han sido nuestro apoyo en todo momento. Gracias por su amor, comprensión y aliento constante. Su confianza y paciencia han sido un motor para superar los desafíos y perseverar en la culminación de mi tesis.

No podemos dejar de agradecer a las instituciones, bibliotecas y fuentes de información que han facilitado el acceso a los recursos necesarios para llevar a cabo nuestra investigación. Su labor es fundamental para el avance del conocimiento y el desarrollo de la academia.

Finalmente, nuestro más profundo agradecimiento a todas las personas que han formado parte de este proceso. Su apoyo, guía y confianza han sido invaluable. Este logro no habría sido posible sin ustedes. ¡Gracias de todo corazón!

## DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada a nuestros padres Yolanda Rosero Beltrán, Juan Ricaute Muñoz Scarpetta, Liliana Moreno Manrique, Blanca Nuvia Vargas Mazabel y Norberto Rojas Claros, quienes han sido una fuente de inspiración y apoyo constante en nuestras vidas

Queridos papás, este logro no habría sido posible sin ustedes. Gracias por su amor, paciencia, y por ser nuestros compañeros en cada paso del camino. Su apoyo incondicional, palabras de aliento y comprensión han sido nuestra fuerza en momentos de dificultad, gracias por creer en nosotras y por darnos la oportunidad de seguir nuestros sueños.

Este trabajo es una muestra de nuestra gratitud y reconocimiento hacia ustedes que nos han inspirado tanto. Esperamos que nuestro trabajo sea una pequeña contribución a la academia y a la sociedad en general. Y, sobre todo, esperamos que nuestro esfuerzo y dedicación sean una forma de retribuir todo lo que hemos recibido.

Gracias por su presencia en nuestras vidas y por hacer posible este logro. Este trabajo está dedicado a ustedes.

**Karol Viviana  
Karen Yulissa  
Maidi Damaris**

## CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	15
1. JUSTIFICACIÓN	16
2. ANTECEDENTES	18
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
4. OBJETIVOS	26
4.1. OBJETIVO GENERAL	26
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
5. MARCO CONCEPTUAL	27
5.1. FISIOPATOLOGÍA	28
5.1.1. La defensa del anfitrión contra el SARS-CoV-2	29
5.2. TRANSMISIÓN DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2	31
5.2.1. Transmisión, síntomas y complicaciones de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)	32
5.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA	34
5.4. COMPLICACIONES	34
5.5. EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO	35
5.5.1. Pruebas de diagnóstico	36
5.5.2. Imagen	37
5.6. TRATAMIENTO	37

	Pág.
5.6.1. Cuidado de apoyo y soporte respiratorio	37
5.6.2. Dirigirse al virus y la respuesta del anfitrión	39
5.7. EMBARAZO Y COVID-19	40
5.7.1. Aspectos claves.	40
5.7.2. Adaptaciones fisiológicas al embarazo y las implicaciones del COVID-19	41
5.7.2.1. Respuesta respiratoria	41
5.7.2.2. Respuesta de coagulación	41
5.7.2.3. Función de las células endoteliales	41
5.7.3. Manifestaciones clínicas	42
5.7.3.1. Fiebre	43
5.7.4. Complicaciones hematológicas y biomarcadores	43
5.7.4.1. Hemograma	41
5.7.5. Resultados maternos	46
5.7.5.1. Primer trimestre	46
5.7.5.2. Segundo / tercer trimestre	46
5.7.6. Diagnóstico	47
5.7.7. Tratamiento	47
5.7.7.1. Agentes antivirales	47
5.7.7.2. Corticosteroides prenatales	47
5.7.7.3. Sulfato de magnesio	48
6. HIPOTESIS	49
7. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	50
8. DISEÑO METODOLÓGICO	53
8.1. TIPO DE ESTUDIO	53
8.2. LUGAR	53
8.3. POBLACIÓN	53
8.4. MUESTRA	53

	Pág.
8.4.2. Criterios de inclusión. Se incluyeron aquellos con las siguientes características	54
8.4.3. Criterios de exclusión. Se excluyeron aquellos con las siguientes características	54
8.5. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS.	54
8.6. INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	55
8.7. PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	56
8.8. CONSIDERACIONES ÉTICA	56
8.8.1. Alcance	57
8.8.2. Riesgo	57
8.8.3. Costo – Beneficio	57
9. RESULTADOS	58
10. DISCUSIÓN	62
11. CONCLUSIONES	65
12. RECOMENDACIONES	66
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67
ANEXOS	75

## LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Características sociodemográficas de las gestantes con COVID-19	58
Tabla 2. Pruebas de laboratorio de las gestantes con COVID-19	59
Tabla 3. Alteraciones y complicaciones hematológicas de las gestantes con COVID-19	59
Tabla 4. Características del embarazo y el parto de las gestantes con COVID-19	60
Tabla 5. Complicaciones del embarazo y el parto de las gestantes con COVID-19	61
Tabla 6. Características clínicas y radiológicas la enfermedad COVID-19 y su desenlace final en las gestantes.	61
Tabla 7. Cronograma de actividades	76

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Eventos clave en la pandemia temprana de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)	28
Figura 2. Inmunopatogénesis de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)	31
Figura 3. Hallazgos radiológicos y patológicos del pulmón en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)	37



## LISTA DE GRAFICAS

Grafica 1.	Complicaciones hematológicas expresadas en porcentaje	Pág. 60
------------	---	------------

## LISTA DE ANEXOS

Anexo A.	Cronograma de actividades	Pág. 76
Anexo B.	Presupuesto	77

## RESUMEN

La pandemia por COVID-19 también ha afectado a mujeres embarazadas, aunque en menor porcentaje, se han presentado reportes de eventos graves maternos y compromiso fetal, que representan riesgo de un parto prematuro, así como alteraciones hematológicas como leucocitosis asociada a neutrofilia en gestantes con COVID-19, que generalmente son infrecuentes en gestantes que no han sido infectadas por el virus.

El objetivo principal fue caracterizar las complicaciones hematológicas del embarazo y parto por la enfermedad COVID-19 en gestantes en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva-Huila, en estudio de tipo observacional descriptivo de serie de casos transversal retrospectivo, que incluyó 70 mujeres gestantes mayores de 18 años de edad con prueba PCR Covid-19 positiva y que presentaron complicaciones hematológicas de la gestación y del parto durante o después de la presentación de la enfermedad, entre los meses de septiembre 2020 a octubre 2021.

Los resultados obtenidos en el estudio reflejaron que un 40 % de las pacientes gestantes a término con COVID-19, presentaron leucocitosis (35%) asociada a neutrofilia (50%); adicionalmente, se observó que la presencia de linfopenia fue baja (20%) y la principal complicación fue la presencia de anemia normocítica hipocrómica en más del 50% (62,8 %) de la población estudiada, además de la ruptura prematura de membranas que fue muy significativa.

Es importante resaltar que los laboratorios de hematología clínica juegan un papel importante en nuestra población de estudio, pues proporcionan una serie de marcadores pronósticos útiles en la evolución clínica de la enfermedad. La presencia marcada de linfocitosis sirve de alerta para tomar medidas de acción temprana en las complicaciones por COVID-19.

Palabras Clave: COVID-19, embarazo, complicaciones, hematológicas, anemia, linfocitosis

## ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has also affected pregnant women, although in a lower percentage of women, there have been reports of serious maternal events and fetal compromise, which represent a risk of premature childbirth, as well as hematological alterations such as leukocytosis associated with neutrophilia in pregnant women with COVID-19, which are generally rare in pregnant women who have not been infected by the virus.

The main objective was to characterize the hematological complications of pregnancy and childbirth due to COVID-19 disease in pregnant women at the Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo in Neiva-Huila, in a descriptive observational study of a retrospective cross-sectional case series, which concluded with 70 pregnant women. over 18 years of age with a positive Covid-19 PCR test and who presented hematological complications of pregnancy and childbirth during or after the presentation of the disease, between the months of September 2020 to October 2021.

The results obtained in the study showed that 40% of pregnant patients at term with COVID-19 presented leukocytosis (35%) associated with neutrophilia (50%); additionally, it was observed that the presence of lymphopenia was low (20%) and the main complication was the presence of hypochromic normocytic anemia in more than 50% (62.8%) of the population studied, in addition to the premature rupture of membranes that it was very significant.

It is important to highlight that clinical hematology laboratories play an important role in our study population, since they provide a series of useful prognostic markers in the clinical evolution of the disease. The marked presence of lymphocytosis serves as an alert to take early action measures in complications from COVID-19.

Keywords: COVID-19, pregnancy, complications, hematologicals, anemia, lymphocytosis

## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS), el 11 de marzo del año 2020, calificó como pandemia a la infección por el virus SARS-CoV-2 que causa la enfermedad conocida como COVID-19. En escasos meses, con una diseminación sin precedentes en la historia moderna, este virus alcanzó todas las regiones del mundo lo que, sumado a la ausencia de una terapia específica, ha afectado la vida de las personas de forma insólita; Según la OMS los principales mecanismos de transmisión del virus SARS-CoV-2 para toda la población es por medio aerosoles que pueden contaminar superficies, objetos y mucosas.

Aunque ya se han publicado estudios acerca de las características epidemiológicas, clínicas y radiológicas de pacientes que han padecido la enfermedad COVID-19, existe la preocupación en el contagio de mujeres gestantes, de acuerdo a información de los Centros para el Control y la Prevención de las enfermedades, las mujeres con embarazos avanzados o recientes corren mayor riesgo de enfermarse gravemente a causa del COVID-19 que las mujeres que no están embarazadas. Además, las mujeres embarazadas con COVID-19 corren mayor riesgo de un parto prematuro y podrían tener mayor riesgo de sufrir otros efectos adversos para su embarazo, teniendo en cuenta que en su estado el organismo puede presentar alteraciones en las líneas celulares sanguíneas que pueden llevar a la presencia de patologías hematológicas que finalmente desencadenaran complicaciones durante el embarazo y el parto. También, el embarazo se considera un estado inmunológico único. Durante este periodo el sistema inmune materno enfrenta múltiples retos, entre ellos: establecer y mantener una tolerancia alogénica con el feto y, al mismo tiempo, preservar su habilidad para protegerse contra distintos agentes microbianos. Sin embargo, las características clínicas y el potencial de transmisión vertical de este virus en las mujeres embarazadas y sus recién nacidos es aún desconocido. <sup>(1)</sup> Por consiguiente, se considera que las embarazadas constituyen una población vulnerable con ciertas susceptibilidades para la evolución natural de la enfermedad COVID-19.

## 1. JUSTIFICACIÓN

La pandemia por la infección por el virus SARS-CoV-2 en la que se ha visto inmerso el mundo durante los últimos dos años, ha traído consigo múltiples consecuencias, el impacto en la salud de la población ha sido considerado devastador, sobre todo en poblaciones que se han considerado vulnerables, como las gestantes. Las mujeres embarazadas son una población potencialmente de alto riesgo durante los brotes de enfermedades infecciosas como COVID-19, debido a la inmunosupresión fisiológica durante el embarazo, éste impone cambios inmunológicos que tienen importantes implicaciones en la gravedad y los resultados de las enfermedades virales. Aunque todavía están surgiendo datos sobre mujeres embarazadas con COVID-19, los datos sobre la morbilidad y mortalidad de COVID-19 entre mujeres embarazadas, en comparación con mujeres no embarazadas, son escasos y no concluyentes, la evidencia epidemiológica previa sugiere que muchas infecciones virales pueden resultar en un mayor riesgo de muerte y complicaciones clínicas entre las mujeres embarazadas. Durante la pandemia de SARS de 2004, se notificaron tasas más altas de complicaciones y muerte entre las mujeres embarazadas en comparación con las no embarazadas, se observaron resultados adversos similares para las mujeres embarazadas durante la pandemia de influenza H1N1 2009, los datos sobre MERS, también apuntan a un aumento de la morbilidad durante el embarazo.

En consecuencia, la realización de esta caracterización puede ser de utilidad para llenar ese vacío de información en la literatura, se necesitan datos de seguimiento adicionales sobre la infección por SARS-CoV-2 para aumentar la certeza de los hallazgos relacionados con la gravedad y las complicaciones hematológicas de la enfermedad por COVID-19 y el momento de la infección durante el embarazo, la gestación y el parto.

Dado el estado inmune único en el embarazo, como se describió anteriormente, es necesario realizar una investigación más profunda para descubrir el mecanismo exacto entre la inflamación inducida por el SARS-CoV-2 y la presencia de coagulopatía como resultado adverso o complicaciones hematológicas, del embarazo y del parto provocado por la enfermedad COVID-19. Es posible que exista un mecanismo desconocido temporalmente en la materia que comprometa la invasión del SARS-CoV-2. Por lo tanto, es necesario un seguimiento a largo plazo de las mujeres embarazadas con COVID-19 y su descendencia.

Además, esta investigación pretende servir como base para futuras investigaciones; los resultados permitirán a la comunidad médica de la región, establecer estrategias para prevenir de manera oportuna el desarrollo de complicaciones que pueden predisponer a las gestantes a la presencia de secuelas, además de iniciar una asistencia médica oportuna, temprana, personalizada, segura y eficaz una vez presentada la complicación. La importancia de esta investigación radica, entonces, en establecer si los hallazgos encontrados en la literatura internacional coinciden con las complicaciones hematológicas en gestantes que se presentan en nuestra región debido a la escasez de estudios al respecto, por tanto, se hace importante identificar descripciones clínicas que nos permitan realizar un diagnóstico oportuno y establecer si las gestantes tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones hematológicas asociadas a su condición, con qué frecuencia se presentan y cuáles son las más relevantes, para brindar la posibilidad de ampliar la perspectiva clínica, además para establecer características propias del embarazo y el parto que tienen impacto en el desarrollo de dichas complicaciones. Las embarazadas estarán atendidas por personal mucho más capacitado para afrontar su condición de embarazo y exposición al virus, la prevención oportuna de las complicaciones favorecerá la disminución de las muertes por covid-19 en la población gestante.

## 2. ANTECEDENTES

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es una enfermedad emergente con un rápido aumento en casos y muertes desde su primera identificación en Wuhan, China en diciembre de 2019. Los datos sobre COVID-19 durante el embarazo son limitados; sin embargo, la información sobre enfermedades asociadas con otros coronavirus altamente patógenos (es decir, síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio del medio oriente (MERS) podría proporcionar datos sobre los efectos de COVID-19 durante el embarazo.

El brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causado por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ha sido recientemente declarado pandemia por la Organización Mundial de la Salud. Además de sus manifestaciones respiratorias agudas, el SARS-CoV-2 también puede afectar negativamente a otros sistemas de órganos. Sin embargo, hasta la fecha, existe una comprensión muy limitada del alcance y el tratamiento de las afecciones relacionadas con COVID-19 fuera del sistema pulmonar. Esta revisión narrativa proporciona una descripción general de la literatura actual sobre las manifestaciones extrapulmonares de COVID-19 que pueden afectar los sistemas urinario, cardiovascular, gastrointestinal, hematológico, hematopoyético, neurológico o reproductivo. <sup>(13)</sup>

Un estudio presentado en la reciente reunión anual de la Sociedad de Medicina Materno-Fetal encontró que las tasas de hipertensión gestacional y preeclampsia sin características graves fueron significativamente más altas en pacientes embarazadas con resultados positivos de la prueba de PCR para COVID-19 que en aquellas que dieron negativo para COVID. -19. <sup>(14)</sup>

Aunque se ha señalado que entre una mujer gestante y una mujer no gestante pueden encontrarse patologías médicas similares, no se desconoce, el cuadro clínico de determinadas patologías, incluso los procesos terapéuticos o de diagnósticos pueden verse alterados debido a las propias alteraciones y por ende cambios que el embarazo trae consigo para la mujer <sup>(1)</sup>, alteraciones y/o cambios que finalmente determinan una condición de máximo riesgo o vulnerabilidad en ella y por ende en el feto <sup>(2)</sup>, al tratarse de un “proceso fisiológico con posibles complicaciones”<sup>(2)</sup>. Se han publicado un total de 55 casos de pacientes embarazadas con COVID 19 y los resultados de 46 recién nacidos. Un estudio en específico, que incluyó un total de 18 casos de mujeres embarazadas con neumonía



por SARS-CoV-2 reportó una media de edad de 30 años y estas pacientes se presentaron con uno o varios de los siguientes síntomas: fiebre, tos, colecistitis, odinofagia y diarrea. (4)

El tiempo entre el inicio de los síntomas y el parto se describe según el estudio descrito (4) mencionado de 1 a 7 días, con un curso clínico de neumonía por el virus similar al de pacientes no embarazadas. De estos 18 casos reportados, 10 fueron internadas antes de las 37 semanas de embarazo y tuvieron un parto prematuro, este hallazgo sugiere podría haber alguna relación entre la neumonía por SARS-CoV-2 y la incidencia de parto prematuro. Sin embargo, estas mujeres también manifestaron otras complicaciones obstétricas como óbito fetal, ruptura prematura de membranas, contracciones irregulares o preeclampsia, que en algunos casos ameritaron alguna intervención obstétrica y la consecuente terminación temprana del embarazo. (4)

Los hallazgos que se presentaron en un estudio hecho en Covid-19 durante el embarazo tiene efectos similares a los observados en población no gestante que requirió hospitalización; sin embargo, el porcentaje de casos que requirió ventilación mecánica invasiva, admisión a la UCI y desarrolló coagulopatías fue menor en las embarazadas que requirieron hospitalización. De manera similar, estudios previos sugieren que el embarazo no hace a las mujeres más vulnerables de presentar complicaciones relacionadas con el Covid-19 y que durante la gestación tiende a ser menos grave y letal en comparación con el SARS y MERS. Una revisión previa reportó una proporción combinada de muerte materna cercana a 0% en 87 embarazadas con Covid-19. Las muertes maternas por Covid-19 son causa de preocupación ya que podrían ser evitables, además de sus consecuencias para el neonato y la familia sobreviviente. (5)

En un estudio que incluyó a las mujeres gestantes atendidas desde el mes de marzo hasta julio del 2020 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) de EsSalud, Lima, Perú. Se analizaron 247 gestantes con infección por SARS-CoV-2, hospitalizadas por causa obstétrica y/o neumonía. Los casos asintomáticos corresponden al 83,0% y los leves al 10,5% de la población estudiada. Solo 3,2% de los casos presentó neumonía COVID-19 severa. El 80,5% de pacientes asintomáticas se hospitalizaron con gestación a término. El 75% de los casos severos se presentó en el tercer trimestre, y 87,5% de estos fueron prematuros. Los síntomas más comunes fueron la fiebre en 81,3% y la tos en 84,4%. Los hallazgos de laboratorio más comunes en los casos moderados y severos fueron la elevación del PCR, linfopenia y aumento de las transaminasas en 70%, 62,5% y 56,3%,

respectivamente. Se observó que 4,8% de las gestantes hospitalizadas requirió admisión a cuidados críticos, siendo así en todos los casos severos, aunque en los moderados, la mitad permaneció en el servicio de obstetricia. No se reportaron muertes maternas. (5)

En gestantes infectadas por el SARS-CoV-2, la fatiga fue el síntoma más prevalente (54.5%), seguido de tos (50.1%) y fiebre (27.6%). Otros síntomas comunes son disnea, mialgia y dolor de garganta, en aproximadamente el 21, 16 y 11% de las mujeres embarazadas, respectivamente; la prevalencia de diarrea fue inferior al 10%. Los cambios hematológicos en pacientes con COVID-19 son amplios. Se ha señalado la presencia de leucopenia en el 33.7%, linfopenia en el 83.2% y trombocitopenia en el 36.2% de los casos, intentando asociar la linfopenia con el desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria aguda o la necesidad de ingreso a la unidad de terapia intensiva (UTI), y en casos confirmados hasta el 48, 43 y 36% de las mujeres embarazadas infectadas tenían niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), linfopenia y leucocitosis, respectivamente. (11)

Se realizó un estudio longitudinal descriptivo de tipo retrospectivo que incluyó 295 mujeres gestantes a término sin complicaciones, pero asociadas a COVID-19; todas internadas para fines de parto y alumbramiento en el Hospital de la Mujer de la ciudad de La Paz -Bolivia. Respecto de las características hematológicas, se evidenció una concentración media de hemoglobina de 13,0 g/dl, leucocitos 9825/ul y plaquetas  $266 \cdot 10^3$ /ul. Las concentraciones de glucemia, creatinina, proteínas totales y albúmina estuvieron dentro de parámetros normales. Se evidenció leucocitosis asociada a neutrofilia en 114 (39 %) gestantes, sin presencia de leucopenia asociada a neutropenia (en ningún paciente); esto se constituyó una característica hematológica de las pacientes. Se observó que, en general, no hubo alteraciones cuantitativas en los linfocitos. Del total de las gestantes a término con COVID estudiadas (n=295), solo 4 (1,4 %) casos presentaron linfopenia y 1 linfocitosis, en el resto de las gestantes (98,3 %) los linfocitos se mantuvieron dentro de los rangos normales.

Respecto de las alteraciones hematológicas, no se observa linfopenia en mujeres con embarazos normales que contrajeron COVID-19, similar a lo obtenido en nuestro estudio, pero también se sabe que cuando la enfermedad por coronavirus evoluciona a moderada o grave el número de los linfocitos disminuye (12). Este dato puede ser útil en la clínica de la COVID-19 en gestantes porque la disminución de linfocitos implicaría signos de evolución desfavorable, la linfopenia reflejaría un signo de enfermedad grave o de evolución a severidad.

Con respecto al nuevo virus respiratorio, SARS-CoV-2, se pudo conocer, posee una capacidad de infección mayor a la que presentaron sus hermanos el MERS-CoV y el SARS-CoV, en la medida que es expulsado del aparato respiratorio, más, sin embargo, no se ha confirmado subyuga en las gestantes un mayor margen de riesgo para adquirir este virus. Las embarazadas no parecen ser más susceptibles a las consecuencias de la infección por la COVID-19 en comparación con la población general; sin embargo, se conoce que durante el embarazo los cambios fisiológicos predisponen a las gestantes a cuadros respiratorios. (4)

En 2003 y 2015, durante los brotes de coronavirus SARS (SARS-CoV1) y MERS (MERS-CoV), respectivamente, se observó que las gestantes tenían alto riesgo de experimentar complicaciones durante el embarazo y en el recién nacido, tales como aborto espontáneo, parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino, ingreso a unidad de cuidados intensivos, necesidad de ventilación mecánica, insuficiencia renal o coagulopatía intravascular diseminada, así como mayor riesgo de enfermedad por el virus, catalogada más grave que el resto de la población. También, se demostró en estos brotes mayor riesgo de infección que en una mujer no embarazada, debido a los cambios fisiológicos que se producen en ese periodo.

(3)

Se llevó a cabo una revisión exploratoria con objeto de conocer en gestantes su sintomatología general asociada a las infecciones por coronavirus, sus posibles complicaciones obstétricas y sus resultados neonatales. La muestra final recogió casos de 102 gestantes, con una media de edad de 31,2 años; 79 gestantes correspondían a casos de SARS-CoV-2; 14 gestantes correspondían a casos de SARS-CoV-2 y 9 gestantes a casos de MERS-CoV. La mayoría de las infecciones se detectaron durante el segundo y tercer trimestre (32 semanas  $\pm$ 10 semanas), exceptuando siete casos de SARS-CoV-2 en los que la infección se produjo durante el primer trimestre y que acabaron en un aborto espontáneo o voluntario. Se describen los datos comparativos sobre las tres enfermedades, resaltando la fiebre con un 89,5% (IC 95%: 82,6-96,3) y la neumonía con un 81,5% (IC 95%: 72,7-90,2) los síntomas comunes de los tres coronavirus. Además, se observó que la Amenaza de Parto Prematuro (APP) con un 26,6% (IC 95%: 8,9-44,2) y la cesárea con 85,4% (IC 95%:77,5-93,3) fueron las complicaciones obstétricas más frecuentes. Las complicaciones obstétricas en las mujeres que pasaron el COVID-19 durante la gestación son escasas, destacando que se produjo la APP en el 24,3% (n=18) y el Riesgo de Pérdida de Bienestar Fetal (RPBF) en un 18,9% (n=14) como urgencias obstétricas más frecuentes. De estos datos destaca que no se produjo ningún fallecimiento entre las infectadas por SARS-CoV-2. (9)

Con relación al MERS-CoV y el SARS-CoV-2 (familia Coronavirus), los estudios revelaron que las gestantes adquirirían un alto riesgo a experimentar complicaciones en el embarazo e incluso con el recién nacido desencadenando restricción del crecimiento intrauterino, parto pretérmino, aborto, ingreso a UCI, insuficiencia renal o coagulopatía intravascular diseminada, ventilación mecánica (Marañón et ál; 2020). Ahora, si bien existían estas posibilidades, el SARS-CoV-2, no representaba mayores complicaciones maternas o neonatales (4).

Un estudio incluyó 18 pacientes, con una media de edad de 30 años, los cuales se presentaron con uno de los siguientes síntomas: fiebre, tos, colecistitis, odinofagia y diarrea. El tiempo entre el inicio de los síntomas y el parto se describe de 1 a 7 días, con un curso clínico de neumonía por el virus, similar al de pacientes no embarazadas. De estas 18 pacientes, 10 fueron internadas antes de las 37 semanas de embarazo y tuvieron un parto pretérmino. Este hallazgo sugiere que podría existir alguna relación entre la neumonía por SARS-CoV-2 y la incidencia de parto pretérmino; sin embargo, estas mujeres también manifestaron otras complicaciones, entre las cuales figuran: óbito fetal, ruptura prematura de membranas, contracciones irregulares o preeclampsia, que en algunos casos ameritaron alguna intervención quirúrgica y la consecuente terminación temprana del embarazo. Es por ello que no se pudo establecer con seguridad si estas complicaciones tuvieron relación causal o no con la infección por la COVID-19. (3).

A pesar de que existen pocos casos informados, las características clínicas notificadas en gestantes con infección confirmada por la COVID-19 y en mujeres adultas no embarazadas de la población general son similares e indicativas de un curso clínico relativamente optimista, según los resultados de la infección por la COVID-19 en comparación con el SARS-CoV-1. (4)

Hay pocos datos sobre la presentación clínica de la COVID-19 en poblaciones específicas, como los niños y las embarazadas. Las manifestaciones clínicas de la COVID-19 suelen ser más leves en los niños que en los adultos. Se han notificado relativamente pocos casos confirmados de COVID-19 en lactantes, quienes también padecen enfermedad leve. Actualmente no se conoce ninguna diferencia entre las manifestaciones clínicas de la COVID-19 en embarazadas y en adultos no gestantes en edad de procrear.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad COVID-19 es una nueva patología con un rápido aumento de infectados y defunciones desde que se identificó por primera vez en Wuhan (China), en el mes de diciembre de 2019. Su secuenciación genética indica que se trata de una beta coronavirus estrechamente relacionado con el causante del síndrome respiratorio agudo severo (SIRS).

Actualmente no se conoce ninguna diferencia entre las manifestaciones clínicas de la enfermedad COVID-19 en gestantes comparadas con adultos no gestantes en edad de procrear, puesto que los síntomas están relacionados principalmente con el sistema respiratorio, el cual media un proceso inflamatorio intenso que sigue la gravedad de la enfermedad, esto con lleva a que exista una afectación en el embarazo, el parto y también a nivel hematológico.

Las gestantes son un grupo poblacional con mayor vulnerabilidad de contraer infecciones respiratorias, ya que, durante el embarazo, el tracto respiratorio superior se inflama por el alto nivel de estrógenos y progesterona, la expansión pulmonar se restringe y hace que las gestantes sean más susceptibles a la entrada de patógenos.

El boletín epidemiológico del instituto nacional de salud de Colombia número 16 de 2021 reportó 17.812 casos de COVID 19 en gestantes y 217 muertes; la mayoría de casos se presentan en mujeres de 25 a 29 años y durante el tercer trimestre de embarazo, el 97% de los casos fueron sintomáticos lo que sugiere alta probabilidad de complicación por la presencia de sintomatología.

La desregulación hematológica se ha identificado como una característica crucial de las pacientes embarazadas con enfermedad por coronavirus 2019 y está relacionada con los riesgos de deterioro hacia una enfermedad grave o crítica. Las mujeres embarazadas con enfermedad por coronavirus 2019 muestran un aumento en el recuento de glóbulos blancos, recuento de neutrófilos, proporción de neutrófilos a linfocitos y niveles de dímero D y fibrinógeno, junto con una disminución de linfocitos e interleucina 4 factores que desempeñan un papel importante en la progresión de la enfermedad en COVID-19 y el desarrollo de complicaciones. Los cambios más dramáticos registrados en mujeres embarazadas con COVID-19 es la variación de los indicadores de coagulación y fibrinólisis, donde los niveles de FIB y dímero D se presentan significativamente más altos, con PT y TTPA más bajo.

Una de las principales problemáticas acerca de la infección por SARS-CoV 2 en gestante es el vacío de información existente en la literatura dado que la infección es de reciente descubrimiento; además de la pobre existencia de estrategias en los servicios médicos que no permite prevenir de manera oportuna el desarrollo de complicaciones que pueden predisponer a las gestantes a la presencia de secuelas, dando como resultado una intervención tardía a las pacientes embarazadas infectadas por SARS-CoV-2.

Esta investigación se centra en describir cuales son las complicaciones hematológicas, del embarazo y del parto, teniendo en cuenta que las frecuentes durante el embarazo fueron, ruptura prematura de membranas en un 38,5%, placenta previa 23,1%, preeclampsia 15,4%, diabetes gestacional 15,4%, asfixia fetal, 7,7% y muerte fetal 7,7%. La mayoría de las infecciones se han detectado durante el segundo y tercer trimestre (32 semanas  $\pm$ 10 semanas), exceptuando algunos casos donde la infección se produjo durante el primer trimestre y que acabaron en un aborto espontáneo, además, las hemorragias preparto ocurrieron en un 57,1% y fueron de distinto origen, por placenta previa y por coagulación intravascular diseminada. (16)

En cuanto las complicaciones hematológicas la presencia de trombocitopenia puede reducir el recuento de plaquetas entre los pacientes graves, por lo que podríamos considerar que la trombocitopenia podría considerarse un indicador de exacerbación durante la progresión de la enfermedad.

Es recomendable que el personal sanitario que atiende a las gestantes, conozca claramente las posibles complicaciones generados por la enfermedad COVID-19 ya que, hasta ahora, la mayoría de los estudios sobre infecciones por COVID-19 en embarazadas se han visto limitados por tamaños de muestra pequeños o se han centrado en resultados específicos del embarazo, como abortos espontáneos o mortinatos (17,18). Se han informado estudios nacionales más amplios de COVID-19 en el embarazo, pero con limitaciones de datos sustanciales faltantes sobre afecciones crónicas preexistentes y variables demográficas.

Debido a que existe la necesidad de informarse sobre la enfermedad COVID-19 en gestantes, los autores se plantearon el siguiente interrogante o cuestionamiento.

¿Cuáles son las complicaciones hematológicas, del embarazo y parto en gestantes por COVID-19 en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva Huila del 2020-2021?

## 4. OBJETIVOS

### 4.1. OBJETIVO GENERAL

Caracterizar las complicaciones hematológicas, del embarazo y parto por la enfermedad COVID-19 en las gestantes en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva Huila

### 4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

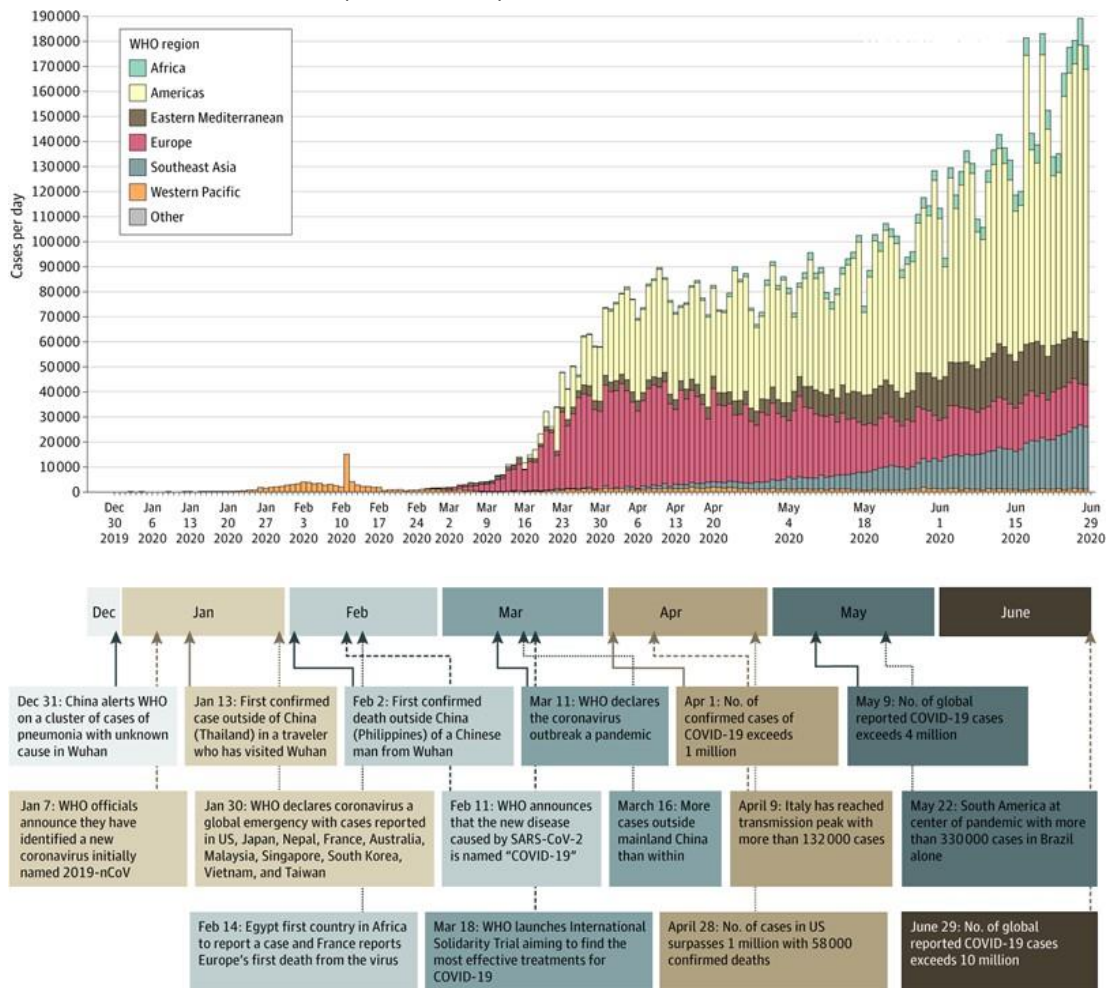
- Describir las características socio demográficas de las gestantes.
- Describir las complicaciones hematológicas que se dan por la enfermedad COVID-19 en las gestantes.
- Describir las características del embarazo y del parto de las gestantes.
- Describir las complicaciones del embarazo y parto que se dan por la enfermedad COVID-19 en las gestantes.
- Caracterizar clínica y radiológicamente la enfermedad COVID-19 y su desenlace final en las gestantes.



## 5. MARCO CONCEPTUAL

La pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha provocado un aumento repentino y significativo de las hospitalizaciones por neumonía con enfermedad multiorgánica. COVID-19 es causado por el nuevo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). La infección por SARS-CoV-2 puede ser asintomática o puede causar un amplio espectro de síntomas, como síntomas leves de infección del tracto respiratorio superior y sepsis potencialmente mortal. COVID-19 surgió por primera vez en diciembre de 2019, cuando se reconoció un grupo de pacientes con neumonía de causa desconocida en Wuhan, China. Al 1 de julio de 2020, el SARS-CoV-2 ha afectado a más de 200 países, lo que ha resultado en más de 10 millones de casos identificados con 508000 muertes confirmadas. <sup>(19)</sup>

Figura 1. Eventos clave en la pandemia temprana de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)



## 5.1. FISIOPATOLOGÍA

Los coronavirus son virus de ARN grandes, envueltos y monocatenarios que se encuentran en humanos y otros mamíferos, como perros, gatos, pollos, vacas, cerdos y aves. Los coronavirus causan enfermedades respiratorias, gastrointestinales y neurológicas. Los coronavirus más comunes en la práctica clínica son 229E, OC43, NL63 y HKU1, que generalmente causan síntomas de resfriado común en individuos inmunocompetentes. El SARS-CoV-2 es el tercer coronavirus que ha provocado que una enfermedad grave en los seres humanos se propague a nivel mundial en las últimas 2 décadas. (20) El primer coronavirus que causó una enfermedad grave fue el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), que se pensó que se originó en Foshan, China, y resultó en la pandemia de SARS-CoV de 2002-2003. 2El segundo fue el síndrome respiratorio de Oriente Medio

causado por el coronavirus (MERS), que se originó en la península arábiga en 2012.  
(21)

El SARS-CoV-2 tiene un diámetro de 60 nm a 140 nm y picos distintivos, que van desde 9 nm a 12 nm, dando a los viriones la apariencia de una corona solar. A través de la recombinación y variación genética, los coronavirus pueden adaptarse e infectar a nuevos huéspedes. Se cree que los murciélagos son un reservorio natural del SARS-CoV-2, pero se ha sugerido que los humanos se infectaron con el SARS-CoV-2 a través de un huésped intermedio, como el pangolín.

5.1.1. La defensa del anfitrión contra el SARS-CoV-2. Al comienzo de la infección, el SARS-CoV-2 se dirige a las células, como las células epiteliales nasales y bronquiales y los neumocitos, a través de la proteína espiga estructural viral (S) que se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). La serina proteasa transmembrana de tipo 2 (TMPRSS2), presente en la célula huésped, promueve la captación viral escindiendo ACE2 y activando la proteína SARS-CoV-2 S, que media la entrada del coronavirus en las células huésped. ACE2 y TMPRSS2 se expresan en las células diana del huésped, particularmente en las células epiteliales alveolares de tipo II. (22)

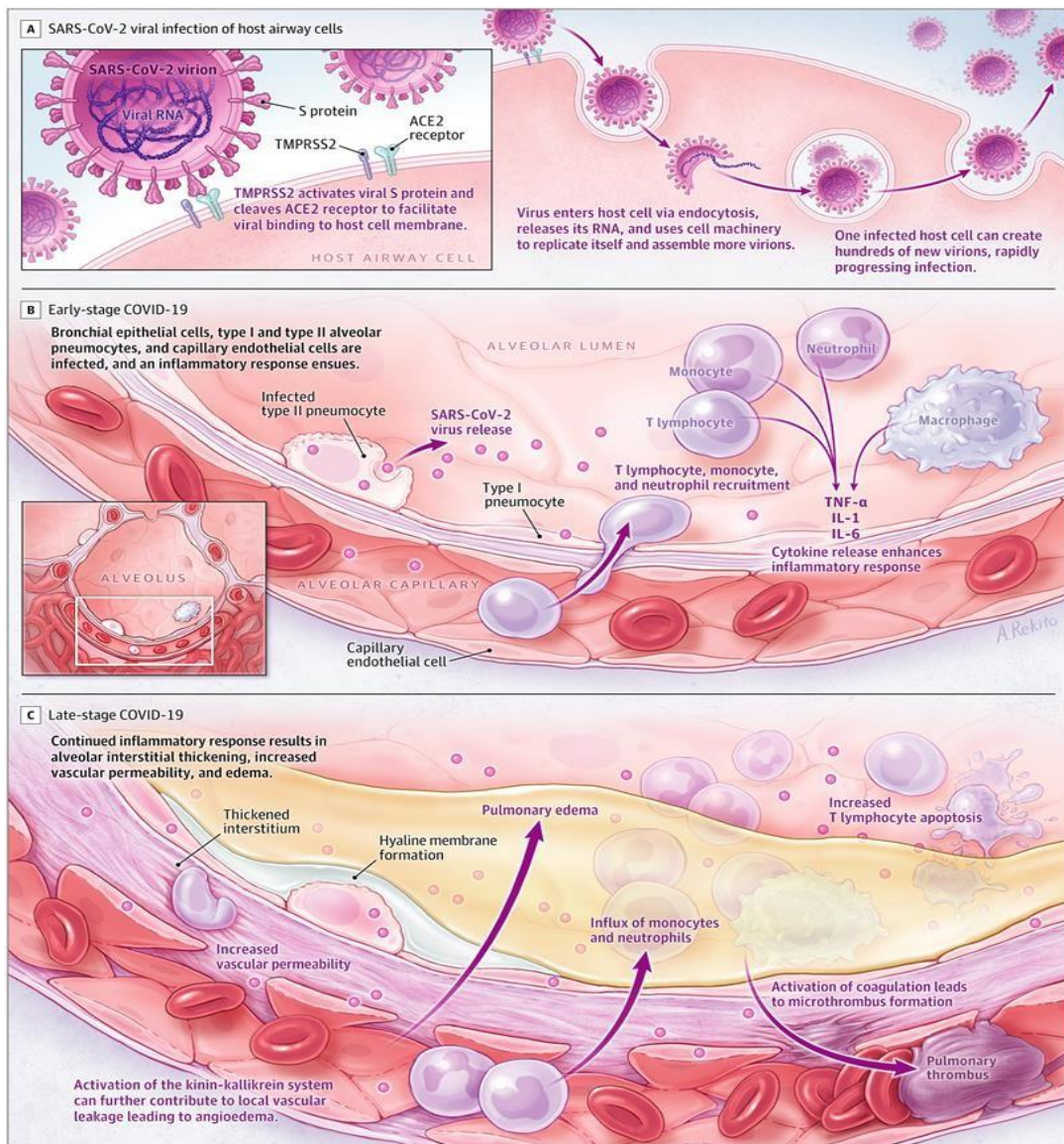
De manera similar a otras enfermedades virales respiratorias, como la influenza, puede ocurrir linfopenia profunda en individuos con COVID-19 cuando el SARS-CoV-2 infecta y destruye las células de linfocitos T. Además, la respuesta inflamatoria viral, que consiste en la respuesta inmune innata y adaptativa (que comprende la inmunidad humoral y mediada por células), altera la linfopoyesis y aumenta la apoptosis de los linfocitos. Aunque se ha planteado la hipótesis de que la regulación al alza de los receptores ACE2 de los medicamentos inhibidores de la ECA y bloqueadores del receptor de angiotensina aumenta la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2, grandes cohortes observacionales no han encontrado una asociación entre estos medicamentos y el riesgo de infección o mortalidad hospitalaria debido a COVID-19. (19)

En etapas posteriores de la infección, cuando se acelera la replicación viral, se compromete la integridad de la barrera epitelial-endotelial. Además de las células epiteliales, el SARS-CoV-2 infecta las células endoteliales capilares pulmonares, lo que acentúa la respuesta inflamatoria y desencadena una afluencia de monocitos y neutrófilos. Los estudios de autopsia han mostrado un engrosamiento difuso de la pared alveolar con células mononucleares y macrófagos que se infiltran en los espacios aéreos, además de la endotelialitis. Se desarrollan edemas e infiltrados

inflamatorios mononucleares intersticiales que aparecen como opacidades en vidrio esmerilado en la tomografía computarizada. A continuación, se produce un edema pulmonar que llena los espacios alveolares con la formación de membranas hialinas, compatible con el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) de fase temprana. El angioedema pulmonar dependiente de bradiquinina puede contribuir a la enfermedad. En conjunto, la alteración de la barrera endotelial, la transmisión de oxígeno alveolo-capilar disfuncional y la capacidad de difusión de oxígeno alterada son rasgos característicos de COVID-19. (19)

En el COVID-19 grave, se produce una activación fulminante de la coagulación y el consumo de factores de coagulación. Los tejidos pulmonares inflamados y las células endoteliales pulmonares pueden dar lugar a la formación de microtrombos y contribuir a la alta incidencia de complicaciones trombóticas, como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y complicaciones arteriales trombóticas (p. Ej., Isquemia de las extremidades, accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio) en situaciones críticas. El desarrollo de sepsis viral, definida como disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección, puede contribuir aún más al fallo multiorgánico. (23).

Figura 2. Inmunopatogénesis de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)



Tomado de: Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052

## 5.2. TRANSMISIÓN DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

Los datos epidemiológicos sugieren que las gotitas expulsadas durante la exposición cara a cara al hablar, toser o estornudar es el modo de transmisión más común. La exposición prolongada a una persona infectada (estar dentro de los 6 pies durante al menos 15 minutos) y las exposiciones más breves a personas sintomáticas (p. Ej., Tos) se asocian con un mayor riesgo de transmisión, mientras

que las exposiciones breves a contactos asintomáticos tienen menos probabilidades de resultar en transmisión. La diseminación de la superficie de contacto (tocar una superficie con virus) es otro modo posible de transmisión. La transmisión también puede ocurrir a través de aerosoles (gotitas más pequeñas que permanecen suspendidas en el aire), pero no está claro si esta es una fuente significativa de infección en humanos fuera de un entorno de laboratorio. La existencia de aerosoles en estados fisiológicos (p. Ej., Tos) o la detección de ácido nucleico en el aire no significa que las partículas pequeñas en el aire sean infecciosas. Actualmente se cree que el COVID-19 materno está asociado con un bajo riesgo de transmisión vertical. En la mayoría de las series reportadas, la infección de las madres por SARS-CoV-2 ocurrió en el tercer trimestre del embarazo.

5.2.1. Transmisión, síntomas y complicaciones de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). La transmisión 17 del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ocurre principalmente a través de gotitas respiratorias por contacto cara a cara y, en menor grado, a través de superficies contaminadas. Puede producirse la propagación de aerosoles, pero el papel de la propagación de aerosoles en humanos sigue sin estar claro. Se estima que entre el 48% y el 62% de la transmisión puede ocurrir a través de portadores presintomáticos.

Los síntomas comunes 18 en pacientes hospitalizados incluyen fiebre (70% -90%), tos seca (60% -86%), dificultad para respirar (53% -80%), fatiga (38%), mialgias (15% -44%), náuseas / vómitos o diarrea (15% -39%), dolor de cabeza, debilidad (25%) y rinorrea (7%). La anosmia o la ageusia pueden ser el único síntoma de presentación en aproximadamente el 3% de las personas con COVID-19.

Las anomalías de laboratorio frecuentes 19 entre los pacientes hospitalizados incluyen linfopenia (83%), marcadores inflamatorios elevados (p. Ej., Velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, ferritina, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , IL-1, IL-6) y parámetros de coagulación anormales. (p. ej., tiempo de protrombina prolongado, trombocitopenia, dímero D elevado [46% de los pacientes], fibrinógeno bajo).

Los hallazgos radiográficos comunes de las personas con COVID-19 incluyen infiltrados bilaterales con predominio del lóbulo inferior en la radiografía de tórax y opacidades bilaterales, periféricas en vidrio deslustrado del lóbulo inferior y / o consolidación en la tomografía computarizada de tórax.

Las complicaciones comunes <sup>(33,35,39)</sup> entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 incluyen neumonía (75%); síndrome de dificultad respiratoria aguda (15%); lesión hepática aguda, caracterizada por elevaciones de aspartato transaminasa, alanina transaminasa y bilirrubina (19%); lesión cardíaca, incluida la elevación de troponina (7% -17%), insuficiencia cardíaca aguda, arritmias y miocarditis; coagulopatía protrombótica que da lugar a episodios tromboembólicos arteriales y venosos (10% -25%); lesión renal aguda (9%); manifestaciones neurológicas, que incluyen deterioro de la conciencia (8%) y enfermedad cerebrovascular aguda (3%); y shock (6%).

La importancia clínica de la transmisión del SARS-CoV-2 desde superficies inanimadas es difícil de interpretar sin conocer la dosis mínima de partículas de virus que pueden iniciar la infección. La carga viral parece persistir a niveles más altos en superficies impermeables, como acero inoxidable y plástico, que, en superficies permeables, como cartón. <sup>(24)</sup> Se ha identificado el virus en superficies impermeables hasta por 3 a 4 días después de la inoculación. <sup>(24)</sup> Se ha documentado una contaminación viral generalizada de las habitaciones de los hospitales. <sup>(25)</sup> Sin embargo, se cree que la cantidad de virus detectada en las superficies decae rápidamente en 48 a 72 horas. <sup>(24)</sup> Aunque la detección de virus en superficies refuerza el potencial de transmisión a través de fómites (objetos como pomos de puertas, cubiertos o ropa que pueden estar contaminados con SARS-CoV-2) y la necesidad de una higiene ambiental adecuada, las gotitas se propagan de cara a cara. El contacto facial sigue siendo el modo principal de transmisión.

La carga viral en el tracto respiratorio superior parece alcanzar su punto máximo alrededor del momento del inicio de los síntomas y la diseminación viral comienza aproximadamente 2 a 3 días antes del inicio de los síntomas. <sup>(26)</sup> Los portadores asintomáticos y presintomáticos pueden transmitir el SARS-CoV-2. <sup>(27,28)</sup> En Singapur, la transmisión presintomática se ha descrito en grupos de pacientes con contacto cercano (p. Ej., A través de la asistencia a la iglesia o clases de canto) aproximadamente 1 a 3 días antes de que el paciente de origen desarrolle los síntomas. <sup>(27)</sup> se cree que la transmisión presintomática es uno de los principales contribuyentes a la propagación del SARS-CoV-2. La diseminación faríngea es alta durante la primera semana de infección en un momento en el que los síntomas aún son leves, lo que podría explicar la transmisión eficiente del SARS-CoV-2, porque las personas infectadas pueden ser infecciosas antes de darse cuenta de que están enfermas. <sup>(29)</sup> Aunque los estudios han descrito tasas de infección asintomática, que van del 4% al 32%, no está claro si estos informes representan una infección verdaderamente asintomática por personas que nunca desarrollan síntomas,

transmisión por personas con síntomas muy leves o transmisión por personas asintomáticas. En el momento de la transmisión, pero posteriormente desarrollan síntomas.

Aunque el ácido nucleico viral puede detectarse en frotis de garganta hasta 6 semanas después del inicio de la enfermedad, varios estudios sugieren que los cultivos virales son generalmente negativos para SARS-CoV-2 8 días después del inicio de los síntomas. (26,29,30). Esto sugiere que los individuos pueden salir del aislamiento en función de la mejoría clínica. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan el aislamiento durante al menos 10 días después de la aparición de los síntomas y 3 días después de la mejora de los síntomas. (31)

### 5.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA

El período de incubación medio (rango intercuartílico) (el tiempo desde la exposición hasta el inicio de los síntomas) para COVID-19 es de aproximadamente 5 (2-7) (32,33) días. Aproximadamente el 97,5% de las personas que desarrollan síntomas lo harán dentro de los 11,5 días posteriores a la infección. (32). El intervalo mediano (rango intercuartílico) desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario es de 7 (3-9) días. (34). La mediana de edad de los pacientes hospitalizados varía entre 47 y 73 años, y la mayoría de las cohortes tienen una preponderancia masculina de aproximadamente el 60%. (32,33,34) Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, del 74% al 86% tienen al menos 50 años. (34,35).

Los síntomas más comunes en los pacientes hospitalizados son fiebre (hasta el 90% de los pacientes), tos seca (60% -86%), dificultad para respirar (53% -80%), fatiga (38%), náuseas / vómitos o diarrea. (15% -39%) y mialgia (15% -44%). (34,35,36,37) Los pacientes también pueden presentar síntomas no clásicos, como síntomas gastrointestinales aislados. Se han informado disfunciones olfativas y / o gustativas en 64% a 80% de los pacientes. (38,39) la anosmia o ageusia puede ser el único síntoma de presentación en aproximadamente el 3% de los pacientes.

### 5.4. COMPLICACIONES

Las complicaciones de COVID-19 incluyen la función alterada del corazón, cerebro, pulmón, hígado, riñón y sistema de coagulación. COVID-19 puede provocar miocarditis, miocardiopatía, arritmias ventriculares e inestabilidad hemodinámica. (40) La enfermedad cerebrovascular aguda y la encefalitis se observan con



enfermedad grave (hasta en el 8% de los pacientes). <sup>(19)</sup> Los eventos tromboembólicos arteriales y venosos ocurren en un 10% a un 25% de los pacientes hospitalizados con COVID-19. En la UCI, los eventos tromboembólicos arteriales y venosos pueden ocurrir en hasta el 31% al 59% de los pacientes con COVID-19. <sup>(19)</sup>

Aproximadamente del 17% al 35% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 son tratados en una UCI, con mayor frecuencia debido a insuficiencia respiratoria hipoxémica. Entre los pacientes en la UCI con COVID-19, del 29% al 91% requieren ventilación mecánica invasiva. <sup>(35,37)</sup> Además de la insuficiencia respiratoria, los pacientes hospitalizados pueden desarrollar insuficiencia renal aguda (9%), disfunción hepática (19%), disfunción hemorrágica y de coagulación (10-25%) y shock séptico (6%).

Aproximadamente del 2% al 5% de las personas con COVID-19 confirmado por laboratorio son menores de 18 años, con una mediana de edad de 11 años. Los niños con COVID-19 tienen síntomas más leves que se limitan predominantemente al tracto respiratorio superior y rara vez requieren hospitalización. No está claro por qué los niños son menos susceptibles al COVID-19. Aunque la mayoría de los casos pediátricos son leves, un pequeño porcentaje (<7%) de los niños ingresados en el hospital por COVID-19 desarrollan una enfermedad grave que requiere ventilación mecánica. <sup>(41)</sup> Recientemente se ha descrito un síndrome inflamatorio multisistémico poco común similar a la enfermedad de Kawasaki en niños en Europa y América del Norte con infección por SARS-CoV-2. <sup>(42, 43)</sup> Este síndrome inflamatorio multisistémico en niños es poco común (2 de cada 100 000 personas <21 años). <sup>(44)</sup>

## 5.5. EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de COVID-19 generalmente se realiza mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa a través de un hisopo nasal. Sin embargo, debido a las tasas de resultados falsos negativos de las pruebas de PCR del SARS-CoV-2 de los hisopos nasales, los hallazgos clínicos, de laboratorio y de imágenes también pueden usarse para hacer un diagnóstico presuntivo.

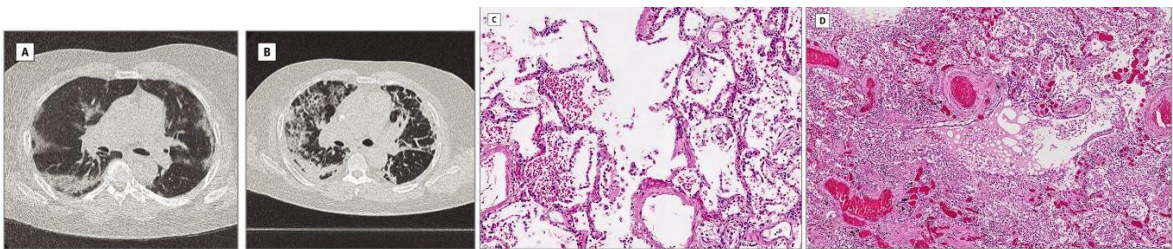
5.5.1. Pruebas de diagnóstico: reacción en cadena de la polimerasa y serología. La detección de ARN del SARS-CoV-2 basada en la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa a partir de muestras respiratorias (p. Ej., Nasofaringe) es el estándar para el diagnóstico. Sin embargo, la sensibilidad de las pruebas varía con el momento de la prueba en relación con la exposición. Un estudio de modelado estimó la sensibilidad en 33% 4 días después de la exposición, 62% el día del inicio de los síntomas y 80% 3 días después del inicio de los síntomas. <sup>(45,46)</sup> Los factores que contribuyen a los resultados falsos negativos incluyen la idoneidad de la técnica de recolección de muestras, el tiempo desde la exposición y la fuente de la muestra. Las muestras de las vías respiratorias inferiores, como el líquido de lavado broncoalveolar, son más sensibles que las muestras de las vías respiratorias superiores. Entre 1070 muestras recolectadas de 205 pacientes con COVID-19 en China, las muestras de líquido de lavado broncoalveolar tuvieron las tasas positivas más altas de resultados de la prueba de PCR del SARS-CoV-2 (93%), seguidas de esputo (72%), hisopos nasales (63%) y frotis faríngeos (32%). <sup>(45)</sup> El SARS-CoV-2 también se puede detectar en las heces, pero no en la orina. <sup>(45)</sup> La saliva puede ser una fuente alternativa de muestras que requiere menos equipo de protección personal y menos hisopos, pero requiere una mayor validación. <sup>(47)</sup>

Varias pruebas serológicas también pueden ayudar en el diagnóstico y la medición de las respuestas a nuevas vacunas. <sup>(48,49)</sup> Sin embargo, la presencia de anticuerpos puede no conferir inmunidad porque no todos los anticuerpos producidos en respuesta a la infección son neutralizantes. Se desconoce si se producen segundas infecciones por SARS-CoV-2 y con qué frecuencia. Se desconoce si la presencia de anticuerpos cambia la susceptibilidad a infecciones posteriores o cuánto dura la protección de los anticuerpos. Los anticuerpos IgM son detectables dentro de los 5 días posteriores a la infección, con niveles más altos de IgM durante las semanas 2 a 3 de la enfermedad, mientras que la respuesta de IgG se observa por primera vez aproximadamente 14 días después del inicio de los síntomas. Los títulos de anticuerpos más altos ocurren con la enfermedad más grave. <sup>(49)</sup> Los ensayos serológicos disponibles incluyen ensayos en el lugar de atención e inmunoensayos enzimáticos de alto rendimiento. Sin embargo, el rendimiento, la precisión y la validez de la prueba son variables. <sup>(50)</sup>

5.5.2. Imagen. Las anomalías características de las imágenes de tomografía computarizada de tórax para COVID-19 son las opacidades difusas en vidrio deslustrado periférico. <sup>(19)</sup> Las opacidades en vidrio deslustrado tienen márgenes mal definidos, broncogramas aéreas, engrosamiento interlobulillar o septal liso o irregular y engrosamiento de la pleura adyacente. <sup>(19)</sup> Al comienzo de la enfermedad, los hallazgos de las imágenes de tomografía computarizada de tórax en aproximadamente el 15% de los individuos y los hallazgos de la radiografía de tórax en aproximadamente el 40% de los individuos pueden ser normales. <sup>(19)</sup> La rápida evolución de las anomalías puede ocurrir en las primeras 2 semanas después del inicio de los síntomas, después de lo cual desaparecen gradualmente. <sup>(51)</sup>

Los hallazgos de la tomografía computarizada de tórax son inespecíficos y se superponen con otras infecciones, por lo que el valor diagnóstico de la tomografía computarizada de tórax para COVID-19 es limitado. Algunos pacientes ingresados en el hospital con una infección confirmada por la prueba de reacción en cadena de la polimerasa por SARS-CoV-2 tienen hallazgos de imágenes por tomografía computarizada normales, mientras que los hallazgos anormales por imágenes de tomografía computarizada de tórax compatibles con COVID-19 ocurren días antes de la detección del ARN del SARS-CoV-2 en otros pacientes. <sup>(19,51)</sup>

Figura 3. Hallazgos radiológicos y patológicos del pulmón en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)



## 5.6. TRATAMIENTO

5.6.1. Cuidado de apoyo y soporte respiratorio. Actualmente, se deben seguir las mejores prácticas para el tratamiento de apoyo de la insuficiencia respiratoria hipóxica aguda y el SDRA.

Más del 75% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 requieren oxigenoterapia suplementaria. Para los pacientes que no responden a la terapia de oxígeno convencional, se puede administrar oxígeno de cánula nasal de alto flujo

calentado. Para los pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva, se recomienda la ventilación protectora de los pulmones con volúmenes tidales bajos (4-8 ml / kg, peso corporal previsto) y una presión de meseta inferior a 30 mg Hg. Además, la posición en decúbito prono, una estrategia de presión espiratoria final positiva más alta y el bloqueo neuromuscular a corto plazo con cisatracurio u otros relajantes musculares pueden facilitar la oxigenación. Aunque algunos pacientes con insuficiencia respiratoria relacionada con COVID-19 tienen una alta distensibilidad pulmonar, <sup>(19)</sup> todavía es probable que se beneficien de la ventilación protectora de los pulmones.

El umbral para la intubación en la insuficiencia respiratoria relacionada con COVID-19 es controvertido, porque muchos pacientes tienen un trabajo respiratorio normal, pero hipoxemia grave. <sup>(52)</sup> La intubación “más temprana” deja tiempo para un proceso de intubación más controlado, lo cual es importante dados los desafíos logísticos de trasladar a los pacientes a una sala de aislamiento aéreo y ponerse el equipo de protección personal antes de la intubación. Sin embargo, la hipoxemia en ausencia de dificultad respiratoria se tolera bien y los pacientes pueden evolucionar bien sin ventilación mecánica. Los umbrales de intubación más tempranos pueden resultar en tratar a algunos pacientes con ventilación mecánica innecesariamente y exponerlos a complicaciones adicionales. Actualmente, no existe evidencia suficiente para hacer recomendaciones con respecto a la intubación más temprana frente a la posterior.

En estudios observacionales, aproximadamente el 8% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 experimentan una coinfección bacteriana o micótica, pero hasta el 72% son tratados con antibióticos de amplio espectro. <sup>(53)</sup> En espera de más datos, puede ser prudente suspender los fármacos antibacterianos en pacientes con COVID-19 y reservarlos para aquellos que presenten hallazgos radiológicos y / o marcadores inflamatorios compatibles con coinfección o que estén inmunodeprimidos y / o en estado crítico. <sup>(19)</sup>

5.6.2. Dirigirse al virus y la respuesta del anfitrión. Se están evaluando o desarrollando las siguientes clases de medicamentos para el tratamiento de COVID-19: antivirales (p. Ej., Remdesivir, favipiravir), anticuerpos (p. Ej., Plasma convaleciente, inmunoglobulinas hiperinmunes), agentes antiinflamatorios (dexametasona, estatinas) terapias (p. ej., tocilizumab, sarilumab, anakinra, ruxolitinib), anticoagulantes (p. ej., heparina) y antifibróticos (p. ej., inhibidores de tirosina quinasa). Es probable que diferentes modalidades de tratamiento puedan tener diferentes eficacias en diferentes etapas de la enfermedad y en diferentes manifestaciones de la enfermedad. Se esperaría que la inhibición viral fuera más eficaz en las primeras etapas de la infección, mientras que, en pacientes hospitalizados, los agentes inmunomoduladores pueden ser útiles para prevenir la progresión de la enfermedad y los anticoagulantes pueden ser útiles para prevenir complicaciones tromboembólicas.

Se han iniciado más de 200 ensayos de cloroquina / hidroxicloroquina, compuestos que inhiben la entrada viral y la endocitosis del SARS-CoV-2 in vitro y pueden tener efectos inmunomoduladores beneficiosos in vivo, pero se han iniciado los primeros datos de ensayos clínicos en pacientes hospitalizados con COVID-19 no ha demostrado un beneficio claro. Los efectos adversos son comunes, sobre todo la prolongación del intervalo QT con un mayor riesgo de complicaciones cardíacas en una población ya vulnerable. Estos hallazgos no apoyan el uso no indicado en la etiqueta de (hidroxi) cloroquina con o sin la coadministración de azitromicina. Los ensayos clínicos aleatorizados están en curso y deberían proporcionar más orientación. (54,55, 56).

La mayoría de los medicamentos antivirales que se someten a pruebas clínicas en pacientes con COVID-19 son agentes antivirales reutilizados desarrollados originalmente contra la influenza, el VIH, el Ébola o el SARS / MERS. El uso del inhibidor de la proteasa lopinavir-ritonavir, que altera la replicación viral in vitro, no mostró beneficios en comparación con la atención estándar en un ensayo aleatorizado, controlado y abierto de 199 pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 grave. (19). Entre los inhibidores de la ARN polimerasa dependientes de ARN, que detienen la replicación del SARS-CoV-2, que se están evaluando, incluidos ribavirina, favipiravir y remdesivir, este último parece ser el más prometedor.

Los estudios de corticosteroides para la neumonía viral y el SDRA han arrojado resultados mixtos. Se recomienda la profilaxis tromboembólica con heparina

subcutánea de bajo peso molecular para todos los pacientes hospitalizados con COVID-19. <sup>(19)</sup>.

## 5.7. EMBARAZO Y COVID-19

Hay muchas incógnitas para las mujeres embarazadas durante la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). La experiencia clínica de embarazos complicados con infección por otros coronavirus, por ejemplo, el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio, ha llevado a que la mujer embarazada se considere potencialmente vulnerable a una infección grave por SRAS-CoV-2. Los cambios fisiológicos durante el embarazo tienen un impacto significativo en el sistema respiratorio, la función cardiovascular, la coagulación y los procesos hematológicos del organismo. Estos pueden tener efectos positivos o negativos en la progresión de la enfermedad COVID-19. La infección asintomática presenta un desafío adicional con respecto a la prestación de servicios, la prevención y el manejo. Además de los impactos directos de la enfermedad, una plétora de consecuencias indirectas de la pandemia afecta negativamente la salud materna, incluido un acceso reducido a los servicios de salud reproductiva, una mayor tensión en la salud mental y una mayor privación socioeconómica.

### 5.7.1. Aspectos claves.

- El riesgo de enfermedad grave por coronavirus 2019 (COVID-19) durante el embarazo puede ser mayor que en la población general.
- Los factores de riesgo de COVID-19 grave son similares en el embarazo a los de la población general.
- La transmisión vertical es plausible, pero los mecanismos son inciertos. La enfermedad neonatal grave parece ser poco común.
- Es probable que el uso de corticosteroides prenatales para la amenaza de parto prematuro sea seguro para la madre, y el uso de corticosteroides para la enfermedad materna grave puede ser beneficioso.
- Los médicos deben tener un umbral bajo para la tromboprolifaxis en madres con COVID-19 y para la investigación de posibles eventos tromboembólicos.

- Se debe alentar a las madres con COVID-19 a amamantar si pueden, pero deben usar equipo de protección personal para hacerlo.
- El COVID-19 asintomático durante el embarazo parece ser común, pero su significado clínico es incierto.

#### 5.7.2. Adaptaciones fisiológicas al embarazo y las implicaciones del COVID-19

5.7.2.1. Respuesta respiratoria. Además de los cambios inmunológicos sistémicos del embarazo que tienen el potencial de tener un impacto en la función pulmonar, los cambios anatómicos también están presentes en el sistema respiratorio. Las alteraciones fisiológicas de la forma del tórax y la elevación del diafragma debido a la ferulización del diafragma por parte del útero grávido provocan cambios en la función respiratoria. Aunque hay un aumento de 30 a 40% en el volumen corriente, la reducción en el volumen torácico conduce a una disminución de la capacidad residual funcional, los volúmenes al final de la espiración y los volúmenes residuales desde principios del embarazo. La reducción de la capacidad pulmonar total y la incapacidad para eliminar las secreciones pueden hacer que las mujeres embarazadas sean más susceptibles a infecciones respiratorias graves. (57).

5.7.2.2. Respuesta de coagulación. El embarazo es un estado de hipercoagulabilidad con un aumento de la producción de trombina y un aumento de la inflamación intravascular. Durante el embarazo, hay niveles más altos de coagulación circulante y factores fibrinolíticos, como la plasmina, y estos pueden estar implicados en la patogenia de la infección por SARS-CoV-2 (56). Las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo de eventos tromboembólicos con mortalidad asociada. Por lo tanto, las mujeres embarazadas con COVID-19 pueden tener factores de riesgo aditivos o sinérgicos de trombosis. Las pautas actuales recomiendan que todas las mujeres embarazadas con COVID-19 confirmado deben recibir tromboprofilaxis hasta 10 días después del parto. (57).

5.7.2.3. Función de las células endoteliales. La mortalidad en COVID-19 se debe principalmente al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). La evidencia emergente sugiere que la disfunción de las células endoteliales pulmonares tiene un papel importante en la aparición y progresión del SDRA.

La adaptación vascular materna al embarazo es fundamental para obtener resultados óptimos del embarazo. En el momento de la implantación, las arteriolas espirales uterinas especializadas se remodelan para formar senos que se convierten en vellosidades placentarias. La fisiología vascular sistémica también sufre adaptaciones significativas al embarazo. El volumen de sangre materna aumenta, la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico aumentan el gasto cardíaco en un 30 a 50% y la resistencia vascular disminuye.

Los embarazos afectados por preeclampsia se caracterizan por hipertensión y proteinuria. La preeclampsia se asocia con complicaciones maternas significativas (accidente cerebrovascular, paro cardíaco, insuficiencia renal, insuficiencia hepática) y fetales (restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), parto prematuro, muerte fetal). Las mujeres con preeclampsia tienen una disminución insuficiente de la resistencia vascular en la gestación media o tardía y una disfunción de las células endoteliales asociada. Dada la importancia potencial de la función de las células endoteliales en el desarrollo y progresión del COVID-19, estas mujeres pueden tener un riesgo particular si se infectan. (57).

5.7.3. Manifestaciones clínicas. Los síntomas clínicos más comunes de COVID-19 en la población general son fiebre (91%), tos (67%), fatiga (51%) y disnea (30%). La fiebre (68%) y la tos (34%) también son los síntomas más comunes en mujeres embarazadas con COVID-19, con otros síntomas que incluyen disnea (12%), diarrea (6%) y malestar (12%). (61).

La mayoría de las mujeres embarazadas son menores de mediana edad; sin embargo, es importante considerar el impacto potencial de la hiperglucemia y la hipertensión preexistentes en los resultados de COVID-19 en mujeres embarazadas.

En las mujeres embarazadas que desarrollan neumonía por COVID-19, los primeros datos han mostrado una tasa similar de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) que las mujeres no embarazadas, pero tasas más altas de parto prematuro y por cesárea. Las tasas de letalidad de SARS y MERS fueron del 25% y 27%, respectivamente, en comparación con solo el 1% para COVID-19.

Sin embargo, hasta ahora, el COVID-19 parece producir resultados de embarazos maternos menos graves que el SARS o el MERS. (61).



5.7.3.1. Fiebre. La fiebre es la manifestación más común en pacientes con COVID-19 y puede estar asociada con un mayor riesgo de anomalías congénitas, incluidos defectos del tubo neural y aborto espontáneo durante la organogénesis en el primer trimestre. Si se prescriben agentes antipiréticos, se deben evitar los medicamentos inflamatorios no esteroideos (AINE), ya que se han asociado con un mayor riesgo de aborto espontáneo al comienzo del embarazo e hipertensión pulmonar fetal después de las 30 semanas de gestación. El acetaminofén se puede recetar de forma segura y puede reducir los riesgos durante el embarazo asociados con la exposición a la fiebre. (61).

5.7.4. Complicaciones hematológicas y biomarcadores. Fuera del embarazo, el COVID-19 grave es protrombótico y proinflamatorio, y la presencia de coagulopatía se asocia con un peor pronóstico; El 71% de los pacientes que mueren tienen coagulopatía intravascular diseminada (CID) según la definición de los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) en comparación con el 0,6% entre los supervivientes.

Se han notificado complicaciones hemostáticas y tromboembólicas en las mujeres embarazadas con infección por COVID-19. Las estimaciones de la incidencia de CID en mujeres embarazadas oscilan entre el 0,03 y el 0,35%. El riesgo de complicaciones hemostáticas y tromboembólicas es mayor en mujeres embarazadas con infección por COVID-19 que en mujeres embarazadas sin infección por COVID-19.

El consejo actual del RCOG que recomienda que todas las mujeres embarazadas ingresadas con COVID confirmado o sospechado -19 reciben heparina profiláctica de bajo peso molecular (HBPM), a menos que se espere el nacimiento dentro de las 12 h, y continúen con esto durante 10 días después del alta.

Para diagnosticar la coagulopatía en una mujer embarazada con COVID-19, recomendamos verificar un hemograma completo, productos de degradación de fibrina / dímero D (FDP), pantalla de coagulación y fibrinógeno y usar estos parámetros para calcular la puntuación DIC relacionada con el embarazo. Estos parámetros son útiles si la mujer necesita un parto y pueden orientar el apoyo de los productos sanguíneos.

Dadas las mayores posibilidades de trombosis en el embarazo, es necesario que haya un alto índice de sospecha de TEV en este grupo de pacientes si también

tienen COVID-19. El dímero D en COVID es probable que sea mucho más alto. Si la mujer está próxima al parto, entonces los parámetros de coagulación y el recuento de plaquetas tendrán implicaciones potenciales para el parto y la orientación de un hematólogo sería apropiada para cada paciente individual.

La investigación y el tratamiento de la trombosis sospechada deben ser los mismos que para las mujeres embarazadas sin COVID. (62).

La trombocitopenia, durante la actual pandemia de COVID-19, se ha propuesto como un biomarcador potencial utilizado para identificar los casos con mayor riesgo de complicaciones como Trombocitopenia gestacional (GT), Síndrome de HELLP, Trombocitopenia inmunitaria (PTI) y Preeclampsia. Esta manifestación hematológica se puede observar en el embarazo como consecuencia de varias condiciones, que pueden ser benignas o patológicas. (63).

5.7.4.1. Hemograma: Un hemograma completo es un análisis de sangre que se usa para evaluar el estado de salud general y detectar una amplia variedad de enfermedades, incluida la anemia, las infecciones y la leucemia, mide los niveles de varios componentes y características de la sangre, tales como los siguientes:

- Los glóbulos rojos, que transportan el oxígeno
- Los glóbulos blancos, que combaten las infecciones
- La hemoglobina, la proteína de los glóbulos rojos que transporta el oxígeno
- El hematocrito, la proporción de glóbulos rojos comparada con el componente líquido, o «plasma», de la sangre
- Las plaquetas, que ayudan a coagular la sangre

Un aumento o una disminución anormal en los recuentos de células, evidenciados por el hemograma completo, podría indicar que posees una enfermedad no diagnosticada que debe evaluarse en mayor profundidad.

Los hallazgos en el hemograma para mujeres gestantes se evalúan estableciendo los siguientes valores:

Anemias:

- Normocítica normocrómica (normocítica con VCM entre 80 a 95 fL y normocrómica con MCH entre 30 a 34 pg)
- Microcítica hipocrómica (microcítica con VCM menor de 80 fL e hipocrómica concentración de MCH menor de 30 pg)
- Macroscítica normocrómica (macroscítica con VCM mayor de 95 fL y normocrómica con MCH entre 30 a 34 pg)
- Normocítica hipocrómica (normocítica con VCM entre 80 a 95 fL e hipocrómica concentración de MCH menor de 30 pg)

Plaquetas:

- Trombocitosis: plaquetas mayores a  $450 \times 10^3/ul$
- Trombocitopenia: plaquetas menores a  $150 \times 10^3/ul$

Pancitopenia: Anemia + trombocitopenia + leucopenia = (Hemoglobina menor a 11 gr/dl + plaquetas menores  $150 \times 10^3/ul$  + glóbulos blancos menores de  $4.0 \times 10^3/ul$ )

Líneas celulares:

- Leucopenia (glóbulos blancos menores de  $4.0 \times 10^3/ul$ )
- Leucocitosis (glóbulos blancos mayores de  $10.0 \times 10^3/ul$ )
- Neutropenia (Neutrófilos menores  $2.0 \times 10^3/ul$ )
- Neutrofilia (Neutrófilos mayores  $7.0 \times 10^3/ul$ )
- Linfopenia (Linfocitos menores  $0.8 \times 10^3/ul$ )
- Linfocitosis (Linfocitos mayores  $4.0 \times 10^3/ul$ )

### 5.7.5. Resultados maternos

5.7.5.1. Primer trimestre. Li et al. informó que cuatro de siete mujeres embarazadas con SARS que se presentaron en el primer trimestre tuvieron abortos espontáneos y dos tuvieron interrupciones electivas. El único superviviente recién nacido nació a término y no se informaron anomalías. <sup>(62)</sup>.

Solo hay un informe de una mujer embarazada con MERS, que se presentó a las 6 semanas de gestación. Ella estaba asintomática y posteriormente dio a luz a un bebé sano a término. Actualmente no hay datos sobre las infecciones por COVID-19 durante el primer trimestre, por lo que se desconoce el efecto de COVID-19 en el feto durante el primer trimestre.

5.7.5.2. Segundo / tercer trimestre. Lam et al. sugirió que las mujeres embarazadas con SARS tenían una mayor tasa de mortalidad materna, intubación e ingreso en la UCI que las mujeres no embarazadas con SARS, pero que la transmisión del virus al lactante no ocurrió 19. También se han informado más complicaciones como aborto espontáneo, parto prematuro y recién nacidos pequeños para la edad gestacional. Sin embargo, un estudio no informó aumentos en los riesgos de aborto espontáneo y parto prematuro espontáneo en mujeres embarazadas COVID-19. <sup>(62)</sup>.

Muchas infecciones sistémicas y estados inflamatorios están asociados con el parto prematuro y se han informado partos prematuros en mujeres infectadas con COVID-19. Sin embargo, la mayoría de ellos se notificaron en China, que tiene un sistema médico diferente, y aún no está claro si el SARS-CoV-2 causó estos nacimientos prematuros o si fue iatrogénico debido a sufrimiento materno o fetal u otras indicaciones. <sup>(61)</sup>.

5.7.6. Diagnóstico. Un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR) es el estándar de oro para el diagnóstico. La radiografía de tórax (CXR) y la tomografía computarizada (TC) de tórax pueden ayudar en el diagnóstico y pueden usarse para evaluar la extensión y el seguimiento de COVID-19. La CXR se puede realizar rápida y fácilmente junto a la cama, mientras que la CT de tórax es más sensible en la etapa inicial de la infección. Sin embargo, las preocupaciones con respecto a los posibles efectos teratogénicos para el feto por la exposición a la radiación son inevitables. La dosis acumulativa aceptada de radiación ionizante durante el embarazo es de 5 rad, y ningún estudio de diagnóstico único excede esta dosis. La cantidad de exposición al feto de una radiografía de tórax de dos vistas de la madre es de solo 0,00007 rad, y 10 cortes de TC de tórax dan como resultado una exposición de <0,1 rad. Por lo tanto, en mujeres embarazadas con sospecha de COVID-19, la CXR y la TC, si están indicadas, pueden considerarse y realizarse de manera segura. También se puede utilizar un escudo de irradiación abdominal sobre el útero grávido para una mayor protección fetal. También se ha sugerido la ecografía pulmonar para un diagnóstico rápido de neumonía en mujeres embarazadas. (61).

#### 5.7.7. Tratamiento

5.7.7.1. Agentes antivirales; Actualmente no hay tratamientos aprobados para COVID-19, aunque se están evaluando varios agentes, incluidos la cloroquina y el remdesivir. La hidroxicloroquina puede atravesar la placenta y se secreta en la leche, sin embargo, su concentración es baja por lo que no se ha reportado toxicidad ocular fetal. No se recomiendan otros agentes antivirales durante el embarazo a menos que formen parte de un ensayo clínico. (61).

5.7.7.2. Corticosteroides prenatales; Los corticosteroides pueden retrasar la eliminación del virus del organismo y están asociados con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con COVID-19. Sin embargo, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomienda los corticosteroides prenatales entre las 24 + 0 y 33 + 6 semanas de gestación para promover la maduración pulmonar fetal, con el fin de reducir la morbilidad y la mortalidad neonatal del parto prematuro en mujeres embarazadas con COVID 19. Estas recomendaciones deben adaptarse a circunstancias clínicas específicas, sopesando los riesgos y beneficios individualizados tanto para los recién nacidos como para las madres. (61).

5.7.7.3. Sulfato de magnesio; El sulfato de magnesio se utiliza para la neuro protección neonatal y la profilaxis de la eclampsia. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos potenciales de depresión respiratoria materna.  
(61).

## 6. HIPOTESIS

La respuesta específica y el estado de coagulación-fibrinólisis como factores hematológicos entre las mujeres embarazadas con COVID-19 pueden desempeñar un papel importante en la progresión de la enfermedad en COVID-19 y la presencia de complicaciones como alta tasa aborto espontáneo, parto prematuro, preeclamsia, cesárea e incluso muerte perinatal, esto debido a la alta predisposición en presentación de procesos inflamatorias generando tormenta de citoquinas que aumenta la exacerbación de esta infección COVID-19.

## 7. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	DIMENSION O SUBVARIABLES	INDICADOR	NIVEL DE MEDICION
Sociodemográficas	Conjunto de datos de naturaleza social que describen las características de una población	Edad materna	Número de años	Razón
		Edad Gestacional	Numero de semanas de gestación	Razón
		Hijos	Número de hijos	Razón
		Procedencia	Lugar de procedencia	Nominal
		Estado civil	Casada Soltera Divorciada Viuda	Nominal
		Ocupación	Tipo de ocupación	Nominal
		Nivel educativo	Básica primaria Básica media Bachiller académico Pregrado Postgrado	Nominal
Hematológicas	Estudios de laboratorio en el cual se reportan los valores correspondientes a la cantidad y distribución porcentual de las distintas células de la sangre.	Cuadro Hemático	Glóbulos blancos: $\times 10^3/\text{ul}$ Linfocitos: $\times 10^3/\text{ul}$ Monocitos: $\times 10^3/\text{ul}$ Neutrófilos: $\times 10^3/\text{ul}$ Eosinófilos: $\times 10^3/\text{ul}$ Basófilos: $\times 10^3/\text{ul}$ Recuento de G. Rojos: $\times 10^6/\text{ul}$ VCM: fL HB CM: pg Concentración HB CM: gr/dl Recuento total de plaquetas en la sangre: $\times 10^3/\text{ul}$ Hematocrito: % Hemoglobina: gr/dl	Continua
		Tiempos de coagulación	PT (segundos) PTT (segundos)	Continua
		Dímero D	ng/ml	Continua



		Fibrinógeno	Mg/dl	Continua
		Síntomas	Astenia Adinamia Mareo Dificultad respiratoria Nauseas Vomito Cefalea Hemorragia Hematomas Petequias	Nominal- Si/NO
Embarazo y el parto		Control Prenatal	Si / No	Nominal
			Número de controles prenatales	Ordinal
			Monitoreo fetal	Nominal
			Trimestre	Ordinal
		Tipo parto	Vaginal o cesárea	Nominal
		Tipo nacimiento	Prematuro A termino Post termino	Nominal
Complicaciones Embarazo y Parto		Ruptura prematura de membranas	Si/No	Nominal
		Anomalía de placenta	Si / No  Placenta previa Placenta accreta Desprendimiento prematuro de placenta	Nominal

		Mortalidad	Número de defunciones COVID-19 de por	Nominal
Caracterización del COVID-19	Diferentes variables que van a describir los síntomas, comorbilidades, pruebas diagnósticas e imagenológicas de la enfermedad COVID-19	Síntomas	Tos Disnea Cefalea Diarrea Anosmia Ageusia	Nominal Si/NO
		Signos clínicos	Fiebre Adinamia Astenia	Nominal
		Signos radiológicos	Consolidaciones Opacidades Vidrio esmerilado bilaterales	Nominal
		Comorbilidades	Si o no	Nominal
		Cual comorbilidad	Tipo de comorbilidad	
		Laboratorio PCR	Positiva Negativa	Razón
		Pruebas imagenológicas	Tac RX Ecografía	Nominal

## 8. DISEÑO METODOLÓGICO

### 8.1. TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio observacional descriptivo de serie de casos transversal retrospectivo; es observacional, porque no hay intervención por parte del investigador y se limita a medir las variables previamente ya establecidas y descriptivo porque es basado en la descripción de un fenómeno dentro de la población a estudiar y conocer su distribución en la misma. La serie de casos trasversal describe cada una de las características incluidas en las historias clínicas del grupo de personas a estudiar en un momento dado del tiempo, y retrospectivo porque se utilizarán historias clínicas cuyo objetivo es averiguar las complicaciones del grupo en común.

### 8.2. LUGAR

Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. La Empresa Social del Estado Hospital Departamental “Hernando Moncaleano Perdomo” una institución de tercer nivel ubicada en el municipio de Neiva que atiende a la población del Huila, el sur del Tolima, el Caquetá, parte del Amazonas, el Putumayo y el sur del Cauca. El Hospital cuenta con la mayor capacidad instalada de la región en el área de hospitalización, ofreciendo atención permanente de todas las especialidades básicas.

### 8.3. POBLACIÓN

Historias clínicas de Pacientes gestantes mayores de 18 años durante cualquier trimestre con enfermedad de covid 19 que presentaron complicaciones hematológicas, de la gestación y el parto durante o después de la presentación de la enfermedad, atendidas en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva en el periodo comprendido entre los meses de septiembre del año 2020 al mes de octubre del 2021.

### 8.4. MUESTRA

La muestra es no representativa, dentro de la investigación se establece un patrón (criterios de inclusión) al seleccionarla. El cálculo aproximado de gestantes con covid-19 en el periodo definido es 150 casos.

8.4.1. Muestreo. Muestreo no probabilístico por criterios, este método cumple con las características de interés del investigador, se seleccionan intencionalmente a los individuos de la población que cumplen con los criterios de inclusión, hasta alcanzar el número necesario para la muestra.

8.4.2. Criterios de inclusión. Se incluyeron aquellos con las siguientes características:

- Historia clínica de pacientes mayores de 18 años en estado de gestación.
- Pacientes embarazadas con diagnóstico COVID-19.
- Contar con prueba serológica o PCR positiva para COVID-19.
- Pacientes gestantes con COVID-19 con alteraciones en biomarcadores hematológicos confirmados por laboratorio.
- Pacientes gestantes con COVID-19 con alguna complicación durante el embarazo y el parto.

8.4.3. Criterios de exclusión. Se excluyeron aquellos con las siguientes características:

- Pacientes gestantes menores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de COVID-19 que firmaron alta voluntaria.
- Pacientes que no cuenten con la confirmación por laboratorio de enfermedad COVID-19.

## 8.5. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS.

La técnica utilizada en este proyecto investigativo es la REVISION DOCUMENTAL de tipo mixta que incluye variables cuantitativas donde se registran los datos obtenidos de los laboratorios clínicos y cualitativas donde se registran los signos y síntomas de la enfermedad y sus complicaciones consignadas en las historias

clínicas de pacientes ingresados al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, Colombia con diagnóstico de Sars-Cov 2. De seguimiento retrospectivo en el periodo comprendido entre los meses de septiembre del año 2020 al mes de octubre 2021. Para llevar a cabo la recolección de datos, inicialmente se presentará el estudio al comité de bioética del hospital universitario de Neiva para su debida autorización. Posteriormente a la aprobación del comité de bioética se iniciará la recolección datos de la siguiente forma:

- Recolección de datos se llevará a cabo durante la jornada mañana de los días sábado y domingo por parte de los investigadores y serán guardados íntegramente en la carpeta de Google Drive previamente creada para tal fin.
- Creación de carpeta en Google Drive para la recolección de datos. Es necesario la creación de una carpeta a la cual tengan acceso todos los participantes para que ahí sean recolectados todos los reportes obtenidos por los participantes del proyecto al momento de ir a obtener la información.
- Análisis de cada una de las historias clínicas seleccionadas.
- Se llenará un formato con los datos de cada una de las pacientes para poder subirlos a la base de datos y así poder realizar el correspondiente análisis.
- Los recursos a utilizar estarán conformados por: computador, USB, internet.

#### 8.6. INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

El instrumento consiste en una base de datos del programa Excel que contiene las variables descritas en los objetivos del estudio. El formato tiene como propósito obtener y organizar información de las historias clínicas de pacientes gestantes mayores de 18 años durante cualquier trimestre con enfermedad de covid 19 que presentaron complicaciones inmunohematológicas, de la gestación y el parto durante o después de la presentación de la enfermedad, ingresadas al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, Colombia en el periodo comprendido entre los meses de septiembre del año 2020 al mes de octubre de 2021.

## 8.7. PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información se recolectará de una fuente secundaria debido a que se obtendrá de historias clínicas de Pacientes gestantes mayores de 18 años durante cualquier trimestre con enfermedad de covid 19 que presentaron complicaciones hematológicas, de la gestación y el parto que fueron previamente diligenciadas por el personal médico.

Los datos obtenidos mediante la aplicación del instrumento serán ingresados en un archivo de EXCEL donde se organizarán en tablas de frecuencia y tablas de variables cruzadas que correspondan con variables sociodemográficas y la presentación de las complicaciones en cada una de ellas, además, variables hematológicas e inmunológicas igualmente con la presentación de las complicaciones.

El análisis estadístico se realizará incorporando los datos en una matriz creada en Microsoft Excel 2019 que contiene los datos específicos obtenidos por cada variable, se procesarán en el programa estadístico Python, con el cual se generaron estadísticas descriptivas (frecuencias absolutas y relativas) para las variables cualitativas, medidas de tendencia central, y medidas de dispersión para las variables cuantitativas.

Se compararán los datos demográficos y los resultados clínicos iniciales. Utilizaremos la prueba de chi-cuadrado de Pearson para comparar variables discretas y para la comparación de variables continuas se utilizará la prueba t de Student en distribución normal y la prueba de Mann Whitney en no normal.

## 8.8. CONSIDERACIONES ÉTICA

La investigación presente se considera estudio sin riesgo, según la clasificación de la Resolución 008430 de 1993, Artículo 11. Pues la técnica y métodos de investigación documental retrospectiva no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio. Por tratarse de un estudio sin riesgo, se exonera de la obtención de consentimiento informado. Los datos de la historia clínica serán manipulados únicamente por los autores, con total confidencialidad de los datos allí consignados.

Esta investigación esta eximida de la utilización de un consentimiento informado debido a que: supone un riesgo mínimo para los participantes, la exención no afectara negativamente los derechos y el bienestar de los participantes y no se podría llevar a cabo de manera práctica sin la exención. Los datos obtenidos serán almacenados en una base de datos en Excel y su uso será confidencial y exclusivo para el proyecto de investigación. Una vez transcrita la información será almacenada durante 5 años en la base de datos. Se entiende que una copia de este consentimiento será entregada a la institución, de igual forma cuando finalice la investigación se entregará los resultados obtenidos a la Facultad de Salud de la Universidad Surcolombiana y Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva para la socialización de los resultados.

8.8.1. Alcance: Este proyecto no generará daños frente a los datos contenidos en los reportes de las historias clínicas ni al paciente. Contribuirá al conocimiento y orientará al personal tratante en futuros casos de pacientes con diagnóstico Covid 19 en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

8.8.2. Riesgo: Basándose en la normatividad nacional, según el artículo 11 de la RESOLUCIÓN N° 8430 DE 1993, el tipo de estudio a realizar será: - investigación sin riesgo, puesto que en la técnica y métodos de investigación documental retrospectiva no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

8.8.3. Costo – Beneficio: Este proyecto no afectará la vida ni la dignidad de los pacientes, se tomarán los datos de los reportes de las historias clínicas del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva y se almacenarán y analizarán sin generar ninguna alteración en la información y manteniendo la completa confidencialidad. El proyecto contribuirá con la literatura nacional e internacional determinando las complicaciones hematológicas, del embarazo y del parto generadas por Covid-19 en gestantes las cuales abrirán el campo de la investigación a futuras aproximaciones en el tratamiento dirigido de esta patología.

## 9. RESULTADOS

El promedio de edad de las pacientes gestantes a término con COVID-19 (test positivo para SARS-Cov-2) fue de 26,5 años [21.2,29.8], el promedio de edad gestacional fue 36,0 semanas [28.0,38.6]. Todas las pacientes correspondieron a un estadio leve de COVID-19. El 96% de las pacientes son procedentes de diferentes municipios del departamento del Huila, en su mayoría en unión libre (44,3%) y con un nivel educativo bachiller académico 68,6% (tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas de las gestantes con COVID-19

Número de pacientes	70
Edad materna (años), median [Q1, Q3]	*26.5 [21.2,29.8]
Edad gestacional (semanas), median [Q1, Q3]	*36.0 [28.0,38.6]
Número de hijos, median [Q1, Q3]	*1.0 [0.0,2.0]
Lugar de procedencia, n (%)	**
Huila	66(94,2%)
Cauca	4(5,8%)
Estado civil, n (%)	**
Soltera	28(40%)
Casada	11(15,7%)
Unión libre	31(44,3%)
Nivel educativo	**
Básica primaria, n (%)	4 (5,7%)
Básica media, n (%)	11 (15,7%)
Bachiller académico, n (%)	48 (68,6%)
Pregrado, n (%)	7 (10%)

\*Datos expresados en median, [Q1,Q3] \*\*Datos expresados en n (%)

Respecto de las características hematológicas, se evidenció una concentración media de hemoglobina de 8,4 g/dl, leucocitos  $9,4 \times 10^3/ul$ , linfocitos  $1.6 \times 10^3/ul$ , neutrófilos  $7.1 \times 10^3/ul$ , plaquetas  $196.5 \times 10^3/ul$  y tiempo de protrombina 9.2 segundos. (Tabla 2).



Tabla 2. Pruebas de laboratorio de las gestantes con COVID-19

<i>Número de pacientes</i>	70
Hemoglobina: gr/dl, median [Q1,Q3]	* 8.4 [7.7,10.0]
Hematocrito: %, median [Q1,Q3]	*29.7 [25.0,34.9]
Glóbulos blancos: x10 <sup>3</sup> / ul, median [Q1,Q3]	* 9.4 [6.5,11.2]
Neutrófilos: x10 <sup>3</sup> / ul, median [Q1,Q3]	*7.1 [5.9,9.0]
Linfocitos:x10 <sup>3</sup> / ul, median [Q1,Q3]	*1.6 [1.1,2.3]
Recuento total de plaquetas en la sangre: x10 <sup>3</sup> / ul, median [Q1,Q3]	*196.5 [168.0,234.8]
VCM: fL, median	**85.5
MCH: pg, mean	**29.1
PT (seg), median [Q1,Q3]	*9.2 [8.0,10.0]

\*Datos expresados en median, [Q1,Q3] \*\* Datos expresados en median

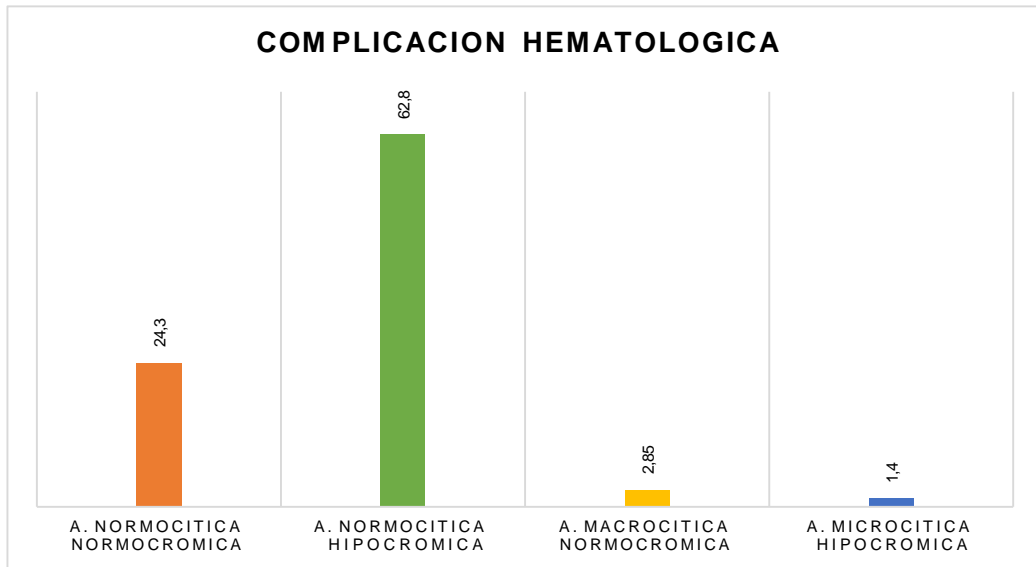
Respectos a las alteraciones hematológicas se evidencio leucocitosis (35,7%) asociada a neutrofilia (50%) además linfopenia en el 20% y trombocitopenia en el 10%; la principal complicación fue la presencia de anemia normocítica hipocrómica en más del 50% (62,8 %) de la población estudiada. Solo el 1,4 % de las pacientes presento Pancitopenia y otros tipos de anemia en menor porcentaje. (Tabla 3).

Tabla 3. Alteraciones y complicaciones hematológicas de las gestantes con COVID-19

<i>Número de pacientes</i>	70
Leucocitosis, n (%)	25 (35,7%)
Leucopenia, n (%)	2 (2,86%)
Neutrofilia, n (%)	35 (50%)
Neutropenia, n (%)	0 (0%)
Linfocitosis, n (%)	7 (10%)
Linfopenia, n (%)	14 (20%)
Trombocitosis, n (%)	3 (4,3%)
Trombocitopenia, n (%)	7 (10%)
Pancitopenia, n (%)	1 (1,4%)
Anemia	
Normocítica Normocrómica, n (%)	17 (24,3%)
Normocítica Hipocrómica, n (%)	44 (62,8%)
Macroscítica Normocrómica, n (%)	2 (2,85%)
Microscítica Hipocrómica, n (%)	1 (1,4%)

\*Datos expresados en n (%)

Grafica 1. Complicaciones hematológicas expresadas en porcentaje



De las 70 pacientes 65 (92,9%) asistieron a controles prenatales con una media de 6.0 controles durante los tres trimestres de gestación y se realizaron un total de 49 (70%) monitoreos fetales en promedio en el tercer trimestre. Así mismo, 28 (40%) de los partos fueron tipo cesárea con neonatos a término y 30 (42,9%) de las gestantes no dio a luz durante el tiempo de la investigación. (Tabla 4).

Tabla 4. Características del embarazo y el parto de las gestantes con COVID-19

<i>Número de pacientes</i>	70
Controles prenatales	
Asistencia, n (%)	**65 (92.9%)
Numero de controles, median [Q1,Q3]	*6.0 [3.0,8.0]
Monitoreo fetal, n (%)	**49 (70.0%)
Trimestre, median [Q1,Q3]	*3.0 [2.2,3.0]
Tipo de parto	
Vaginal, n (%)	**12 (17.1%)
Césarea, n (%)	**28 (40.0%)
NO parto, n (%)	**30 (42.9%)
Tipo de nacimiento	
A término, n (%)	**28 (40.0%)

\*Datos expresados en median, [Q1,Q3] \*\*Datos expresados en n (%)

Se evidencio el nacimiento de 9 (12,9%) neonatos con prematuridad durante la investigación; la principal complicación fue la ruptura prematura de membranas en 19 gestantes (27,1%), y en menor cantidad otras como anomalías de placenta, placenta previa y desprendimiento prematuro de placenta. (Tabla 5)

Tabla 5. Complicaciones del embarazo y el parto de las gestantes con COVID-19

<i>Número de pacientes</i>	70
Prematuro, n (%)	**9 (12.9%)
Membrana	
Ruptura prematura, n (%)	**19 (27.1%)
Placenta	
Anomalía Sí/No, n (%)	**5 (7.1%)
Placenta previa, n (%)	**2 (2.9%)
Desprendimiento prematuro de placenta, n (%)	**5 (7.15%)

\*\*Datos expresados en n (%)

El síntoma predominante de la enfermedad COVID-19 fue la tos en 46 (65,7%) gestantes, seguido de fiebre en 39 (55.7%) gestantes, y otras como disnea, adinamia, astenia, anosmia, ageusia, diarrea y cefalea en menor cantidad, en cuanto a los hallazgos radiológicos el principal signo fue la presencia de opacidades en 22 (31.4%) gestantes. Solo se presentó una muerte por COVID-19 (Tabla 6).

Tabla 6. Características clínicas y radiológicas la enfermedad COVID-19 y su desenlace final en las gestantes.

<i>Número de pacientes</i>	70
Clínicas	
Tos, n (%)	**46 (65.7%)
Disnea, n (%)	**38 (54.3%)
Cefalea, n (%)	**14 (20.0%)
Diarrea, n (%)	**16 (22.9%)
Anosmia, n (%)	**22 (31.4%)
Ageusia, n (%)	**20 (28.6%)
Fiebre, n (%)	**39 (55.7%)
Adinamia, n (%)	**28 (40.0%)
Astenia, n (%)	**28 (40.0%)
Radiológicas	
Consolidaciones, n (%)	**20 (28.6%)
Opacidades, n (%)	**22 (31.4%)
Vidrio esmerilado bilateral, n (%)	**12 (17.1%)
Muerte por Covid-19, n (%)	**1 (1.4%)

\*\*Datos expresados en n (%)

## 10. DISCUSIÓN

Podemos establecer que el perfil demográfico de las gestantes diagnosticadas con COVID-19 del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva en Colombia, en su mayoría eran procedentes de municipios del departamento del Huila, sin embargo, también recibieron atenciones pacientes de otros departamentos como Cauca, con una media de edad materna de 26,5 años, una media gestacional de 36 semanas y en su mayoría en unión libre, datos que coinciden principalmente en cuanto a edades se refiere, con otros estudios a nivel internacional.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio reflejaron que un 40 % de las pacientes gestantes a término con COVID-19, presentaron leucocitosis (35%) asociada a neutrofilia (50%); adicionalmente, se observó que la presencia de linfopenia fue baja (20%), nuestros hallazgos concuerdan con un estudio realizado en La paz, Bolivia, donde se informó la presencia de leucocitosis asociada a neutrofilia en gestantes a término con COVID -19.

Sobre ese punto, reportes existentes señalan que mujeres embarazadas que habían contraído el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) presentaron generalmente un curso sintomático antes del parto que coincide con los resultados obtenidos en esta investigación, las gestantes presentaron síntomas característicos de la COVID-19 como tos (65.7%), fiebre (55.7%), disnea (54.3%), entre otros; además, existen reportes de que la mortalidad en este grupo de pacientes es reducida, de las 70 pacientes estudiadas solo una (1,4%) falleció a causa de la enfermedad causada por la infección del SARS-CoV-2.

Radiológicamente los hallazgos principales fueron opacidades (31,4%) y consolidaciones (28,6%) resultados que coinciden con los diversos estudios nacionales e internacionales desarrollados a lo largo de los dos últimos años entorno a la pandemia desatada por la infección de virus SARS-COV 2.

Respecto de las alteraciones hematológicas en la literatura no se describen linfopenia en mujeres con embarazos normales que contraen COVID-19, pero también se sabe que cuando la enfermedad por coronavirus evoluciona a moderada o grave el número de los linfocitos disminuye, similar a lo hallado en nuestro estudio, aunque la tasa de linfopenia no fue alta, este dato puede ser útil en la clínica de la COVID-19 en gestantes porque la disminución de linfocitos implicaría signos de

evolución desfavorable, la linfopenia reflejaría un signo de enfermedad grave o de evolución a severidad.

Diversos estudios sugieren que las gestantes con COVID-19 presentan un recuento de glóbulos rojos más bajo sin alteración en el volumen corpuscular medio, pero con una disminución en la concentración de hemoglobina en el glóbulo rojo, de acuerdo a esto los resultados de esta investigación son compatibles, el 62,8 % de las gestantes con COVID-19 atendidas en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo presentaron anemia normocítica hipocrómica.

Un estudio con desenlaces similares es el de Guevara y coautores efectuado en embarazadas con diagnóstico positivo en quienes la complicación más frecuente fue la ruptura prematura de membranas con un 14.1%, seguido del parto pretérmino con 11.6% En esa investigación sobresale la práctica de la cesárea en el 30.4% de los casos, al igual que los datos obtenidos en nuestra población donde la ruptura prematura de membranas (27,1%) fue también la complicación mas frecuente y la mayoría de partos también se realizaron por cesárea (40%).

La anemia normocítica hipocrómica, principal complicación en la población estudiada, se presento en pacientes con una media de edad materna de 35 años, durante el último trimestre de gestación y con realización de una media de un monitoreo fetal, en aquellas que asistieron a menos de tres controles prenatales y en una de las gestantes con ruptura prematura de membrana (principal complicación del embarazo y del parto).

El Virus (SARS-CoV-2) representa una de las pandemias de mayor magnitud vividas a nivel sanitario de los últimos tiempos. Su expansión ha logrado infectar a más de quinientos millones de casos en todo el mundo, y provocado más de 6,18 millones de muertes, tanto a nivel mundial como en la región de las Américas. Estudios y experiencias clínicas que se han obtenido sobre esta enfermedad han establecido que además de las pruebas de PCR en Tiempo Real (RT-PCR), encargadas de ofrecer información certera sobre el diagnóstico de la infección por el SARS-CoV 2, existen otras pruebas de laboratorio como el cuadro hemático que son de gran importancia, pues han sido evaluadas como indicadores pronósticos de gravedad y establecen también la posible presencia de complicaciones, por ejemplo, de tipo hematológico, como las estudiadas en este trabajo de investigación.

Así pues, en resumen, se puede elucidar que, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva en Colombia, las mujeres embarazadas

con COVID-19 presentan leucocitosis asociada a neutrofilia sin variabilidad significativa en el resto de líneas celulares. La presentación clínica de la COVID-19 en las mujeres embarazadas es similar a la de la población general, sin embargo, la presencia de la misma constituye un factor de riesgo para que se desencadenen complicaciones hematológicas como la anemia normocítica hipocrómica que pueden aumentar el riesgo de complicaciones del embarazo y del parto como ruptura prematura de membranas y parto prematuro; es por esto que el parto prematuro, sobre todo por vía cesárea, es más recomendable en este grupo de embarazadas porque evita las complicaciones y disminuye el riesgo de mortalidad de la madre y del neonato.

Los resultados de este estudio advierten sobre la presencia de posibles complicaciones hematológicas del embarazo y del parto en gestantes con COVID-19 en nuestro entorno, por lo que se hace necesario la prevención oportuna de estas, lo cual favorecerá el diagnóstico temprano, el tratamiento oportuno y la disminución de las muertes por covid-19 en la población gestante.

## 11. CONCLUSIONES

- Las gestantes con COVID-19 en nuestro entorno presentan de manera general anemia normocítica hipocrómica que está directamente relacionada con la insuficiencia de hierro y que puede llevar a la presencia de anemia ferropénica.
- Se puede decir entonces que, los laboratorios de hematología clínica juegan un papel importante en nuestra población de estudio, pues proporcionan una serie de marcadores pronósticos útiles en la evolución clínica de la enfermedad.
- La presencia marcada de linfocitosis sirve de alerta para tomar medidas de acción temprana en las complicaciones por COVID-19.
- Probablemente, complicaciones como prematuridad y ruptura prematura de membranas estén relacionadas con la presencia de la enfermedad COVID-19 durante la gestación.
- La sintomatología por COVID-19 en gestantes es igual a la presentada en la población general y la mortalidad por esta es muy baja.

## 12. RECOMENDACIONES

- A los profesionales de la salud seguir una continua capacitación y actualización con respecto a las variantes del covid-19. Asimismo, se debe tener la prevención adecuada siguiendo protocolos de bioseguridad.
- Se recomienda al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva incluir en las historias clínicas de gestantes diagnosticadas con COVID-19 el código # O98.5 denominado otras enfermedades que complican el embarazo, parto y puerperio de acuerdo a lo establecido por la clasificación internacional de enfermedades CIE-10.
- A futuros investigadores de las distintas facultades de medicina del país, continuar con investigaciones relacionadas con las complicaciones dadas por la enfermedad COVID-19 en gestantes, considerando que los estudios en el país son escasos y este tipo de población es considerada vulnerable.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez, A; Roche, M; y Larrañaga, G. (2009). *Patología médica y embarazo. Trastornos gastrointestinales, neurológicos, cardiovasculares y dermatológicos. Anales Sis San Navarra.* 32, 135-158
2. Tauroni, E. (13 de febrero de 2019). *La vulnerabilidad de la mujer embarazada y la obra de Gustav Klimt. El Plural.* <https://tribunafeminista.elplural.com/2019/02/la-vulnerabilidad-de-la-mujer-embarazada-y-la-obra-de-gustav-klimt/>
3. Maraón, [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192020000400707#:~:text=Varios%20estudios1%2C7%20han,cambios%20en%20la%20respuesta%20in](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192020000400707#:~:text=Varios%20estudios1%2C7%20han,cambios%20en%20la%20respuesta%20in)
4. Cabrera et ál [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S012471072011000100009#:~:text=Las%20mujeres%20embarazadas%20pueden%20estar,te%C3%B3ricos%20de%20uso%20de%20antivirales](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012471072011000100009#:~:text=Las%20mujeres%20embarazadas%20pueden%20estar,te%C3%B3ricos%20de%20uso%20de%20antivirales)
5. (2021). Retrieved 12 May 2021, from [http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v66n3/en\\_2304-5132-rgo-66-03-00004.pdf](http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v66n3/en_2304-5132-rgo-66-03-00004.pdf)
6. (2021). Retrieved 12 May 2021, from <https://revistachilenadeanestesia.cl/P11/revchilanestv49n06-21.pdf>
7. (2021). Retrieved 12 May 2021, from [https://watermark.silverchair.com/ciaa352.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW\\_Ercy7Dm3ZL\\_9Cf3qfK](https://watermark.silverchair.com/ciaa352.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfK)
8. (2020) jie Qiao Published online February 12, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30365-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30365-2)
9. (2020) Published online 2020 Jul 20. Spanish. doi: 10.37201/req/064.2020
10. (2021). Retrieved 12 May 2021, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7528416/>

11. (2021). Retrieved 12 May 2021, from <https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2020/am204j.pdf>
12. (2021) Leila Karimi 5 de marzo de 2021; 2021: 8870129. doi: 10.1155 / 2021/8870129. eCollection 2021.
13. (2021) *J Med Virol* Enero de 2021; 93 (1): 323-335. doi: 10.1002 / jmv.26294
14. (2021) Tara Haelle 9 de febrero de 2021 <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5906568>
15. (2021). Retrieved 29 April 2021, from <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/covid19-embarazo.pdf>
16. *Enfermedad infecciosa por coronavirus (COVID-19) en la mujer embarazada y el neonato: impacto clínico y recomendaciones - Metas de Enfermería.* (2021). Retrieved 29 April 2021, from <https://www.enfermeria21.com/revistas/metas/articulo/81597/enfermedad-infecciosa-por-coronavirus-covid-19-en-la-mujer-embarazada-y-el-neonato-impacto-clinico-y-recomendaciones/>
17. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – Symptoms.* (2021). Retrieved 29 April 2021, from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
18. *Cómo el coronavirus afecta el embarazo, la lactancia y el posparto.* (2021). Retrieved 29 April 2021, from <https://helloclue.com/es/articulos/embarazo-parto-y-posparto/como-el-coronavirus-afecta-el-embarazo-la-lactancia-y-el-posparto>
19. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. *Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review.* *JAMA.* 2020;324(8):782–793. doi:10.1001/jama.2020.12839
20. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. *A novel coronavirus from patients with pneumonia in*

China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733.  
doi:10.1056/NEJMoa2001017

21. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1814-1820. doi:10.1056/NEJMoa1211721
22. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
23. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013
24. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-1567. doi:10.1056/NEJMc2004973
25. Chia PY, Coleman KK, Tan YK, et al; Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Detection of air and surface contamination by SARS-CoV-2 in hospital rooms of infected patients. *Nat Commun.* 2020;11(1):2800. doi:10.1038/s41467-020-16670-2
26. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(5):672-675. doi:10.1038/s41591-020-0869-5
27. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2—Singapore, January 23–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(14):411-415. doi:10.15585/mmwr.mm6914e1
28. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020;323(14):1406-1407. doi:10.1001/jama.2020.2565

29. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. *Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.* *Nature.* 2020;581(7809):465-469. doi:10.1038/s41586-020-2196-x
30. Sun J, Xiao J, Sun R, et al. *Prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in body fluids.* *Emerg Infect Dis.* Published online May 8, 2020. doi:10.3201/eid2608.201097
31. *Symptom-based strategy to discontinue isolation for persons with COVID-19.* Centers for Disease Control and Prevention website. Updated May 3, 2020. Accessed July 6, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/strategy-discontinue-isolation.html>
32. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. *The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application.* *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577-582. doi:10.7326/M20-0504
33. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China.* *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
34. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. *Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020.* *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(15):458-464. doi:10.15585/mmwr.mm6915e3
35. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al; ISARIC4C investigators. *Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study.* *BMJ.* 2020;369:m1985. doi:10.1136/bmj.m1985
36. Mao R, Qiu Y, He JS, et al. *Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis.* *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(7):667-678. doi:10.1016/S2468-1253(20)30126-6
37. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al; COVID-19 Lombardy ICU Network. *Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-*

CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-1581. doi:10.1001/jama.2020.5394

38. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(8):2251-2261. doi:10.1007/s00405-020-05965-1
39. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *JAMA*. 2020;323(20):2089-2209. doi:10.1001/jama.2020.6771
40. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. Published online April 18, 2020. doi:10.1016/j.ajem.2020.04.048
41. Göttinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspá M, Lancella L, Carducci FIC. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. Published online June 25, 2020. doi:10.1016/S2352-4642(20)30177-2
42. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771-1778. doi:10.1016/S0140-6736(20)31103-X
43. Whittaker E, Bamford A, Kenny J y col. Características clínicas de 58 niños con un síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico asociado temporalmente con el SARS-CoV-2. *JAMA*. Publicado en línea el 8 de junio de 2020. doi: 10.1001 / jama.2020.10369
44. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. Published online June 8, 2020. doi:10.1001/jama.2020.10369

45. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-1844. doi:10.1001/jama.2020.3786
46. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Ann Intern Med*. Published online May 13, 2020. doi:10.7326/M20-1495
47. Williams E, Bond K, Zhang B, Putland M, Williamson DA. Saliva as a non-invasive specimen for detection of SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol*. Published online April 21, 2020. doi:10.1128/JCM.00776-20
48. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. Published online March 21, 2020. doi:10.1093/cid/ciaa310
- 49.36. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. Published online March 28, 2020. doi:10.1093/cid/ciaa344
50. Bond K, Nicholson S, Hoang T, Catton M, Howden B, Williamson D. Post-Market Validation of Three Serological Assays for COVID-19. Office of Health Protection, Commonwealth Government of Australia; 2020.
51. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology*. 2020;295(3):200463. doi:10.1148/radiol.2020200463
52. Tobin MJ. Basing respiratory management of COVID-19 on physiological principles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1319-1320. doi:10.1164/rccm.202004-1076ED
53. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. Published online May 2, 2020. doi:10.1093/cid/ciaa530

54. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA*. Published online April 13, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6019
55. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
56. Scavone C, Brusco S, Bertini M, et al. Current pharmacological treatments for COVID-19: what's next? *Br J Pharmacol*. Published online April 24, 2020. doi:10.1111/bph.15072
57. Pregnancy and COVID-19; Elizabeth A. N. Wastnedge, Rebecca M. Reynolds, Sara R. van Boeckel, Sarah J. Stock, Fiona C. Denison, Jacqueline A. Maybin, and Hilary O. D. Critchley; 20 NOV 2020 <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>
58. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, Sun R, Tian Z, Xu X, Wei H. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev* 7: 998–1002, 2020. doi:10.1093/nsr/nwaa041.
59. Vanders RL, Gibson PG, Murphy VE, Wark PAB. Plasmacytoid dendritic cells and CD8 T cells from pregnant women show altered phenotype and function following H1N1/09 infection [Online]. [27 May 2020]. *J Infect Dis* 208: 1062–1070, 2013. doi:10.1093/infdis/jit296.
60. Hall OJ, Klein SL. Progesterone-based compounds affect immune responses and susceptibility to infections at diverse mucosal sites. *Mucosal Immunol* 10: 1097–1107, 2017. doi:10.1038/mi.2017.35.
61. Wang, C. L., Liu, Y. Y., Wu, C. H., Wang, C. Y., Wang, C. H., & Long, C. Y. (2021). Impact of COVID-19 on Pregnancy. *International journal of medical sciences*, 18(3), 763–767. <https://doi.org/10.7150/ijms.49923>
62. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, et al. (2020) Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLOS ONE* 15(8): e0238160. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238160>

63. Servante, J., Swallow, G., Thornton, J.G. et al. *Haemostatic and thrombo-embolic complications in pregnant women with COVID-19: a systematic review and critical analysis. BMC Pregnancy Childbirth* 21, 108 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03568-0>
64. A. Zitiello, G. E. Grant, N. Ben Ali & A. Feki (2020) *Thrombocytopenia in pregnancy: the importance of differential diagnosis during the COVID-19 pandemic, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, DOI: 10.1080/14767058.2020.1786527
65. Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC. et al. *Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):292–7.
66. *Pruebas Covid-19: RT-PCR, antígenos y anticuerpos.* (2021). Retrieved 29 April 2021, from <https://profamilia.org.co/coronavirus-covid-19/pruebas-covid-19/>
67. *Gasometría arterial y pulsioximetría - Trastornos del pulmón y las vías respiratorias - Manual MSD versión para público general.* (2021). Retrieved 29 April 2021
68. *COVID Data Tracker.* (2021). Retrieved 29 April 2021, from <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/>
69. Roche, M., Pérez Rodríguez, A., García Mutiloa, M., & Martínez Montero, I. (2021). *Patología médica y embarazo: Trastornos respiratorios, urológicos, infecciosos y endocrinológicos.* Retrieved 29 April 2021, from [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272009000200012](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272009000200012)
70. Cardonne, T., Cantillo, K., Durades, T., & Lora, L. (2021). *COVID-19 y embarazo: Una aproximación en tiempos de pandemia.* Retrieved 29 April 2021, from <https://www.redalyc.org/jatsRepo/3684/368464308014/html/index.html>



# ANEXOS

Anexo A. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

En el cronograma se muestra las actividades realizadas y a realizar para cumplir con el proceso del proyecto, las actividades comenzaron en el mes de marzo de 2021 y se proyecta que finalizan en el mes de junio de 2022 con la presentación de los resultados finales y posterior publicación.

Tabla 7. Cronograma de actividades

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL PROYECTO DE INVESTIGACION																				
ACTIDADES/SEMANA ASIGNADA	FEBRERO				MARZO				ABRIL				MAYO				JUNIO			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Formación de grupos de investigación.	X																			
Lluvia de ideas		X	X																	
Establecer el tema de investigación.				X																
Revisión bibliográfica				X	X	X	X	X												
Elaboración del anteproyecto								X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL PROYECTO DE INVESTIGACION																																								
ACTIDADES/ SEMANA ASIGNADA	2021																2022																							
	JULIO				AGOSTO				SEPT				OCT				NOV				DIC				ENERO				FEBRE RO				MARZO				ABRIL			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
Culminación del anteproyecto (Diseño metodológico, Análisis, Tabulación, consideraciones éticas)					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																								
Aprobación comité de bioética												X	X																											
Prueba Piloto														X	X	X																								
Recolección de datos																		X	X	X	X	X	X	X																
Análisis de los datos																										X	X	X	X											
Elaboración informe final																																				X				

## Anexo B. PRESUPUESTO

El presupuesto de la investigación será asumido en totalidad por los coinvestigadores y por ende no necesita otras fuentes de financiación.

	RUBROS O RECURSOS	FUENTES		TOTAL
		PROPIOS	OTROS	
HUMANOS	Investigadores (3)	3.000.000	0	9.000.000
PROFESIONALES	Equipo de trabajo	1.000.000	0	1.000.000
	Personal de sistemas	908.526	0	908.526
MATERIALES	Equipos	2.000.000	0	2.000.000
	Materiales de laboratorio	0	0	0
	Viajes Nacionales (3)	450.000	0	1.350.000
	Publicaciones	0	0	0
	Bibliografía	700.000	0	700.000
	Servicios técnicos	908.526	0	908.526
	Transporte	0	0	0
	Software	800.000	0	800.000
	Equipos de mantenimiento	0	0	0
	imprevistos	100.000	0	100.000
	Gastos Administrativos	200.000	0	200.000
		TOTAL	10.067.052	0