PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSTGRADO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

ESTUDIO DE CASO: COVID-19 EN EMBARAZO GEMELAR ATENDIDO EN EL HOSPITAL QUITO Nº1 POLICÍA NACIONAL EN EL AÑO 2020

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

JESSICA VERENICE MAFLA BOHÓRQUEZ

DIRECTOR: DR. IVAN CEVALLOS GALLARDO

METODOLOGO: DR. FELIPE MORENO-PIEDRAHITA HERNÁNDEZ

QUITO, 2020

ÍNDICE DE CONTENIDO

DEDICATORIA 4
AGRADECIMIENTOS 5
TABLA DE ILUSTRACIONES 6
ABREVIATURAS 7
RESUMEN 9
ABSTRACT 10
INTRODUCCIÓN 11
MARCO TEÓRICO 15
VIROLOGÍA 15
EPIDEMIOLOGÍA 16
VÍAS DE TRANSMISIÓN 17
PATOGENIA 19
FACTORES DE RIESGO 22
MANIFESTACIONES CLÍNICAS 23
TIPOS DE PRESENTACIONES 24
COMPLICACIONES 26
MORTALIDAD 26
EFECTO DEL COVID-19 EN MUJERES EMBARAZADAS 26
EFECTO DE COVID-19 EN FETO 28
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS 28
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS 32
EXÁMENES DE LABORATORIO 32
EXÁMENES DE IMAGEN 33
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO 34
AINES 34
CORTICOIDES 34
ANTICOAGULANTES 36
ASPIRINA 37
IVERMETINA 37
CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA 38
REMDESIVIR 39
SULFATO DE MAGNESIO 40
ANTIBIOTICOS 40

PLASMA CONVALECIENTE ... 40
PROFILAXIS ... 41
MEDIDAS GENERALES ... 41
MANEJO INTEGRAL EN EL EMBARAZO ... 41
INDICACIONES DE INGRESO ... 41
MONITORIZACION Y SEGUIMIENTO ... 42
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN EL EMBARAZO ... 43
INDICACIONES PARA TERMINAR EMBARAZO ... 44
VÍA DE TERMINACIÓN ... 45
CUIDADO POSTPARTO ... 45
MARCO METODOLÓGICO ... 47
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA ... 47
OBJETIVOS ... 47
METODOLOGÍA ... 47
ASPECTOS BIOÈTICOS. ... 48
DESCRIPCION DEL CASO ... 49
DISCUSIÓN ... 72
CONCLUSIONES ... 81
RECOMENDACIONES ... 82
BIBLIOGRAFIA ... 83
ANEXOS ... 97
ANEXO Nº1: ESCALA DE CURB-65 ... 98

DEDICATORIA

El presente trabajo lo dedico a mis padres, quienes me dieron la vida y el apoyo incondicional; siempre han sido mi ejemplo a seguir y mi inspiración.

También lo dedico a mis queridas pacientes que tuve a lo largo de la carrera, a las que tengo ahora y las que tendré, ya que su naturaleza de madre y mujer me motiva cada día a mejorar en mi profesión.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por darme la vida y la fuerza para nunca rendirme, y a mis padres y hermanos por todo su sacrificio, apoyo y amor; especialmente a mi padre y madre que sin ellos no lo hubiese logrado.

Agradezco a mis tutores, maestros y amigos que me ayudaron e impartieron sus conocimientos, dándome una oportunidad de aprender.

TABLA DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1: ESTRUCTURA DE SARS-CoV-2. 15
Ilustración 2: ESTRUCTURA DE LA PROTEINA S DEL SARS-CoV-2. 20
Ilustración 3: VARIACION EN EL TIEMPO DE LAS PRUEBAS PARA SARS-CoV-2 EN RELACION A SINTOMAS..... 31

ABREVIATURAS

AA: aire ambiente

ACOG: Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia.

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.

ARN: ácido ribonucleico.

AU: actividad uterina.

CDC: Centro de Control de enfermedades y prevención.

CID: coagulación intravascular diseminada.

CoV: coronavirus.

ECA2: enzima convertidora de angiotensina 2.

FC: frecuencia cardiaca.

FCF: frecuencia cardiaca fetal.

FDA: Administración de comida y medicación.

FiO2: fracción inspirada de oxígeno.

FR: frecuencia respiratoria.

FUM: fecha de la última menstruación

IECA: inhibidor de enzima convertidora de angiotensina.

IgG: inmunoglobulina G.

IgM: inmunoglobulina M.

ISUOG: Sociedad Internacional de ultrasonido en Obstetricia y Ginecología.

LDH: lactato deshidrogenasa.

Lpm: latidos por minuto

MERS-CoV: Síndrome respiratorio del Medio Oriente coronavirus.

NIH: Institutos Nacionales de Salud.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PA: presión arterial.

PAM: presión arterial media.

PaO2: presión parcial de oxígeno.

qSOFA: evaluación secuencial de falla orgánica rápida.

RBD: dominio de unión de proteína S.

RCOG: Real Colegio de Ginecología y Obstetricia.

ROTS: reflejos osteotendinosos

RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa de transcripción reversa.

SARS-CoV-2: Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2.

SatO2: saturación de oxígeno.

SOFA: evaluación secuencial de falla orgánica.

TAC: tomografía axial computarizada.

TGO: aspartato aminotransferasa.

TGP: alanina aminotransferasa.

TMPRSS2: proteasa transmembrana tipo 2.

TP: tiempo de protrombina.

TTP: tiempo de tromboplastina parcial.

UCI: unidad de cuidados intensivos.

RESUMEN

La infección por SARS-CoV-2 ha ocasionado desde diciembre del 2019 contagios que ha afectado a toda la población incluyendo a las gestantes; induciendo una emergencia sanitaria a nivel internacional. El 11 de marzo del presente año la Organización Mundial de la Salud declara a la infección como pandemia. Se reporta un caso de una paciente de 32 años que cursó con un embarazo gemelar bicorial bi amniótico de 28 semanas con neumonía grave por SARS-CoV-2 y síndrome de HELLP en el Hospital Quito Nº 1 Policía Nacional.

Objetivo: Describir las consideraciones clínicas relevantes de la enfermedad por COVID-19 en el embarazo.

Metodología: se realizó un estudio descriptivo de reporte de caso. Los datos fueron tomados de la historia clínica de la paciente y se realizó un análisis a propósito de la enfermedad COVID-19. Los datos se contrastaron con literatura actual y obtuvieron conclusiones derivadas de los datos clínicos de este caso, aspectos relacionados con su manejo y formuló recomendaciones pertinentes que podrían servir para futuros casos equivalentes. El estudio contó con la aprobación del Subcomité de Bioética de la facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador al igual que del Comité de Bioética y servicio de Docencia del Hospital Quito Nº 1 Policía Nacional. Además de la aprobación de la misma paciente, a quien se le solicitó que manifieste su autorización para el uso anónimo de sus datos mediante consentimiento informado.

Conclusiones: la paciente obstétrica con enfermedad de COVID-19 debe ser categorizada según sus factores de riesgo para empeoramiento y mal pronóstico y así evaluar la disponibilidad de insumos y UCI materno y/o neonatal; debe ser manejada multidiciplinariamente, y tomarse en consideración sus diagnósticos diferenciales como trastornos hipertensivos para un manejo acertado.

Palabras clave: Infecciones por Coronavirus, Síndrome Respiratorio Agudo Grave, Embarazo gemelar, Embarazo Múltiple.

ABSTRACT

The SARS-CoV-2 has caused infections since December 2019 that have affected the entire population including pregnant women; and inducing a health emergency worldwide. On March 11, 2020 the World Health Organization declared the infection like pandemic. A case of 32 years old patient who had a 28 week dichorial diamniotic twin pregnancy with severe pneumonia due to SARS-CoV-2 and HELLP syndrome was reported at the Quito Hospital Nº 1 National Police.

Objective: To describe the relevant clinical considerations of COVID-19 disease in pregnancy.

Methodology: a descriptive case report study was conducted. The data was taken from the patient`s medical history and an analysis was carried out regarding the COVID-19 disease. The data was contrasted with current literature and conclusions derived from the clinical data of this case; aspects related to its management and recommendations that could be used for future equivalent cases were formulated. The study had the approval of the Bioethics Subcommittee of the Faculty of Medicine of the Pontifical Catholic University of Ecuador as well as the Bioethics Committee and Teaching Service of the Quito Hospital Nº1 National Police. In addition, the patient signed an informed consent giving her authorization.

Conclusions: the obstetric patient with COVID-19 disease should be categorized according to her risk factors for worsening and poor prognosis and thus evaluate the availability of supplies and maternal and/or neonatal ICU; severe presentation should be managed multidisciplinary, and its differential diagnoses such as hypertensive disorders must be taken into consideration for successful management.

Key words: Coronavirus infections, COVID-19, Severe Acute Respiratory Syndrome, twin pregnancy, multiple pregnancy.

INTRODUCCIÓN

El presente caso es de una mujer de 32 años que curso un embarazo gemelar bicorial bi amniótico de 28,2 semanas, fue transferida del Hospital IESS de Santo Domingo por falta de espacio físico en neonatología, en donde recibió uteroinhibición, maduración pulmonar y neuroprotección; a pesar de lo cual persistió con contracciones significativas y modificaciones cervicales. Se la recibió en el servicio de emergencia del Hospital Quito Nº 1 Policía Nacional, donde se evidencia alza térmica, disgeusia e hiposmia por lo que se tomó muestras de PCR para SARS-CoV-2 la cual reportó positivo. En los exámenes de ingreso se evidencia anemia. En la radiografía de tórax se evidenció acentuación de trama bronco-vascular con opacidad basal bilateral. En la hospitalización paciente recibe antibioticoterapia, hidroxicloroquina, tromboprofilaxis. En los subsiguientes exámenes se evidencia trombocitopenia, anemia, elevación de enzimas hepáticas, elevación de LDH y proteinuira positiva por lo que se cataloga como síndrome de HELLP y se termina el embarazo por vía alta. En la cesárea se obtiene dos recién nacidos de sexo femenino de 28,4 semanas con PCR de SARS-Cov-2 negativo. En el puerperio paciente con mejoría de resultados de exámenes y se le da el alta. Después del alta se le realiza una tomografía computarizada (TAC) de tórax de control completamente normal con hisopado materno PCR negativo.

Los coronavirus humanos que se han presentado a lo largo de la historia son el síndrome respiratorio agudo severo (SARS– CoV) y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS–CoV). Sin embargo, aparece una enfermedad por un nuevo coronavirus (COVID-19) llamado SARS-CoV-2 en diciembre del 2019 en Wuhan, China. Es un virus que pertenece a la familia betacoronavirus y representa un agente mortal que produce un gran problema de salud pública mundial. Con una tasa de letalidad de 2,2% (Rothan & Byrareddy, 2020). Su periodo de incubación se puede extender a 14 días (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2020c).

La patogenia del COVID-19 es a través de su proteína S que se une a las células diana por medio de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA2), receptor que se expresa en células epiteliales del pulmón, intestino, riñón y vasos sanguíneos (Fang et al., 2020). Es así que a partir de esa unión ingresa a la

célula huésped a través de sus endosomas y comienza la replicación de proteínas y ARN viral con ayuda de las polimerasas; para posteriormente liberar partículas virales al torrente sanguíneo que provocaran una respuesta inflamatoria en la persona (Sanders et al., 2020).

La transmisión del virus es de persona a persona. El virus puede ser aislado en secreciones respiratorias, heces y fómites (Wednesday, 2020). Hay evidencia en un pequeño número de casos que puede existir en un bajo porcentaje la trasmisión vertical del virus (Department of Obstetrics &Gynecology, 2020; Patanè et al., 2020; Zeng, 2020)

Los síntomas clínicos más usuales de la enfermedad por COVID-19 son: tos (70%), alza térmica (69%), disnea (65%). Sin embargo, pueden presentarse síntomas sistémicos: mialgia, dolor de articulaciones, fatiga; y síntomas gastrointestinales: dolor abdominal, vómito y diarrea (A B Docherty et al., 2020). En la cohorte más grande publicada en China con 72.314 pacientes se identificó que en 44.672 personas tenían RT-PCR positivo para SARS-CoV-2, lo que ayudó a clasificar a la enfermedad como leve-moderada (81%), grave (14%) y critica (5%) (Wu & McGoogan, 2020). Los factores de riesgo para que una persona desarrolle la presentación grave son: edad avanzada y comorbilidades sobreañadidas como: diabetes mellitus, hipertensión arterial crónica, enfermedad cardiovascular, neoplasias, enfermedad del riñón y enfermedad respiratoria crónica (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2020c). Docherty y colaboradores publicaron un artículo europeo que estudió 16.749 pacientes positivos a COVID-19, de los cuales el 6% (55) eran mujeres gestantes (A B Docherty et al., 2020). Las mujeres gestantes no presentan un riesgo incrementado para infectarse que la población en general (Clinic Barcelona Hospital, 2020b). Sin embrago, ellas pueden tener mayor riesgo de necesitar unidad de cuidados intensivos o ventilación mecánica invasiva (Allotey et al., 2020).

Se ha identificado que la linfopenia, neutrofilia, trombocitopenia, aumento de transaminasas hepáticas, aumento de LDH, aumento de PCR y aumento de ferritina están relacionados con una presentación de la enfermedad grave. Adicionalmente la linfopenia y la elevación del dímero D se han asociado con un incremento de mortalidad (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2020c; Lippi et al., 2020). Por los resultados de laboratorio mencionados se

considera que un diagnóstico diferencial de COVID-19 es el síndrome de HELLP. (Vlachodimitropoulou Koumoutsea et al., 2020).

En la radiografía de tórax podemos encontrar hallazgos como consolidaciones bilaterales, y en la tomografía de tórax opacidades bilaterales periféricas de vidrio esmerilado entre otros resultados variados; sin embargo, el 56% de los pacientes confirmados pueden presentar una TAC de tórax normal dentro de los primeros 2 días posteriores al diagnóstico (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2020c). Los exámenes de imagen de tórax en una paciente embarazada con enfermedad de COVID-19 son esenciales para evaluar la condición clínica (Poon et al., 2020).

El diagnóstico se realiza con pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar ARN del virus, según la CDC la muestras se puede obtener del sistema respiratorio superior (hisopado oro-faringeo, hisopado nasofaríngeo, hisopado nasal de narinas anteriores, lavado/aspirado nasofaríngeo o nasal) o como segunda opción de sistema respiratorio inferior (esputo, lavado bronco-alveolar, liquido pleural, aspirado traqueal o biopsia pulmonar) (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2020a).

Otras pruebas existentes en el mercado son las serológicas las cuales detectan anticuerpos contra el SARS-CoV-2. En una publicación de 173 pacientes con COVID-19 confirmado, existió anticuerpos séricos en <40% en los primeros 7 días; con una media de tiempo de seroconversión para IgM de 12 días, y para IgG de 14 días. Por lo que no se recomienda esta prueba para detectar infecciones agudas particularmente en un curso temprano de la enfermedad.(Zhao et al., 2020).

Un examen recientemente aprobada por Food and Drug Admistration (FDA) es la que detecta antígenos del virus; las ventajas de esta prueba es la rapidez de los resultados y su valor económico; sin embargo, tiene una baja sensibilidad en comparación con pruebas de PCR (Food and Drug Administration (FDA), 2020a).

Las pacientes gestantes sintomáticas pueden desarrollar complicaciones como: neumonía, síndrome de distrés respiratorio agudo, alteraciones cardiacas y sobreinfección bacteriana pulmonar. Las complicaciones fetales están relacionadas con el aumento de riesgo de parto prematuro y pérdida de bienestar fetal intraparto. (Clinic Barcelona Hospital, 2020b).

En la actualidad existe diversa medicación para tratar el COVID-19, sin embargo es poca la que tiene un respaldo científico por la mala calidad de datos, al ser éstos limitados.

Una publicación en Lancet recomienda evitar medicación como: AINES (ibuprofeno), tiazolidinedionas e IECA ya que podrían incrementar la probabilidad de contraer la infección al sobreexpresar los receptores ECA2 (Fang et al., 2020). Sin embargo, ACOG menciona que no se ha descrito aún evidencia al respecto en mujeres gestantes, por lo que sigue recomendando la administración de bajas dosis de aspirina para prevenir la preeclampsia (American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG), 2020a).

Las mujeres embarazadas con COVID-19 que son hospitalizadas deben recibir tromboprofilaxis, a menos de que existan contraindicaciones. La heparina de bajo peso molecular es la primera opción y se debe suspender 12 horas antes del parto (D'souza et al., 2020).

La NIH recomienda la administración de corticoides como terapia para pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieren oxígeno, incluyendo a las mujeres gestantes (National Institutes of Health (NIH), 2020b). En pacientes gestantes con embarazos de 24 a 33,6 semanas que se encuentren en peligro de parto prematuro dentro de los subsiguientes 7 días se recomienda la indicación de corticoides para maduración pulmonar fetal y neuroprotección (American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG), 2020a).

Otra opción es el remdesivir, un medicamento que se encuentra autorizado por la FDA para su uso de emergencia para tratar pacientes con diagnóstico de COVID-19 grave (Food and Drug Administration (FDA), 2020b; National Institutes of Health (NIH), 2020d).

La infección por SARS-CoV-2 por sí sola no es indicación para terminar el embarazo; para aquellas mujeres gestantes que cursan el tercer trimestre con infección confirmada se sugiere posponer el parto hasta que el resultado de la prueba salga negativo. La decisión de terminar el embarazo por vía alta (cesárea) se basara en indicaciones obstétricas fetales o maternas (American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG), 2020a).

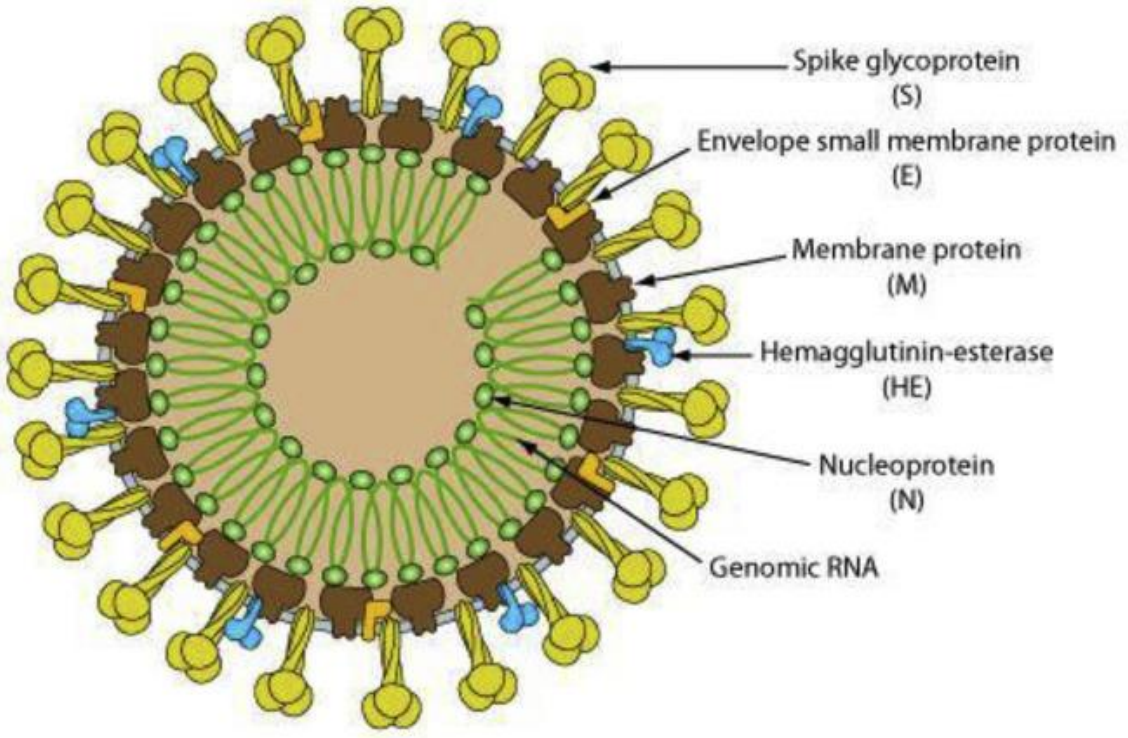
MARCO TEÓRICO

VIROLOGÍA

El nombre de coronavirus (CoV) viene del termino en latín: “corona” por su apariencia de corona solar en la microscopia electrónica, por la presencia de espigas debido a su proteína S. Los CoV se clasifican según su filogenia en los siguientes géneros: alfa-CoV, beta-CoV, gamma-CoV y delta-CoV. Los beta-CoV tienen 4 linajes: A, B, C y D. El linaje A codifica para una proteína hemaglutinina esterasa, la cual es importante para la infección viral (Su et al., 2016). Los coronavirus vienen de la familia Coronaviridae y subfamilia Orthocoronavirinae, y de la orden Nidovirales (Mousavizadeh, 2020). El análisis filogenético del agente que produjo la neumonía en diciembre del 2019 en China identifico un nuevo virus: SARS-CoV-2 (Síndrome Agudo Respiratorio Severo Coronavirus 2) o también llamado 2019-nCoV y la enfermedad que causa éste se llama enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19); pertenece al género Betacoronavirus y que se encuentra en subgénero sarbecovirus (Zhu et al., 2020).

Este virus tiene una forma esférica, y presenta una cápsula externamente con un ARN monocatenario (en sentido positivo) internamente. Hay aproximadamente 4 tipos de proteínas estructurales. La proteína de superficie en espiga o “S” que forma los peplómeros del virus es una glicoproteína de membrana tipo I y es la que induce anticuerpos neutralizantes. La proteína de membrana o “M” ayuda a la formación intracelular de agentes virales. La proteína de envoltura o “E”. La nucleoproteína o “N” que se encuentra asociada con el ARN. Adicionalmente en ciertos casos los virus también poseen una proteína llamada hemaglutinina esterasa o “HE (Mousavizadeh, 2020)

Ilustración 1: ESTRUCTURA DE SARS-CoV-2.



Tomado de: (Mousavizadeh, 2020).

Los coronavirus poseen un genoma grande entre 26,4 a 31,7 kb. Dicho genoma codifica en una marco de lectura abierta (ORF) una poli proteína no estructural grande que se lisa para generar 16 proteínas (nsp1 a nsp16), 4 proteínas estructurales ya mencionadas y 5 proteínas accesorias (ORF3a, ORF6, ORF7, ORF8, ORF9) (H. Li et al., 2020).

EPIDEMIOLOGÍA

El primer coronavirus humano fue aislado en secreciones nasales en 1965. Desde entonces se conoce que las cepas que infecta al ser humano son seis: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, HCoV-NL63 y MERS-CoV (Su et al., 2016).

HCoV-229E es un alfa-coronavirus descubierto en 1966, afecta el sistema respiratorio dando un cuadro de gripe común y está distribuido a nivel mundial. El HCoV-OC43 es un betacoronavirus de linaje A, descubierta en 1967 que produce síntomas como gripe común y está distribuida globalmente. HCoV-NL63 es un alfacoronavirus detectado en el 2004 en niños con enfermedad respiratoria

leve. HCoV-KHU1 es un betacoronavirus de linaje A que afecta a los niños y a los adultos mayores con un cuadro respiratorio leve (Su et al., 2016).

El coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) es un betacoronavirus de linaje B, que causó casos de neumonía en los años 2002 y 2003 en el país de China, con una mortalidad del 11%; y el coronavirus del síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS-CoV) que es un betacoronavirus de linaje C que causo casos de neumonía grave en el año 2012 en Arabia Saudita con una tasa de mortalidad del 37%. Ambos brotes se pueden presentar con síntomas gastrointestinales y se piensa que probablemente se originó del murciélago (H. Li et al., 2020; Zhu et al., 2020).

En la última etapa de diciembre del 2019 se reportan casos de neumonía en Wuhan, provincia de Hubei, China, provocado por un nuevo agente nombrado: SARS-CoV-2 por su similitud del 85% con SARS-CoV (Zhu et al., 2020). Posteriormente se extiende a otros continentes. Es así que el 11 de marzo del presente año la Organización Mundial de la Salud declara a la infección como pandemia (Organizacion Mundial de la Salud (OMS), 2020a).

En el boletín de la OMS del fin de mes de Agosto del 2020 reporta que hasta esa fecha hay más de 1,8 millones de casos nuevos en todo el mundo con 38.000 nuevas muertes reportadas (World Health Organization, 2020). En el boletín de la semana del 6 de noviembre del 2020 la OMS reporta una incidencia de 3,3 millones de casos, con una prevalencia acumulada sobre los 46 millones de casos y 1,2 millones de muertes (Organizacion Mundial de la Salud (OMS), 2020b)

En el Ecuador se confirmó por primera vez un caso el 29 de febrero del 2020. Actualmente en el mes de noviembre en el Ecuador se reportan aproximadamente 175.000 casos nuevos confirmados y 12.830 muertes, la provincia con mayor incidencia es Pichincha, seguido por Guayas y Manabí (Ecuador, 2020).

VÍAS DE TRANSMISIÓN

SARS-CoV-2 se transmite de una persona a otra a través aerosoles respiratorios y persiste en ellos por más de 3 horas (Kampf et al., 2020).

Las personas presintomáticas pueden transmitir el virus a partir de 1 a 3 días antes que se desarrollen los síntomas y corresponden al 44% de los responsables de la transmisión (He et al., 2020b; Wei et al., 2020). Se observó que la capacidad de ser infecciosa la persona presintomática es incluso desde los 12 días antes del inicio de los síntomas, en donde 9% de la transmisión fue antes de los 3 días, 1% antes de los 5 días y <0,1% antes de los 7 días previo a aparición de los síntomas. A continuación de instaurado los síntomas, en el día 0 se produce su punto máximo de infecciosidad por su alta carga viral, después de este punto va disminuyendo la carga hasta los 21 días de iniciado los síntomas, posterior a lo cual hay aclaramiento del virus (He et al., 2020b, 2020a).

Las personas asintomáticas también tiene la capacidad de transferir el virus, sin embargo, se ha evidenciado un mayor riesgo de transmisión con personas sintomáticas localizadas a menos de 2 metros y con un tiempo de exposición mayor a 15 minutos (Wiersinga et al., 2020).

El hábito de tocarse la cara con las manos se sugiere que tiene un potencial de diseminar infecciones tales como las respiratorias por efecto de la auto-inoculación, el cual es un tipo de transmisión por contacto; en donde las manos contaminadas por agentes infecciosos tienen contacto con las mucosas e introducen los agentes dentro del organismo. Esto tiene igual importancia en el ambiente hospitalario con el contacto médico-paciente. En un análisis con estudiantes de medicina se observó que ellos se tocaron la cara con las manos 23 veces en una hora, de los cuales el 44% implicaba las mucosas (boca 36%, nariz 31%, ojos 27%) (Kwok et al., 2015).

Los fómites son considerados un vector común donde los coronavirus pueden subsistir, variando el tiempo de persistencia según la cepa y la carga viral, siendo más estables en plástico y acero inoxidable. En el aluminio se estima dura de 2 a 8 horas, en el metal dura aproximadamente 5 días, en la madera unos 4 días, en el papel unos 4 a 5 días, en el vidrio puede durar unos 4 a 5 días, en el plástico en promedio 5 días, guantes quirúrgicos menor a 8 horas, bata desechable de 1 hora a 48 horas (Kampf et al., 2020; Taylor et al., 2010).

Una temperatura alta (30 a 40º C) disminuye el tiempo de persistencia del virus en las superficies inanimadas; sin embrago, una temperatura de 4º C puede aumentar el tiempo hasta 28 días (Kampf et al., 2020).

No se ha detecta ARN del virus en orina, sin embargo, este es detectado en liquido de lavado broncoalveolar en un 93% de las muestras, de esputo en un 72%, hisopado nasal en un 63%, frotis faríngeo en un 32%, heces 29% y en suero un 1%, encontrándose una mayor carga viral en hisopado nasales (W. Wang et al., 2020).

En un estudio de caso de un embarazo de 35 semanas se confirma infección por SARS-CoV-2 en la madre con PCR en tiempo real, posteriormente se presenta un monitoreo categoría III motivo por lo cual se le realiza cesárea de emergencia. Se realizan exámenes donde se evidencia transmisión vertical. En el seguimiento del neonato se confirma viremia y posteriormente síntomas neurológicos (Vivanti et al., 2020) La infección vertical fue demostrada en un caso, sin embargo, ésta parece muy poco frecuente y podría presentarse en la presentación grave de la enfermedad materna. En los casos reportados de infección de neonatos la mayoría ha sido por transmisión horizontal (Clinic Barcelona Hospital, 2020a).

PATOGENIA

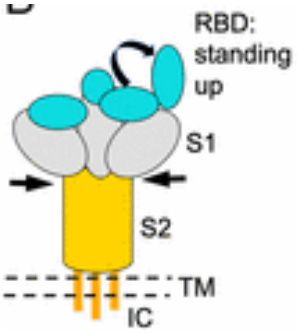
Los betacoronavirus no están adaptados para mantenerse en el ser humano, por lo que necesitan una especie intermediadora que funcione como un huésped temporal o reservorio a partir del cual el virus pueda infectar a la población humana vulnerable. Se considera que la paguma larvata y el camello son huéspedes intermediarios para el SARS-CoV y MERS-CoV respectivamente (Su et al., 2016).

El tiempo de incubación en el 97.5% de personas será de 11,5 días; con una mediana de 5,1 días, aunque puede variar en los casos graves (Lauer et al., 2020). La CDC manifiesta que puede durar hasta 14 días (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2020d).

La proteína S es una proteína de membrana trimérica de clase I que presenta 3 segmentos: ectodominio, segmento transmembrana y un segmento intracelular. El ectodominio presenta dos subunidades: S1 N-terminal el cual permite la unión

al receptor y S2 C-terminal encargado de la fusión de la envoltura viral con la membrana de la célula (F. Li, 2016). La subunidad S1 presenta un dominio de unión (RBD) que se fusiona al receptor ECA2 de la célula huésped, el mismo que es el segmento más inmunogénico del virus. La subunidad S1 realiza movimientos estructurales como bisagra en su RBD, en donde la conformación “abajo” corresponde a un estado inaccesible al sitio de unión, evadiendo así la respuesta inmune con los anticuerpos neutralizantes y provocando una respuesta inmunitaria insuficiente, dicho estado dinámico de RBD es el que se encuentra principalmente; y la conformación “arriba” corresponde al estado accesible al receptor (Shang et al., 2020; Wrapp et al., 2020).

Ilustración 2: ESTRUCTURA DE LA PROTEINA S DEL SARS-CoV-2.



Tomado de: (Shang et al., 2020).

La proteína S del SARS-CoV-2 es activada por la proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) y por las proteasas lisosomales catepsinas de la célula huésped. Se ha evidenciado que la proteína S del virus a diferencia del SARS-CoV puede ser activada adicionalmente por furina, que lo hace menos dependiente de las células diana especialmente en aquellas que expresan baja concentración de TMPRSS2 o catepsinas (Shang et al., 2020). Su activación permite posteriormente que dicha proteína S tenga la propiedad de unirse a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) que actúa como receptor (Mousavizadeh, 2020), esta enzima es importante porque ayuda a catalizar a la angiotensina 2 para transformarla en angiotensina 1-7, que tiene un efecto vasodilatador, e inactiva a la primera que tiene un efecto vasoconstrictor (Todros et al., 2020).

Eventualmente la proteína S se activa proteolíticamente en el límite S1/S2, lo que conlleva que S1 se separe y S2 experimente un cambio de estructura para la fusión de membranas, el cual es una condición irreversible (Shang et al., 2020). La unión de SARS-CoV-2 y el receptor ECA2 presenta una afinidad de 10 a 20 veces mayor que la unión del receptor con SARS-CoV, lo que propone que puede contribuir a la facilidad de este virus de propagarse de una persona a otra (Wrapp et al., 2020).

La ECA2 se encuentra distribuida y expresada en el sistema respiratorio, sistema cardiovascular, intestino, riñones y tejido adiposo (Gheblawi et al., 2020). Uno de los sitios donde más se expresa ECA2 es en el pulmón en las células epiteliales neumocitos tipo 2, por lo que éste es el órgano más vulnerable al virus (D'souza et al., 2020). Esta enzima se encuentra además en el sistema nervioso central: líquido cefalorraquídeo, células gliales y neuronas; manifestando así el virus un potencial neurotrópico (Baig et al., 2020). En el embarazo los ECA2 se encuentran sobreexpresados en la placenta y en el útero especialmente en primer y segundo trimestre; se cree que el daño a los trofoblastos es mayor en esta etapa provocando disfunción placentaria. Adicionalmente, la gestación es un estado en donde están aumentadas las citoquinas antiinflamatorio por los linfocitos helper tipo 2. Una transformación a un estado proinflamatorias puede producir una inflamación sistémica por el proceso infeccioso de SARS-CoV-2 y conducir a una gestación patológica y aumentar el riesgo de parto prematuro. (Hanna et al., 2020). Se ha observado que en embarazos normales en el tercer trimestre hay un aumento de la angiotensina 1-7 (Todros et al., 2020).

Cuando el virus es inhalado, éste ingresa al cuerpo por las mucosas, especialmente la mucosa nasal, donde se une a ECA2 del epitelio respiratorio y epitelio olfatorio (Hopkins et al., 2020). A continuación hay una replicación activa del virus en los primeros 5 días en el sistema respiratorio superior. Posteriormente hay una distribución sistémica del SARS-CoV-2; y por medio de la circulación sanguínea o a través del hueso etmoides por su placa cribiforme pasa a la circulación cerebral provocando la unión de la proteína S del virus con el receptor ECA2 del endotelio capilar y neuronas. Es así que se produce daño

neuronal sin inflamación y hemorragia neuronal por ruptura de capilares cerebrales (Baig et al., 2020).

En etapas avanzadas el virus no solo ataca a las células epiteliales sino que se dirige a las células endoteliales de los capilares del organismo especialmente las localizadas en el pulmón. Todo esto desata una respuesta inflamatoria mayoritaria y activación de las células de defensa como monocitos y neutrófilos; provocando engrosamiento de las paredes de los alveolos, endotelitis junto con edema e infiltrados mononucleares en el intersticio, lo cual se puede observar en TAC de tórax como opacidades de vidrio esmerilado. Se produce un síndrome de dificultad respiratoria aguda por la formación de membrana hialina y edema pulmonar dentro de los alveolos. De igual forma puede estar presente angioedema pulmonar (Wiersinga et al., 2020). El proceso inflamatorio de las células endoteliales del pulmón puede desencadenar la formación de microtrombos y contribuir a efectos de trombosis (Wiersinga et al., 2020).

Ulteriormente hay un aclaramiento del virus. Los síntomas en la generalidad de los casos que tienen presentación leve mejoran en la primera semana, la carga viral se detecta en el hisopado de orofaringe hasta inicios de la primera semana, mientras que en esputo y heces hasta 3 semanas. Sin embargo esto varia en las presentaciones graves y críticas (Wölfel et al., 2020).

FACTORES DE RIESGO

En el estudio de ISARIC WHO CCP-UK con 20.133 pacientes diagnosticados de COVID-19 en Inglaterra, Gales y Escocia se identificó factores que se asociaron con un aumento de la mortalidad: edad avanzada, sexo masculino, y diagnósticos crónicos graves como enfermedad pulmonar crónica no asmática, cardiopatía crónica, obesidad, enfermedad hepática, enfermedad renal crónica, enfermedad neurológica crónica, demencia, neoplasia maligna . El 10% de estos pacientes eran mujeres embarazadas y el estado de gestación no se asoció con aumento de la mortalidad (Annemarie B. Docherty et al., 2020). Es así, que la tasa de letalidad en pacientes con COVID-19 se eleva al presentarse enfermedad cardiovascular un 10,5%, en diabetes un 7,3%, enfermedad respiratoria crónica con 6,3%, hipertensión arterial crónica con 6%, neoplasia maligna en 5,6% (Wu & McGoogan, 2020).

Los factores de riesgo para predecir un mal pronóstico en un paciente con SARS-CoV-2 al inicio de la enfermedad son: ser adulto mayor, calificación de scores de SOFA elevado y un valor de dímero-D más de 1 microgramo/mililitro (Zhou et al., 2020).

Las mujeres gestantes tienen más riesgo de ser hospitalizadas (5,4 veces más), necesitar unidad de cuidados intensivos (1,5 veces más) o necesitar ventilación mecánica invasiva (1,7 veces más) que las mujeres no embarazadas. La tasa de muerte entre ambos grupos fue similar (Ellington et al., 2020). En el estudio de UKOSS, un estudio de cohorte prospectivo observacional realizado en Reino Unido, participaron 427 mujeres gestantes con diagnóstico de COVID-19 confirmado, se observó que existe mayor incidencia cuando pertenecían al grupo étnico negro, asiático o grupos minoritarios con un odds ratio ajustado de 4,49 (95% IC 3,37- 6,00); en aquellas con sobrepeso u obesidad con un odds ratio ajustado de 1,91 (95%, IC 1,37- 2,68); en aquellas con comorbilidades crónicas con un odds ratio ajustado de 1,52 (95%, IC 1,12- 2,06); y en aquellas con edad mayor a 35 años con un odds ratio ajustado de 1,35 (95%, IC 1,01- 1,81) (Knight et al., 2020; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists & (RCOG), 2020).

En un metanálisis de mujeres gestantes con COVID-19 se identificó los factores de riesgo para desarrollar presentación severa: edad materna avanzada (OR: 1,78; IC: 95%), sobrepeso u obesidad (OR: 2,38; IC: 95%), hipertensión arterial crónica (OR: 2,0; IC: 95%) y diabetes preexistente (OR: 2,51; IC: 95%). Igualmente que la existencia de comorbilidades crónicas maternas fue un factor de riesgo para el ingreso a UCI o necesidad de ventilación mecánica invasiva (Allotey et al., 2020). Se observó que las mujeres gestantes hispanas son mayormente afectadas por el SARS-CoV-2 (Ellington et al., 2020)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el estudio ISARIC WHO CCP-UK los síntomas más frecuentemente reportados presentaron una triada: tos (68%), fiebre (71%) y disnea (71%). Entre las manifestaciones respiratorias que se presentaron fueron: tos, esputo, disnea, y fiebre. Las manifestaciones musculo esqueléticas fueron: mialgia, artralgia, cefalea y fatiga. Las manifestaciones gastrointestinales se presentaron en un

29% asociadas con síntomas respiratorios y en un 4% como sintomatología única: dolor abdominal, nausea, vómito y diarrea (Annemarie B. Docherty et al., 2020)

La OMS reporta que puede aparecer otros síntomas como: congestión nasal, conjuntivitis, odinofagia, anosmia, hiposmia, disgeusia, erupciones en la piel o decoración de los dedos de las manos o pies (World Health Organization & (WHO), 2020).

De acuerdo a una aplicación desarrollada por Kings Collage London para identificar personas que tenían síntomas de COVID-19, se reportó que participaron 1,5 millones de usuarios, de los cuales 1.702 personas se hicieron la prueba RT-PCR de COVID-19 dando un resultado positivo a 570 personas, de estos últimos el 59% reporto que tenía anosmia o hiposmia o disgeusia (Menni et al., 2020). En otras publicaciones identificaron una tasa de 85-88%, 86,4% de alteraciones de olfato y gusto. Estos síntomas se consideran que son reversibles, por lo que la mayoría de personas recuperan estos sentidos. La identificación de la presencia de anosmia, hiposmia o disgeusia en esta pandemia se recomienda especialmente en aquellos lugares sin la accesibilidad de pruebas, y así usarlo como un marcador de infección para SARS-CoV-2 (Hopkins et al., 2020).

Se considera que el conjunto de ciertos síntomas pueden predecir la presencia de infección en una persona: disgeusia y anosmia, alza térmica, fatiga, tos seca, diarrea, dolor abdominal e hiporexia con una sensibilidad de 54% y una especificidad de 86% (Menni et al., 2020).

La presentación grave de la enfermedad se puede manifestar con coagulación intravascular diseminada (CID) por efecto simultaneo de la activación y el consumo de los factores de la coagulación, se ha visto presente en el 70% de aquellos que murieron por COVID-19. También se ha evidenciado una sepsis viral que provoca una respuesta desregulada del huésped y que induce una disfunción multiorgánica (Wiersinga et al., 2020).

TIPOS DE PRESENTACIONES

El Centro Chino para prevención y control de enfermedades presentó la serie de casos más grande de pacientes COVID-19 con un total de 72.314 pacientes en

China. En este estudio se dividió la enfermedad según su presentación: leve-moderada (81%), grave (14%) y critica (5%) (Wu & McGoogan, 2020).

La enfermedad leve se definió en aquellos pacientes que no presentaron neumonía (Wu & McGoogan, 2020). Además de la presencia de valores de LDH y ferritina normales, PCR menor a 5 mg/dl, linfocitos mayor a 1000 células/mm^3 y escala de CURB65 de cero (Clinic Barcelona Hospital, 2020a). La OMS manifiesta que alrededor del 80% de éstas personas se recuperan sin necesidad de hospitalización (World Health Organization & (WHO), 2020).

La enfermedad moderada está definida por la presencia de neumonía leve, o exámenes alterados como ferritina mayor a 800 ng/ml, LDH mayor a 450 U/L, PCR mayor a 10 mg/dl, linfocitos menor a 750 células/mm^3, dímero-D mayor a 3000. La neumonía leve consiste en la presencia de hallazgos radiológicos de tórax de infiltraciones intersticiales unilateral o bilateral; saturación de oxigeno mayor o igual a 92%, no requerimiento de ventilación mecánica ni vasopresores o escala de CURB-65 igual o menor a 1 (Clinic Barcelona Hospital, 2020a).

La presentación grave se definió como aquellos pacientes que presentaban disnea, frecuencia respiratoria mayor o igual a 30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno en sangre menor a 93%, presión parcial de oxigeno arterial a fracción de proporción de oxigeno inspirado menor a 300 y/o infiltrados pulmonares en examen de imagen mayor del 50% en 24-48 horas (Wu & McGoogan, 2020). Se estima que 1 de cada 10 o 1 de cada 5 personas con COVID-19 presentaran la enfermedad grave (Annemarie B. Docherty et al., 2020).

La presentación crítica se la catalogó cuando el paciente presenta insuficiencia respiratoria, choque séptico y/o disfunción multiorgánica (Wu & McGoogan, 2020). El porcentaje de ingreso de personas con infección de COVID-19 a una unidad de cuidados intensivos varía del 5 al 32% (Annemarie B. Docherty et al., 2020).

Clinic Barcelona agrupa la presentación grave con la crítica, y junta los criterios para considerarlo como una infección severa si hay: neumonía grave, distrés respiratorio, sepsis o shock séptico. La neumonía grave considerada si hay la presencia de fallo de uno o más órganos, saturación de oxigeno menor a 90%, requerimiento de vasomotores, frecuencia respiratoria mayor a 30 por minuto.

Distrés respiratorio definido por la clínica, hallazgos radiológicos con infiltrados bilaterales y disminución de oxigenación según el índice PaO2/FiO2 (leve: 200-300, moderado: 200-100, grave: menor a 100); si no hay disponibilidad de PaO2 considerar el índice SaO2/FiO2 con un valor igual o menor a 315. Sepsis determinada por la presencia de disfunción orgánica identificada por el aumento de 2 puntos en la escala de SOFA, o un qSOFA de 2. Shock séptico identificado si hay la presencia de hipotensión arterial persistente con requerimiento de vasopresores para obtener un PAM mayor a 65 mm Hg y lactato menor a 2 mmol/L (Clinic Barcelona Hospital, 2020a).

COMPLICACIONES

Los pacientes que presentan COVID-19 pueden presentar neumonía en un 75%, enfermedad hepática aguda en un 19%, síndrome de dificultad respiratoria aguda en un 15%, insuficiencia cardiaca aguda, arritmias, miocarditis, eventos trombo-embólicos en un 10- 25%, shock séptico en un 6%, enfermedad renal aguda en un 9%, alteraciones neurológicas (disminución del estado de conciencia en un 8%, accidente cerebrovascular en un 3%). Los pacientes con presentación crítica pueden desarrollar la tormenta de citoquinas y síndrome de activación de macrófagos (Wiersinga et al., 2020).

MORTALIDAD

En el estudio ISARIC WHO CCP-UK con 20.133 pacientes el 26% murió por la infección de COVID-19, de los cuales el 11% no se encontró comorbilidad sobreañadida (Annemarie B. Docherty et al., 2020). Sin embargo la mortalidad puede aumentar en pacientes hospitalizados con COVID-19 ingresados en UCI en un 40% (Wiersinga et al., 2020).

Se ha descrito una tasa de letalidad de 2,2 - 2,3% (Rothan & Byrareddy, 2020; Wu & McGoogan, 2020).

EFECTO DEL COVID-19 EN MUJERES EMBARAZADAS

Docherty y colaboradores publicaron un artículo europeo que estudió 16.749 pacientes positivos a COVID-19, de los cuales el 6% (55) eran mujeres gestantes (A B Docherty et al., 2020). Las mujeres gestantes no presentan un riesgo incrementado para infectarse del virus que la población en general (Clinic Barcelona Hospital, 2020b). Sin embargo, en una comparación de mujeres embarazadas con COVID-19 y mujeres no embarazadas en edad fértil con COVID-19 se evidenció que las primeras presentaron un mayor riesgo de ser hospitalizadas (aRR: 5,4; IC:95%), ingresar a UCI (aRR: 1,5; IC:95%) y un mayor riesgo de necesitar ventilación mecánica invasiva (aRR: 1,7; IC:95%) (Allotey et al., 2020).

La generalidad de las mujeres embarazadas con COVID-19 tienen una presentación leve o asintomática (Crovetto et al., 2020). En un metanálisis con 13.118 mujeres gestantes identificaron que la clínica más frecuente fue tos en 39%, alza térmica en un 40% de los casos y disnea en un 19%, en menor proporción presentaron mialgias, escalofríos, cefalea y diarrea; sin embargo, estos síntomas se presentaron con menor frecuencia en mujeres embarazadas que en mujeres en edad reproductiva no embarazadas (Allotey et al., 2020). En el estudio de UKOSS con 427 mujeres embarazadas sintomáticas ingresadas con COVID-19 el 81% presentó síntomas en el tercer trimestre o en el puerperio. Sin embrago, la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 fue igual en el primer trimestre y tercer trimestre (Knight et al., 2020).

Las alteraciones de exámenes de laboratorio más comunes en mujeres embarazadas fueron: linfopenia en un 35%, proteína C reactiva elevada en un 49% de los casos (Allotey et al., 2020).

Las pacientes sintomáticas pueden desarrollar complicaciones maternas como: neumonía, síndrome de distrés respiratorio agudo, alteraciones cardiacas y sobreinfección bacteriana pulmonar (Clinic Barcelona Hospital, 2020b). Se ha sugerido otra posible complicación por COVID-19 en la gestación como desprendimiento de placenta normoinserta. The American Journal of Obstetrics and Gynecology en abril del 2020 publica el primer caso de un embarazo gemelar de 34 semanas con abrupto placenta por COVID-19, adicionalmente en el resultado histopatológico de la placenta se evidencia maduración vellosa acelerada con signos de hipoperfusión (Kuhrt et al., 2020).

En un metanálisis con 13.118 mujeres gestantes con diagnóstico de COVID-19 demostrado, un 13% de ellas desarrollo una presentación grave, un 4% fueron ingresadas a UCI (OR: 1,62; IC: 95%), un 3% necesito ventilación mecánica invasiva (OR: 1,88; IC:95%) y un 0,1% murieron por cualquier causa (Allotey et al., 2020).

EFECTO DE COVID-19 EN FETO

Las complicaciones fetales están relacionadas con el aumento de riesgo de parto prematuro, restricción de crecimiento intrauterino y pérdida de bienestar fetal intraparto en neumonías causadas por otros virus. Sin embrago, no se ha evidenciado que el SARS-CoV-2 aumente el riesgo de aborto o perdida gestacional. Hay reporte de casos limitados que informan trasmisión por vía vertical, pero no hay evidencia de que produzca defectos congénitos (Clinic Barcelona Hospital, 2020b).

Según el estudio UKOSS en cuanto a los resultados fetales-neonatales hubo tres óbitos y dos muertes neonatales, de estas solo dos están relacionadas por la infección de COVID-19. De todos los recién nacidos el 25% ingreso a unidad de cuidados intensivos. Y un 5% dio positivo para SARS-CoV-2 donde la mitad de ellos fue dentro de las primeras 12 horas de nacido (Knight et al., 2020).

En el metanálisis de 13.118 mujeres embarazadas con COVID-19 se identificó que el parto prematuro se presentó en un 17%, éste estudio indica que en comparación entre mujeres embarazadas con COVID-19 y mujeres embarazadas normales, las primeras presentaron mayor riesgo de presentar parto prematuro (OR: 3.0; IC: 95%). Hubo 18 óbitos y 6 muertes neonatales que indica un riesgo insignificante. El 25% de neonatos ingresaron a UCI neonatal, por lo que se considera que los neonatos nacidos de madres con COVID-19 tienen más probabilidad de ingresar a unidad de cuidados intensivos (OR:3.13; IC: 95%) (Allotey et al., 2020).

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Las pruebas para diagnóstico de SARS-CoV-2 incluyen las que detectan antígeno o ácido nucleico viral, éstas se deben realizar en personas con sintomatología compatible para COVID-19 o persona asintomáticas que hayan tenido exposición reciente o para determinar la resolución del virus. La prueba RT-PCR (reacción de cadena de la polimerasa de tiempo real transciptasa reversa) es el estándar de oro para el diagnóstico con una sensibilidad del 97%. La recomendada por la CDC detecta el material genético de la nucleocapside: N1, N2, N3 y el gen de la ribonucleasa P humana, y se la debe realizar con muestra de vía respiratoria superior como primera opción, entre las diferentes muestras están hisopado nasofaríngea, hisopado oro-faríngea, hisopado de cornete medio, hisopado anterior de fosas nasales o lavado/aspirado nasofaríngeo. Una muestra del tracto inferior también puede ser recolectada pero se lo reserva para aquellos pacientes hospitalizados con una prueba del tracto respiratorio superior negativa que persiste con la sospecha de infección de COVID-19, sus muestras pueden ser recolectadas por aspirado traqueal o lavado bronco-alveolar. Si el paciente presenta una tos productiva, se puede estudiar el esputo; sin embargo, no se recomienda la incitación de expectoración, ya que ésta produce aerosoles que pueden poner en riesgo de infección al personal que recolecta la muestra (Babiker et al., 2020; Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2020a, 2020b). Cabe recalcar que el ARN mensajero subgenómico detectado por RT-PCR solo se encuentra en las células infectadas y no dentro de los virones, por tal motivo es un indicador de infección celular y al encontrarlo en las heces, da un signo indirecto de infección de las células gastrointestinales (Wölfel et al., 2020). Se ha observado la prueba RT-PCR positiva en heces en el 57% de pacientes con la enfermedad y puede permanecerlo entre 4 a 11 días al igual que la positividad de RT-PCR en esputo; tiempo más prolongado en relación a la muestra de nasofaringe que se negativiza antes (Sethuraman et al., 2020).

La prueba de ampliación de ácido nucleico RT-PCR puede detectar ARN viral en el sistema respiratorio superior por semanas, sin embargo esto no necesariamente indica que aun persistiría el virus viable y con ello su infecciosidad (He et al., 2020b). En un estudio donde se aisló el virus en cultivo, se evidenció que no se logró hacerlo en el octavo día de inicio de síntomas en pacientes con enfermedad leve o moderada, lo que corrobora el concepto que

su infecciosidad disminuye posterior de la primera semana (Sethuraman et al., 2020).

Se ha reportado una alta tasa de falsos negativos en la prueba RT-PCR. En un estudio en la Universidad de Washington y en la Universidad de Stanford donde se realizó pruebas RT-PCR a 20.912 personas, se informó que de ellas un 91% fueron negativos para SARS-CoV-2. De estos resultados negativos el 4,1% y 2,6% de cada universidad respectivamente se repite la prueba en un periodo de 7 días, de las cuales el 3,5% salió un resultado positivo (Pinsky et al., 2020).

Se asume que el tipo de precisión del resultado de la prueba de RT-PCR varía según la fuente de la muestra recolectada, siendo la mejor la tomada del tracto respiratorio inferior con altas tasas para detectar ARN viral (W. Wang et al., 2020). Otro factor incluye el tiempo de desarrollo de la enfermedad, se ha detectado que la carga viral del SARS-CoV-2 se encuentra en su pico máximo el día de inicio de la sintomatología (He et al., 2020a). A los 4 días de la exposición al virus la sensibilidad fue de 33%, el día de inicio de los síntomas la sensibilidad fue de 62% y 3 días después fue de 80% (Wiersinga et al., 2020). Un tercer elemento que interviene en el resultado de la prueba y su sensibilidad es el tipo de ensayo utilizado para la prueba, la prueba que utiliza genes N2 recomendados por la CDC tiene una alta sensibilidad (Nalla et al., 2020).

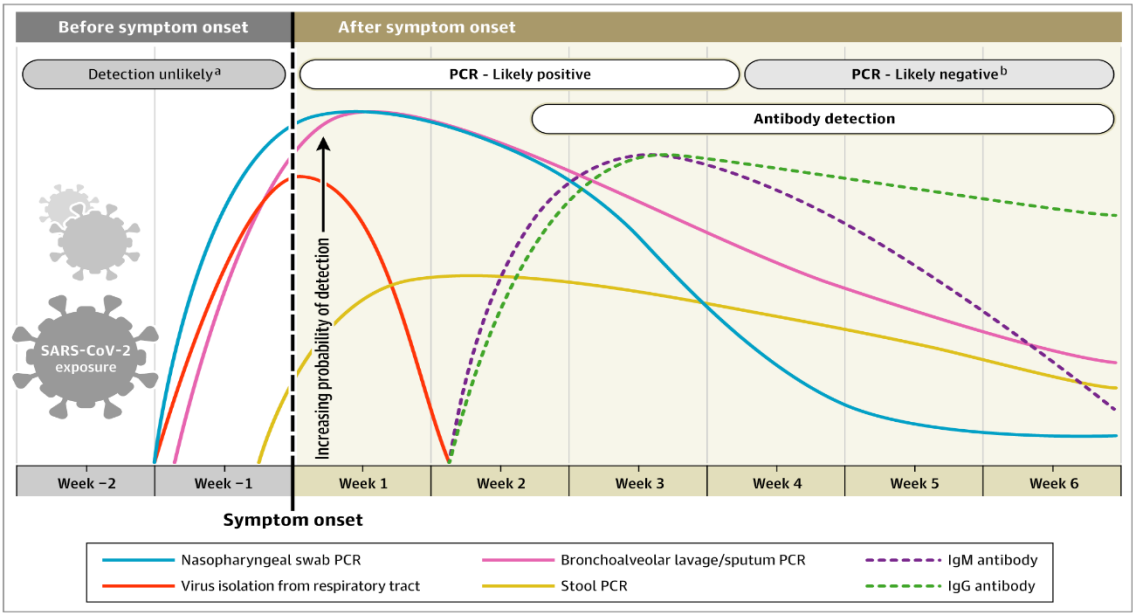
La prueba de antígeno es otro examen de amplificación que se realiza con muestra de nasofaringe o frotis nasal e identifica un antígeno específico del SARS-CoV-2. Las ventajas de esta prueba es que es económica, se obtiene un resultado rápido (15 minutos) y tiene una especificidad alta (100%); sin embargo, una desventaja es su baja sensibilidad (84%) con alto número de falsos negativos, por este motivo se recomienda realizar una prueba RT-PCR confirmatoria con una diferencia menor de dos días entre una prueba y otra si la clínica del paciente no coincide con el resultado (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2020b).

No se aconseja usar la prueba de anticuerpos séricos para hacer un diagnóstico de COVID-19 en su etapa aguda, ésta es útil si se la realiza a partir del día 15 de iniciado los síntomas (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2020d; Deeks et al., 2020). Dentro de los 5 días posteriores de la infección se identifica anticuerpos IgM, y en la segunda o tercera semana del inicio de los síntomas se detecta su pico más alto, posterior a lo cual, se presenta los niveles

más disminuidos en la 5ta semana y se desvanece en la 7ma; mientras que el anticuerpo IgG es manifestado a partir de los 14 días de la enfermedad y persiste más allá de la 7ma semana (Sethuraman et al., 2020; Wiersinga et al., 2020). En una publicación de 173 pacientes con COVID-19 confirmado, se encontró anticuerpos séricos en <40% de ellos en los primeros 7 días; con una media de tiempo de seroconversión para IgM de 12 días, y para IgG de 14 días (Zhao et al., 2020).

La especificidad de la prueba es alta (solo IgG 99,1%; solo IgM 98,7% y IgG/IgM 98,7%). La sensibilidad de la prueba varía dependiendo del tipo de ensayo, marca de la prueba; se ha observado en anticuerpos totales con inmunoensayo de quimioluminiscencia avanzado (CLIA) una sensibilidad de 97,5%; con ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) una de 90,7% y con ensayo de inmunocromatografia (CGIA) una sensibilidad de 90,7% (Deeks et al., 2020).
Otro elemento que manipula el resultado es el tiempo en que realiza la prueba en relación al inicio de la sintomatología, es así que la sensibilidad es baja en la primera semana (solo IgG 29,7%; solo IgM 23,2%; para IgG/IgM de 30,1%); la sensibilidad es moderada en la segunda semana (solo IgG 66,5%, solo IgM 58,4%, para IgG/IgM de 72,2%) y la sensibilidad es alta en la tercera y cuarta semana (solo IgG 88,2%-80,3%, solo IgM 75,4%- 68,1%, IgG/IgM fue de 91,4%-96% respectivamente) (Deeks et al., 2020). Se ha observado que el 40% de las personas asintomáticas con SARS-CoV-2 se convierten en negativas para IgG en su etapa de convalecencia temprana mientras que las personas sintomáticas tan solo 12,9% lo hicieron (Long et al., 2020).

Ilustración 3: VARIACION EN EL TIEMPO DE LAS PRUEBAS PARA SARS-CoV-2 EN RELACION A SINTOMAS.



Tomado de: (Sethuraman et al., 2020).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

EXÁMENES DE LABORATORIO

Entre las alteraciones de COVID-19 se encuentran leucopenia con linfopenia (83% de los pacientes), incremento del dímero-D (43-60%), incremento de LDH (50-60%), incremento de PCR (60%), incremento de ferritina, prolongación de tiempos (5%), aumento de transaminasas (25-33%), incremento de procalcitonina, trombocitopenia leve (30%), albumina disminuida (75%) (Gandhi et al., 2020; Wiersinga et al., 2020).

La linfopenia es producida cuando el SARS-CoV-2 infecta e induce apoptosis en los linfocitos T; de igual manera, la respuesta inflamatoria que produce en el huésped afecta la linfopoyesis (Wiersinga et al., 2020).

La trombocitopenia y la elevación del dímero-D por el SARS-CoV-2 está asociado a un alto riesgo de ingresar a unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica e incluso la muerte (Bikdeli et al., 2020).

La elevación del dímero-D es causada por el aumento de fibrinólisis, daño pulmonar con daño a los neumocitos, presencia de estados inflamatorios severos e infecciones virales (D'souza et al., 2020). Sin embargo, hay que tomar en cuenta que éste puede elevarse de 2-3 veces su valor normal por el estado de gestación (Clinic Barcelona Hospital, 2020a).

Otro hallazgo de laboratorio significativo es la elevación del fibrinógeno debido a que está en curso una respuesta de fase aguda (D'souza et al., 2020).

La prolongación de tiempos (TP, TTP) es causada por la presentación de coagulación intravascular diseminada y es considerada preterminal (D'souza et al., 2020).

Los reactantes: factor de von Willebrand y factor VIII se encuentran elevados por el proceso inflamatorio agudo (D'souza et al., 2020).

Clinic Barcelona manifiesta que otro hallazgo que se puede encontrar es la proteinuria (Clinic Barcelona Hospital, 2020a).

EXÁMENES DE IMAGEN

Las pruebas de imagen realizadas para SARS-CoV-2 en población en general son radiografía de tórax y tomografía computarizada de tórax, las mismas se deben realizar si hay indicación en mujeres embarazadas, y se debe evitar su retraso por temor de exponer a radiación al feto ya que la vida de la madre es priorizada (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists & (RCOG), 2020).

Al inicio de la enfermedad de COVID-19 el paciente puede presentar resultados normales en un 15% en tomografía de tórax y en un 40% en radiografía de tórax; sin embargo, pueden aparecer las alteraciones de imagen en las primeras 2 semanas y a continuación desaparecer paulatinamente (Wiersinga et al., 2020).

Los hallazgos de imagen que se encuentran por lo general son opacidades con predominio en el lóbulo inferior bilaterales en la periferia en vidrio deslustrado, infiltraciones bilaterales o imágenes de consolidaciones (Gandhi et al., 2020; Wiersinga et al., 2020). El valor diagnóstico de la TAC de tórax es bajo porque los hallazgos pueden ser compatibles con otras patologías; sin embargo, se ha evidenciado que en algunos pacientes con la enfermedad se presenta los hallazgos tomográficos unos días antes que la positividad de la prueba RT-PCR (Wiersinga et al., 2020).

En neuroimágenes de personas con diagnóstico confirmado se ha detectado alteraciones en el sistema nervioso central: con un 74% en anomalías de suceptibilidad intraaxial (la capacidad de suceptibilidad paramagnética que ocasiona la hemoglobina desoxigenada en las venas del cerebro utilizado para

la identificación de trombos o hemorragias), un 44% leucoencefalopatia (Arbizu et al., 2011; Klironomos et al., 2020).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

AINES

Una publicación en Lancet recomienda evitar medicación como: AINES (ibuprofeno) ya que podrían incrementar la probabilidad de contraer la infección al sobreexpresar los receptores ECA2 (Fang et al., 2020).

En un estudio realizado en Corea del Sur con 69.793 pacientes con COVID-19, se relacionó el uso de AINES con aumento de complicaciones intrahospitalaria como muerte, ingreso a servicio de cuidados intensivos, sepsis y necesidad de ventilación mecánica (Eol et al., 2020).

Si hay la necesidad de indicar antipirético o analgésico se recomienda paracetamol y tratar de evitar AINES en pacientes obstétricas (Clinic Barcelona Hospital, 2020a).

CORTICOIDES

Los corticoides pueden dividirse según la duración de la acción por su vida media. El representante de los corticoides de acción corta es la hidrocortisona por su vida media de 8 a 12 horas por lo que se la prescribe de dos a cuatro veces al día. El representante de los corticoides de acción prolongada es la dexametasona con una vida media de 36 a 72 horas por lo que se administra una vez al día. Los corticoides con acción intermedia son la prednisona y metilprednisolona con una vida media de 12 a 36 horas por lo que se le indica una vez o dos veces al día (National Institutes of Health (NIH), 2020b).

Hay estudios que indican que el uso de corticoides aumenta la mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2, sin embargo hay varias limitaciones en ellos, por lo que no está claro si los pacientes tenían una condición peor antes de la administración de los corticoides o los corticoides producen peores resultados (Mcintosh, 2020).

El estudio RECOVERY, es un estudio controlado y abierto en donde participan pacientes con diagnóstico de COVID-19, 2.104 personas fueron distribuidas

aleatoriamente para recibir tratamiento con dexametasona con una dosis de 6 miligramos intravenoso u oral diario por 10 días o hasta el alta y 4.321 pacientes recibieron tratamiento habitual. Se encontró que aquellos con ayuda respiratoria y con tratamiento de dexametasona tuvieron disminución de la incidencia de mortalidad dentro de los 28 días, ya que solo murieron 482 (22,9%) en comparación con los que tuvieron tratamiento habitual donde murieron 1.110 personas (25,7%). Este efecto beneficioso de la dexametasona es directamente proporcional con el grado de necesidad de ayuda respiratoria, por lo que disminuyo más la mortalidad en aquellos con ventilación mecánica. Sin embrago, la dexametasona no demostró un efecto beneficioso en aquellos pacientes que no recibieron asistencia respiratoria (Horby, Lim, et al., 2020).

La NIH recomienda el uso de dexametasona como terapia para personas hospitalizados con COVID-19 que se encuentran con ventilación mecánica o que necesitan oxigenación suplementaria, incluyendo a las mujeres gestantes (National Institutes of Health (NIH), 2020b).

El mecanismo de acción de la dexametasona es a través de sus efectos antiinflamatorios que mitigan la respuesta inflamatoria sistémica que produce el SARS-CoV-2 desarrollando lesión pulmonar y disfunción multiorgánica. Sus efectos secundarios son: necrosis avascular, infecciones secundarias, hiperglicemias, efectos psiquiátricos. Adicionalmente el uso por un tiempo prolongado de corticoides puede causar la reactivación de infecciones previas latentes como herpes, tuberculosis, hepatitis B. La ventaja de este corticoide a parte de su vida media larga ya mencionada, es su carente efecto mineralocorticoide por lo que no influye en la homeostasis de líquido y sodio (National Institutes of Health (NIH), 2020b).

Si la dexametasona no se puede administrar, otras opciones equivalentes a su dosis pero menos claro su efecto con la enfermedad producida por SARS-CoV-2 son: prednisona 40 miligramos, metilprednisolona 32 miligramos o hidrocortisona 160 miligramos (National Institutes of Health (NIH), 2020b).

La RCOG recomienda en mujeres gestantes con COVID-19 con requerimiento de oxigeno administrar corticoides como: prednisolona 40 miligramos oral diaria o hidrocortisona 80 miligramos intravenosa cada 12 horas (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists & (RCOG), 2020).

En cuanto al uso de corticoide como maduración pulmonar está muy bien documentado su beneficio en los efectos por la prematurez. En las embarazadas que tienen COVID-19 no hay evidencia que las dosis utilizadas para maduración pulmonar produzcan peores resultados, por lo que se recomienda su uso en pacientes gestantes de 24 a 33,6 semanas que se encuentren en peligro de parto prematuro dentro de los subsiguientes 7 días. La indicación de su administración no debe demorar la finalización de terminar el embarazo urgentemente por causa materna (American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG), 2020a; Mcintosh, 2020; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists & (RCOG), 2020).

ANTICOAGULANTES

Existe literatura médica que indica que la enfermedad por COVID-19 produce inflamación sistémica excesiva, activación de plaquetas, disfunción endotelial y estasis venosa lo que predispone al desarrollo de enfermedad trombótica tanto arterial como venosa, y la profilaxis con anticoagulantes en pacientes con enfermedad aguda hospitalizados disminuye este riesgo (Bikdeli et al., 2020).
Las mujeres gestantes y aquellas que se encuentran en puerperio se encuentran en un estado de hipercoagulabilidad por lo que tienen alto riesgo de desarrollar enfermedad trombótica, cuando contraen la enfermedad de COVID-19 este riesgo aumenta aún más, motivo por lo que se recomienda la tromboprofilaxis (Bikdeli et al., 2020)
Las mujeres embarazadas con COVID-19 que son hospitalizadas deben recibir tromboprofilaxis, a menos de que existan contraindicaciones como sangrado activo, bajo conteo de plaquetas, trombocitopenia inducida por heparina o un procedimiento en las próximas 12 horas. La heparina de bajo peso molecular es la primera opción y se debe suspender 12 horas antes del parto, ésta no está contraindicada con la presencia de tiempos de coagulación prolongados (D'souza et al., 2020).

La dosis depende del peso de la persona: con un peso menor a 50 kilos dar enoxaparina 20 miligramos diario, con un peso de 50 a 90 kilos dar 40 miligramos diario, con un peso mayor a 90 kilos dar enoxaparina 40 miligramos cada 12

horas. Se puede considerar en casos especiales dosis ampliada de enoxaparina con 40 miligramos cada 12 horas o una dosis terapéutica de 1mg/kg/12 horas (Clinic Barcelona Hospital, 2020a).

La duración de la tromboprofilaxis en mujeres embarazadas con COVID-19 varía según el número de factores de riesgo trómboticos que presente. Si tiene menos de 4 factores de riesgo con infección asintomática o leve dar tromboprofilaxis ambulatoria por mínimo 10 días, si tiene infección moderada o grave dar la tromboprofilaxis al alta por un mínimo de 30 días. Si la paciente tiene más de 4 factores de riesgo trombóticos dar la heparina de bajo peso molecular como profilaxis durante la gestación y por un mínimo de 6 semanas en el puerperio (Clinic Barcelona Hospital, 2020a).

ASPIRINA

La aspirina es usada a partir de las 12 semanas en el embarazo para prevenir la preeclampsia. Aproximadamente el 2% a 8% de las embarazadas en el mundo son afectadas por la preeclampsia. En un grupo que usaba aspirina se observó que el 1,5% desarrolló preeclampsia pretérmino, mientras que en el grupo placebo el 4,3% la desarrollo. La ISUOG recomienda seguir prescribiendo dosis bajas de aspirina (150 mg diarios) en aquellas mujeres embarazadas que tienen alto riesgo de desarrollar preeclampsia o restricción de crecimiento fetal, ya que los beneficios en estos pacientes superan los riesgos por el uso de aspirina en dosis bajas con pacientes con COVID-19 (Kwiatkowski et al., 2020).

IVERMECTINA

La ivermectina está aprobado por la FDA para su uso contra oncocercosis, helmintiasis y sarna con una dosis de 200 microgramos por kilo de peso (Guzzo et al., 2002; National Institutes of Health (NIH), 2020c).

Su mecanismo de acción consiste en alterar la función del estado intracelular del huésped a través de la inhibición de las proteínas de transporte nuclear llamadas importinas alfa/beta1 por medio de la disociación de su precursor e influye en la replicación viral (Yang et al., 2020).

Para tener una concentración efectiva de la ivermectina y obtener una acción antiviral adecuada se necesita alta dosis de este fármaco, incluso dosis de 10 a 100 veces más elevada de la aprobada por la FDA (Chaccour et al., 2020; Guzzo et al., 2002). Se sugiere que estas dosis pueden ser seguras, sin embargo no se ha visto propiedades beneficiosas en la clínica de pacientes infectados con otros virus como dengue (Chaccour et al., 2020; Guzzo et al., 2002).

La NIH no recomienda indicar ivermectina para el manejo de pacientes con COVID-19 (National Institutes of Health (NIH), 2020c).

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

La cloroquina está aprobada por la FDA para el tratamiento de malaria y amebiasis extraintestinal, mientras que la hidroxicloroquina para el manejo de lupus eritematoso, artritis reumatoide y malaria. La primera se elaboró en el año 1934, y posteriormente su análogo que es la hidroxicloroquina en el año 1946, esta última tiene la ventaja que tiene menos toxicidad y sus efectos secundarios son menos graves. La exposición de mujeres embarazadas a hidroxicloroquina no se ha asociado con resultados adversos (National Institutes of Health (NIH), 2020a).

Éstos fármacos, especialmente la cloroquina interfiere con la glicosilación del receptor ECA2 y además aumenta el pH de endosomas y lisosomas inhibiendo así la unión de la célula con el virus (Vincent et al., 2005). Adicionalmente se ha observado que tiene un efecto inmunomodulador. Todos estos mecanismos de acción pueden actuar sinérgicamente para evitar la infección (M. Wang et al., 2020).

La hidroxicloroquina presenta una vida media de 40 días, la cloroquina de 5 días, y la azitromicina de 3 días. Esto es importante por nuevos hallazgos que indican la asociación de estos fármacos aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT y de arritmias ventriculares (Institute For Safe Medication Practices, 2020).

Otros efectos secundarios importantes son: hipoglicemia, sarpullido, nauseas, retinopatía y supresión de la medula ósea con su uso a largo plazo (National Institutes of Health (NIH), 2020a).

Un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico que incluyo 667 pacientes comparo pacientes con COVID-19 leve y moderado tratados

intrahospitalariamente con hidroxicloroquina con o sin azitromicina versus tratamiento habitual, evidenciándose que la hidroxicloroquina sola o combinada no tenía un efecto de mejorar el estado clínico de los pacientes, e incluso se demuestro que con este tratamiento los efectos secundarios como elevación de transaminasas y prolongación del intervalo QT eran más frecuentes (Cavalcanti et al., 2020).

Otro ensayo controlado aleatorizado que estudio 1.561 pacientes hospitalizados tratados con hidroxicloroquina versus 3.155 pacientes hospitalizados manejados con tratamiento estándar, concluyó que la hidroxicloroquina no tenía efecto protector en la mortalidad de los pacientes en 28 días, adicionalmente se evidencio que su uso aumentaba la estancia hospitalaria y tenía un mayor riesgo de muerte o necesidad de ventilación mecánica que aquellos que recibieron el estándar de atención (Horby, Mafham, et al., 2020).

En un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico se estudió 293 pacientes COVID-19 leve unos manejados ambulatoriamente y otros sin tratamiento antiviral, se evidenció que el uso de hidroxicloroquina no tenía un beneficio que el manejo habitual (Mitjà et al., 2020).

Igualmente otro ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego realizado con pacientes COVID-19, unos tratados ambulatoriamente con hidroxicloroquina y otros con placebo, se evidenció que la primera medicación no disminuyo la gravedad de la sintomatología (Skipper et al., 2020).

Por toda la evidencia consistente, no se recomienda el tratamiento de personas con diagnóstico de COVID-19 con cloroquina e hidroxicloroquina ya sea para uso intrahospitalario o ambulatorio (National Institutes of Health (NIH), 2020a).

REMDESIVIR

Es un antiviral análogo del nucleósido adenosina, su mecanismo de acción implica incorporarse a las cadenas de ARN nuevas provocando su terminación prematura. Este fue desarrollado en Estados Unidos como un fármaco experimental por lo que no hay mucha disponibilidad del mismo (M. Wang et al., 2020).

En un ensayo controlado aleatorizado doble ciego con pacientes COVID-19 divulgado en New England Journal Of Medicine se incluyó 521 pacientes que

recibieron placebo y 541 pacientes que recibieron remdesivir el primer día una dosis de impregnación de 200 miligramos diario intravenoso, posteriormente una dosis de mantenimiento de 100 miligramos diarios por 10 días o hasta el alta; evidenciándose que los que se encontraban en el segundo grupo presentaron un tiempo más corto de recuperación y menor tasa de mortalidad (11,4% grupo de remdesivir versus 15,2% grupo placebo) (Beigel et al., 2020).

El medicamento se encuentra acreditado por la FDA para su manejo en la emergencia para tratar pacientes con diagnóstico de COVID-19 grave (Food and Drug Administration (FDA), 2020b; National Institutes of Health (NIH), 2020d).

La RCOG recomienda considerar el uso de remdesivir en mujeres embarazadas con COVID-19 (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists & (RCOG), 2020).

SULFATO DE MAGNESIO

El manejo de sulfato de magnesio para neuroprotección en el feto no está contraindicado en pacientes gestantes con COVID-19 (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists & (RCOG), 2020).

ANTIBIOTICOS

La sobreinfección bacteriana puede presentarse en el 8% de las personas hospitalizadas por SARS-CoV-2; sin embargo, el 72% son manejados con antibioticoterapia de amplio espectro. Por ello, no se recomienda antibioticoterapia conjunta a menos que exista clínica o hallazgos sugestivos a co-infección bacteriana, pacientes con presentación critica o inmunodeprimidos (Wiersinga et al., 2020).

PLASMA CONVALECIENTE

El uso de plasma no evidenció diferencia significativa en el tiempo de mejoría comparado con el tratamiento habitual (Wiersinga et al., 2020).

La NIH no aconseja en contra o a favor de la utilización de plasma convaleciente en los pacientes con COVID-19 por la evidencia científica limitada. Sin embargo,

la FDA autoriza su uso de emergencia el 23 de agosto del 2020 en pacientes hospitalizados (National Institutes of Health (NIH), 2020e).

PROFILAXIS

MEDIDAS GENERALES

La auto-inoculación es un vector común para la transmisión de infecciones, a través del contacto de las manos contaminadas con las mucosas, es por ello que la educación de este tipo de transmisión a las personas sería favorable; al igual del hecho de incentivar el lavado de manos frecuentemente, ya que este último es una técnica preventiva económica para romper el ciclo de colonización e infección (Kwok et al., 2015).

El uso de mascarilla quirúrgica o mascarilla N95 es significativamente beneficioso para evitar la transmisión del virus, al igual que el distanciamiento de una persona a otra y el uso de protección ocular (Chu et al., 2020; Wiersinga et al., 2020).

La OMS recomienda garantizar en los diferentes espacios la realización de procedimientos de aseo y desinfección de forma constante y adecuada. El uso de etanol al 62% y 71% como agente biocida para coronavirus se evidencio que disminuye la infectividad del virus; al igual que el uso de hipoclorito de sodio al 0,1% o 0,5%, glutardialdehido al 2% y peróxido de hidrógeno al 0,5%. Otros biocidas como el digluconato de clorhexidina al 0,02% y el cloruro de benzalconio al 0,05% o 0,2% tienen efectividad disminuida (Kampf et al., 2020).

MANEJO INTEGRAL EN EL EMBARAZO

INDICACIONES DE INGRESO

Una paciente con sospecha de COVID-19 debe ser tratada como una paciente confirmada hasta que se demuestre lo contrario con el resultado de la prueba (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists & (RCOG), 2020).

Las mujeres gestantes que tiene síntomas leves sugestivos de enfermedad COVID-19 y se encuentran en fase latente se les recomiendan permanecer en

casa con signos de alarma (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists & (RCOG), 2020). Se recomienda valoración por emergencia, realizar prueba PCR, manejo ambulatorio y hacer el control telefónico en 24 a 48 horas (Clinic Barcelona Hospital, 2020a).

Los criterios para considerar ingreso a hospitalización de paciente embarazada según la RCOG son los siguientes, de los cuales debe estar presente al menos uno: presencia de anosmia, hiposmia y/o disgeusia; diagnóstico de neumonía por clínica o radiológicamente; presencia de síndrome de distress respiratorio agudo; fiebre mayor a 37,5ºC acompañado de una de las siguientes tos seca persistente, disfonía, congestión nasal, sibilancias disnea (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists & (RCOG), 2020).

Clinic Barcelona manifiesta sus criterios de ingreso para mujeres embarazadas en la pandemia: fiebre persistente mayor a 38ºC, radiografía de tórax con signos de neumonía, paciente con comorbilidades crónicas, escala de CURB-65 mayor o igual a 1 (ver ANEXO 1) o algún criterio de ingreso a unidad de cuidados intensivos (Clinic Barcelona Hospital, 2020a).

MONITORIZACION Y SEGUIMIENTO

Los exámenes para realizar en una paciente hospitalizada son: placa de tórax, o tomografía axial computarizada de tórax, exámenes de química sanguínea, hematología, coagulación, dímero-D, marcadores de severidad (procalcitonina, función renal, troponina I, ferritina). Para hacer el seguimiento se debe solicitar dímero-D y ferritina (Clinic Barcelona Hospital, 2020a).
En algunas series de casos de mujeres gestantes que son ingresadas y que son sintomáticas por SARS-CoV-2 se ha evidenciado compromiso de bienestar fetal en la fase activa de la labor de parto, por lo que se recomienda control continuo con monitoreo fetal electrónico (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists & (RCOG), 2020).
Si hay sospecha de empeoramiento se debe monitorizar más seguido a la paciente, tratando de identificar signos de descompensación: aumento de requerimiento de oxigeno o FiO2 mayor a 40%, frecuencia respiratoria mayor a

30 por minuto, disminución del gasto urinario o disminución de la escala de Glasgow (somnolencia) a pesar de manejar buena saturación (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists & (RCOG), 2020).

Si hay signos de descompensación se debe aplicar oxígeno para mantener saturaciones mayor a 94%, control de ingesta y excreta cada hora para mantener un balance neutro, si se necesita realizar reanimación hídrica usar bolos de 250 a 500 mililitros (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists & (RCOG), 2020).

Las razones para ingresar al servicio de cuidados intensivos implican cumplir con un criterio mayor o 3 criterios menores. Entre los criterios mayores está: requerimiento de ventilación mecánica invasiva, shock con necesidad de vasomotores. Los criterios menores son: frecuencia respiratoria mayor a 30 por minuto, PaO2/FiO2 menor 250, infiltrados multilobares, confusión o desorientación, uremia (BUN mayor 20 mg/dl), leucopenia menor a 4.000 células/mm^3, trombocitopenia menor 100.000 células/ mm^3, hipotermia (temperatura central menor 36ºC), hipotensión con requerimiento de reanimación hídrica agresiva (Clinic Barcelona Hospital, 2020a).

Se debe manejar a la paciente con un grupo de especialistas: ginecólogo, neonatólogo, anestesiólogo, intensivista e infectólogo (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists & (RCOG), 2020).

En aquella paciente que tenga trombocitopenia menor a 50.000 se debe interconsultar a hematología, descontinuar dosis de aspirina profiláctica y la tromboprofilaxis con enoxaparina (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists & (RCOG), 2020).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN EL EMBARAZO

En pacientes gestantes con COVID-19 leve a quienes se les ha descartado criterios de ingreso, mandar ambulatoriamente con reposo, hidratación, paracetamol 1 gramo cada 6 horas, heparina de bajo peso molecular en dosis profiláctica por 10 días, aislamiento y signos de alarma. Control telefónico cada 24-48 horas (Clinic Barcelona Hospital, 2020b).

La paciente hospitalizada con COVID-19 leve debe recibir tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular, tratamiento sintomático y vigilancia (Clinic Barcelona Hospital, 2020a).

En la paciente hospitalizada con COVID-19 moderado se debe administrar heparina de bajo peso molecular con dosis profiláctica; para el tratamiento de la enfermedad no hay pautas bien establecidas, sin embargo, se recomienda valorar el uso de tocilizumab, remdesivir o corticoides. Remdesivir 200 miligramos el primer día, a partir del segundo día 100 miligramos diario por 5 días más tocilizumab 600 miligramos dosis única (si peso menor a 75 kilos dar dosis única de 400 miligramos). Si hay sospecha de sobreinfección bacteriana por elevación de procalcitonina o infiltrado alveolar administrar ceftriaxona 1 a 2 gramos por día intravenoso más teicoplanina 400 miligramos cada 12 horas por 3 dosis y seguir 400 miligramos diarios (Clinic Barcelona Hospital, 2020a).

En paciente con COVID-19 grave administrar heparina de bajo peso molecular con dosis profiláctica, valorar el uso de tocilizumab, remdesivir y corticoides. Si adicionalmente se necesita maduración pulmonar administrar dexametasona 6 miligramos cada 12 horas por 2 días, posteriormente pasar a metilprednisolona 40 miligramos diario. Si no necesita la maduración pulmonar solo administrar la metilprednisolona por 7 a 10 días. Si la paciente pasa a estado puerperal cambiar a dexametasona 6 miligramos diarios. Si hay sospecha de sobreinfección bacteriana usar ceftriaxona mas teicoplanina (Clinic Barcelona Hospital, 2020a).

La RCOG recomienda que si una paciente está embarazada con COVID-19 y con requerimiento de oxigeno se le puede administrar corticoides como: prednisolona 40 miligramos oral diaria o hidrocortisona 80 miligramos intravenosa cada 12 horas (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists & (RCOG), 2020).

INDICACIONES PARA TERMINAR EMBARAZO

La enfermedad COVID-19 por sí sola no es premisa para terminar el embarazo; para aquellas mujeres gestantes que cursan el tercer trimestre con infección confirmada se sugiere posponer el parto hasta que el resultado de la prueba salga negativo. La decisión de terminar el embarazo por vía alta (cesárea) se

basara en indicaciones obstétricas fetales o maternas (American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG), 2020a).

Si la paciente gestante con COVID-19 grave presenta deterioro materno se decidirá terminar el embarazo por un grupo de especialistas (anestesiólogo, infectólogo, ginecólogo, neonatólogo) en función a la gravedad materna, edad gestacional, considerando que la prioridad siempre será el bienestar materno (Clinic Barcelona Hospital, 2020a; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists & (RCOG), 2020).

VÍA DE TERMINACIÓN

No hay evidencia sustentable a favor de cesárea o parto cefalo-vaginal en una embarazada que tiene COVID-19. No hay evidencia que el uso de anestesia epidural o raquídea estén contraindicados en personas que tienen SARS-CoV-2(Royal College of Obstetricians and Gynaecologists & (RCOG), 2020).

La decisión de terminar el embarazo por vía alta (cesárea) se basara en indicaciones obstétricas fetales o maternas (American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG), 2020a).

Si se decide realizar una cesárea de emergencia, pero la paciente esta inestable siempre será la prioridad la estabilización materna (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists & (RCOG), 2020).

Se debe minimizar el número de persona presentes en la sala de labor y parto (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists & (RCOG), 2020).

La ACOG aconseja el pinzamiento tardío del cordón umbilical del recién nacido siempre que se disponga del equipo de protección personal clínico apropiado (American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG), 2020a). Sin embargo, Clinic Barcelona indica que por la limitada información al respecto, no recomienda el clampeo tardío (Clinic Barcelona Hospital, 2020b).

CUIDADO POSTPARTO

El alojamiento conjunto de madres con COVID-19 y sus neonatos debe decidirse respetando la autonomía materna. Esto también dependerá de las políticas de cada institución. La CDC menciona que el riesgo de infección en el neonato es

el mismo si se lo separa o se lo mantiene en la misma habitación que su madre con las medidas adecuadas. La ACOG recomienda indicaciones para mantener el alojamiento conjunto como: si han pasado igual o más de 10 días del inicio de los síntomas maternos, si la fiebre materna ha cedido por un tiempo igual o mayor a 24 horas sin medicación, si los síntomas maternos han disminuido; si no cumple estos criterios se pude realizar una separación temporal (American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG), 2020b).

La RCOG invita a indicar la lactancia materna incluso en mujeres que sean SARS-CoV-2 positivas bajo medidas de protección adecuada, debido a que los beneficios comprobados de la leche materna sobrepasan el riesgo del contagio. En una serie de casos de 24 madres con COVID-19 se evidencio al estudiar su leche que todas eran negativas para el virus (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists & (RCOG), 2020).

En puérperas con infección asintomática o leve utilizar dosis profiláctica de enoxaparina de forma ambulatoria. Las pacientes en periodo postparto que hayan ingresado por COVID-19 moderado o grave está indicado usar en ellas enoxaparina en dosis ampliada hasta el alta, posterior a lo cual cambiar a dosis profilácticas por minino 6 semanas (Clinic Barcelona Hospital, 2020a).

Para aquellos pacientes con COVID-19 que están hospitalizados, se puede considerar el alta después del día 10 del inicio de los síntomas y si tiene menos de 100.000 copias de ARN viral por mililitro de esputo, ya que con estas características existe menos riesgo de infecciosidad (Wölfel et al., 2020).

Los criterios para el alta hospitalaria son que la paciente se encuentre afebril, saturación de oxígeno igual o mayor a 94%, Glasgow 15/15, tolerancia oral adecuada; valor de exámenes linfocitario, PCR, ferritina, LDH normales o en descenso (Clinic Barcelona Hospital, 2020a).

MARCO METODOLÓGICO

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas, fisiopatológicas, métodos diagnósticos y manejo integral de la enfermedad COVID-19 en el embarazo?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir las consideraciones clínicas relevantes de la enfermedad por COVID-19 en el embarazo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las manifestaciones clínicas de la enfermedad COVID-19 en el embarazo.
2. Analizar el enfoque diagnóstico de la enfermedad COVID-19 en el embarazo.
3. Explicar el manejo integral de la enfermedad COVID-19 en el embarazo.

METODOLOGÍA

TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo de reporte de caso.

RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Previa la autorización de la paciente en el consentimiento informado, se recolectó los datos del caso de los registros de la historia clínica del sistema “Hosvital” del Hospital Quito Nº1 Policía Nacional. Posteriormente se agruparon los datos y se los reportó describiendo la historia clínica, los datos de laboratorio y diagnóstico, así como su manejo y evolución.

Los datos se contrastaron con literatura actual, proveniente de búsqueda de información en bases de datos científicas, filtrando los artículos por relevancia y los de mejor calidad metodológica.
Al finalizar se obtuvo conclusiones derivadas de los datos clínicos de este caso, aspectos relacionados con su manejo y se formularon recomendaciones pertinentes que podrían servir para futuros casos similares.

ASPECTOS BIOÉTICOS.

Al tratarse de un estudio descriptivo no se expuso a ningún peligro físico o biológico a la paciente. Se le solicitó la firma de un consentimiento informado, en dónde manifestó su autorización para uso de sus datos de forma anónima. La autora garantizó la confidencialidad y cuidados en el manejo de los datos e información de la paciente.

Para garantía de la metodología y consideraciones éticas, el presente trabajo fue aprobado por el Subcomité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, y el Comité de Bioética y el Servicio de Docencia del Hospital Quito Nº 1 Policía Nacional.

DESCRIPCION DEL CASO

Se presenta a continuación, el caso de una paciente de sexo femenino, de 32 años de edad, nacida y residente de la cuidad de Santo Domingo de los Tsáchilas, en el barrio Bombolí, etnia: mestiza, instrucción: secundaria, ocupación: policía, religión: católica, lateralidad: diestra, estado civil: unión libre, grupo sanguíneo: O Rh positivo.

Alergias: no refiere

Antecedentes patológicos personales: no refiere

Antecedentes quirúrgicos: no refiere

Antecedentes patológicos familiares: madre: hipertensión arterial crónica.

Antecedentes gineco-obstétricos: Menarquia: 15 años, ciclos menstruales regulares por 4 días. Inicio de vida sexual activa: 18 años. Parejas sexuales: 1. Enfermedades de transmisión sexual: ninguna. Citología cervical: nunca. FUM: 08/09/2019. Gestas: 1, Partos: 0, abortos: 0, cesáreas: 0, hijos vivos: 0.

Gesta 1: embarazo gemelar dicoriónico di amniótico de 28,2 semanas. Controles prenatales: 3 (normales) Ecos: 3 (normales).

Hábitos: alimentarios: 3-4 veces al día, miccional: 4-5 veces al día, defecatorio: 1 vez al día, tabaco: niega, alcohol: niega, drogas: niega.

23 de marzo del 2020

Paciente hospitalizada en el hospital IESS de Santo Domingo en área de ginecología por dolor abdominal, en donde le diagnostican de infección de vías urinarias, vaginitis y amenaza de parto pretérmino con actividad uterina (AU): 2/10/100 mm Hg. Le prescriben útero-inhibición con nifedipino 10 miligramos vía oral cada 15 minutos por 4 dosis y posterior 10 miligramos cada 6 horas, maduración pulmonar completa, antibioticoterapia con clindamicina 600 miligramos intravenoso cada 8 horas y ampicilina sulbactam 3 gramos intravenoso en ese momento y posterior 1,5 gramos intravenoso cada 6 horas; además neuroprotección con sulfato de magnesio 4 gramos de impregnación en 20 minutos y luego 1 gramo/hora; sin embargo, persiste sintomatología y por falta de espacio físico en neonatología la paciente es transferida.

24 de marzo del 2020

Paciente es recibida en el servicio de emergencia del Hospital Nº1 Quito Policía Nacional.

Motivo de consulta: dolor abdominal

Enfermedad actual: Paciente acude por dolor abdominal de 24 horas de evolución, tipo contracción, localizado en hipogastrio, de moderada intensidad, irradiado a región lumbar y que persiste a pesar de analgésico y uteroinhibición, movimientos fetales perceptibles por la madre, no refiere pérdidas vaginales.

Revisión actual de sistemas: Además manifiesta anosmia y disgeusia acompañados de odinofagia desde hace aproximadamente 8 días, refiere que estuvo cerca de hermana quien presentó un reciente síndrome gripal. No refiere contacto con personas extranjeras o de otra provincia.

Examen físico: PA: 110/70 mm Hg, FC: 70 lpm, FR: 20 rpm, temperatura axilar: 38,4º C, SatO2:92% AA, peso: 77 kg, talla: 163 cm; índice de masa corporal: 28,9 kg/m^2, Escala de Glasgow 15/15. Cabeza: normo-cefálica, mucosas semi-húmedas. Cuello: móvil, simétrico, no adenopatías. Tórax: expansibilidad conservada, cardiopulmonar: normal. Abdomen gestante con una altura de fondo uterino de 35 cm, movimientos fetales presentes, FCF1: 130 lpm, FCF2: 140 lpm, actividad uterina positiva (2 en 10 minutos de 40 segundos). Región inguino-genital: presenta sonda vesical con orina hematúrica con 800 ml de diuresis. Tacto vaginal: cérvix posterior, reblandecido, dilatado 1.5 cm, borrado 10%, podálicos, móviles, membranas integras. Extremidades: Reflejos osteotendinosos 2/5, no presencia de edemas.

EXÁMENES:

- Monitoreos fetales electrónicos: categoría 1 con AU: 2/10/100 mm Hg.
- Ecografía obstétrica: peso fetal estimado de 1400 gramos de ambos fetos (percentil 95 según calculadora de Clinic Barcelona), cervicometría normal (4,3 cm).

BIOMETRIA HEMATICA	
Leucocitos	6.380 K/uL

Linfocitos	40%
Neutrófilos	83%
Hemoglobina	9,9 g/dl
Hematocrito	30,7%
Plaquetas	191.000 K/uL

TGO	30 U/L
TGP	31 U/L
EMO	bacterias ++ proteinuria +

Diagnóstico: Amenaza de parto pretérmino con embarazo gemelar de 28,2 semanas bicorial bi amniótico más infección de vías urinarias más descartar enfermedad COVID-19.

Análisis:

Se decide ingreso a unidad de cuidados intensivos para manejo de sulfato de magnesio para neuroprotección fetal, se continúa con antibioticoterapia con ampicilina más sulbactam y tocólisis por infección de vías urinarias. Además se realiza interconsulta a infectología por sintomatología para descartar enfermedad COVID-19, se toma medidas de aislamiento.

Plan de ingreso:

1. Ingreso a UCI.
2. Dieta general.
3. Control de signos vitales.
4. Monitoreo fetal electrónico.
5. Control de ingesta y excreta.
6. Lactato Ringer 1000 mililitros intravenoso pasar a 40 mililitros/hora.
7. Sulfato de magnesio 50 mililitros (5 ampollas) mas solución salina al 0,9% 450 mililitros pasar intravenoso a 46 mililitros/hora (1 gramo/hora).
8. Ampicilina más sulbactam 1,5 gramos intravenoso cada 6 horas (1).
9. Nifedipina 10 miligramos cada 6 horas.

10. Paracetamol 1 gramo intravenosos en ese momento.
11. Aislamiento.
12. Interconsulta a infectología.

25 de marzo del 2020 AM

Diagnóstico: Amenaza de parto pretérmino con embarazo gemelar de 28,3 semanas bicorial bi amniótico más infección de vías urinarias más descartar enfermedad COVID-19.

Subjetivo: Asintomática, no refiere síntomas como cefalea, visión borrosa, escotomas, tinitus ni epigastralgia.

Objetivo: PA: 120/70 mm Hg, FC: 110 lpm, FR: 28 rpm, con saturación de oxigeno 83% AA y con 2 litros de oxígeno por cánula nasal a 90%, temperatura axilar: 38,2º C, Escala de Glasgow 15/15.

Cabeza: pupilas isocóricas, normo-reactivas a la luz de 3 mm. Boca: mucosas orales, húmedas. Cuello: no ingurgitación regular, no adenopatías. Tórax: expansibilidad conservada, murmullo vesicular conservado, no ruidos sobreañadidos. Corazón: ruidos cardiacos rítmicos. Abdomen: gestante, movimientos fetales presentes, FCF1: 160, FCF2:150, actividad uterina presente (2 en 10 minutos de 40 segundos). Región inguino-genital: presenta sonda vesical con diuresis clara, no hidrorrea, no sangrado genital. Tacto vaginal: diferido. Extremidades: edema +/+++, neurovascularidad distal conservado, llenado capilar 3 segundos, ROTS: 2/5.

EXAMENES:

GASOMETRIA	
pH:	7,37
PCO2:	30 mm Hg
PO2:	99 mm Hg
Lactato:	1,10 mmol/L
Hematocrito:	29%
Bicarbonato:	17,3 mmol/L

Análisis: Paciente taquicárdica, taquipnéica, febril que cede con medicación antitérmica, presenta autonomía respiratoria y continúa recibiendo oxigeno por cánula nasal con saturaciones mayor a 90%. Permanece en UCI con diagnóstico de Amenaza de parto pretérmino con cérvix de 4,5 cm ha recibido uteroinhibición por 72 horas y sulfato de magnesio por 48 horas como neuroprotección fetal. Se descontinua toda medicación obstétrica `por parte de servicio de ginecología. De presentar labor de parto pretérmino se considera adecuado terminar el embarazo siempre y cuando presente cambios cervicales evidentes (dilatación >4 cm) mientras tanto se prescribe progesterona 100 miligramos diarios ya que al momento no se evidencia progresión de modificaciones cervicales. EMO reporta proteinuria positivo además de su riesgo de presentar preeclampsia por ser embarazo gemelar se establece oportunamente exámenes para descartarla. No se traslada a hospitalización por mantener medida preventiva de carácter epidemiológico. Bienestar materno fetal conservado.

Plan:

1. Control de signos vitales cada 2 horas.
2. Control ingesta y excreta.
3. Control de diuresis cada hora.
4. Monitorización de Glasgow y ROTS.
5. Curva térmica.
6. Monitorización de fcf y actividad uterina cada hora.
7. Monitoreo fetal electrónico cada 12 horas.
8. Dieta blanda.
9. Oxigeno por cánula nasal a 1 litro/minuto con FiO2 a 24% para mantener saturación a 90%.
10. Lactato Ringer 1000 mililitros intravenoso pasar a 80 mililitros/hora.
11. Omeprazol 40 miligramos intravenoso cada día.
12. Paracetamol 1 gramo intravenoso ahora y por razones necesaria.
13. Progesterona micronizada 100 miligramos vía vaginal diario.
14. Ampicilina sulbactam 1,5 gramos intravenoso cada 6 horas (2).
15. Proteína de 24 horas.

16. Índice proteinuria/creatinuria, biometría, tiempos, TGO, TGP, bilirrubinas, LDH, urea, creatinina, glucosa.

25 de marzo del 2020 PM

Diagnóstico: Amenaza de parto pretérmino con embarazo gemelar de 28,3 semanas bicorial bi amniótico más infección de vías urinarias más descartar enfermedad COVID-19.

Subjetivo: Paciente refiere dolor pélvico de 4 horas de evolución tipo contracción, esporádico, de leve intensidad, percibe movimientos fetales, no refiere síntomas como cefalea, visión borrosa, escotomas, tinitus ni epigastralgia.

Objetivo: PA: 110/70 mm Hg, FC: 85 lpm, FR: 18 rpm, con saturación de oxígeno a 97% con 2 litros de oxígeno por cánula nasal, temperatura axilar: 36,2, Escala de Glasgow 15/15.

Cabeza: pupilas isocóricas, normo-reactivas a la luz de 3 mm. Boca: mucosas orales húmedas. Cuello: no ingurgitación regular, no adenopatías. Tórax: expansibilidad conservada, murmullo vesicular conservado, no ruidos sobreañadidos. Corazón: ruidos cardiacos rítmicos. Abdomen: gestante, movimientos fetales presentes, FCF1: 155 lpm, FCF2: 151 lpm, actividad uterina negativa. Región inguino-genital: no hidrorrea, no sangrado genital. Extremidades: edema +/+++, neurovascularidad distal conservado, llenado capilar 3 segundos, ROTS: 2/5.

EXAMENES:

BIOMETRIA HEMATICA	
Leucocitos	7.620 K/uL
Linfocitos	880 (11.5%)
Neutrófilos	6.350 (83.4%)
Hemoglobina	9,7 g/dL
Hematocrito	29,6%
Volumen corpuscular medio	78.5 fL

Concentración media hemoglobina	25,7 pg
Plaquetas	172.000 K/uL

Procalcitonina	0,24 mg/dl
Urea:	11,6 mg/dl
BUN:	5,4 mg/dl
Creatinina sérica:	0,47 mg/dl
TP	12,6 segundos
TTP	49 segundos
INR	1,19
índice de proteinuria/creatinuria	0,71
EMO	Turbio Densidad: 1.015 pH: 6 Leucocitos: 75 Nitritos (-) Bacterias (-) Proteína: 30 mg/dl Hematíes: 5197 C. epiteliales: 32 Bacterias: (-)
Cultivo de orina	Negativo en 48 horas

Análisis: Paciente estable sin dinámica uterina, bienestar fetal conservado, se recibe resultados de exámenes con transaminasas y LDH alterados, índice de proteinuria/creatinuria 0,71 (positivo). Se decide realizar nuevos exámenes para descartar preeclampsia y decidir conducta terapéutica. Se indica vigilancia estricta de bienestar materno fetal. Doctor especialista de cuidados intensivos indica no necesidad de cuidados intensivos y solicita pase a hospitalización con

aislamiento. Se recoge muestra de hisopado nasofaríngeo para prueba PCR para SARS-CoV-2 y cultivo.

Plan:

1. Pase a Aislamiento a hospitalización.
2. Nada por vía oral.
3. Control de signos vitales maternos, fcf, actividad uterina cada 4 horas.
4. Monitoreo fetal electrónico cada 12 horas.
5. Curva térmica.
6. Lactato Ringer 1000 mililitros intravenoso pasar a 80 mililitros/hora.
7. Progesterona micronizada 100 miligramos vía vaginal diario.
8. Ampicilina sulbactam 1,5 gramos intravenoso cada 6 horas (3).

26 de marzo del 2020 AM

Diagnósticos: Amenaza de parto pretérmino con embarazo gemelar de 28,4 semanas bicorial bi amniótico más infección de vías urinarias más descartar enfermedad COVID-19.

Subjetivo: Paciente asintomática, no síntomas de cefalea, escotomas, visión borrosa, tinitus ni epigastralgia.

Objetivo: PA: 120/80 mm Hg, PAM: 83 mm Hg, FC: 92 lpm, FR: 20 lpm, SatO2: 73% AA y 97% con 1 litros de oxígeno con cánula nasal, temperatura: 36,5, escala de Glasgow: 15/15.

Cabeza: pupilas isocóricas, normo-reactivas a la luz de 3 mm. Boca: mucosas orales húmedas. Cuello: no ingurgitación regular, no adenopatías. Tórax: expansibilidad conservada, murmullo vesicular conservado, no ruidos sobreañadidos. Corazón: ruidos cardiacos rítmicos. Abdomen: gestante, movimientos fetales presentes, FCF1: 140 lpm, FCF2: 155 lpm, actividad uterina negativa, movimientos fetales presentes. Región inguino-genital: no hidrorrea, no sangrado, tacto vaginal diferido, diuresis: 1,4 L/día. Extremidades: edema +/+++, neurovascularidad distal conservado, llenado capilar 3 segundos, ROTS: 2/5.

EXÁMENES 26/03/202 hora 6: 00 am.

- Radiografía de tórax: acentuación de trama bronco-vascular, opacidad basal bilateral.

BIOMETRIA HEMATICA	6:00 am
Leucocitos	7.600 K/ uL
Linfocitos	1380 (18,2%)
Neutrófilos	5770 (75,9%)
Hemoglobina	11,3 g/dl
Hematocrito	33,3%
Plaquetas	66.000 y en conteo manual: 120.000

Glucosa	78,2 mg/dl
Creatinina sérica:	0,52 mg/dl
TGO	115 U/L
TGP	46,2 U/L
LDH	892 UI/l
Bilirrubina total	0,42 mg/dl
TP	13,1 segundos
TTP	43,1 segundos
INR	1,25
Sodio	141 mmol/L
Potasio	3,7 mmol/L
Cloro	105,8 mmol/L

GASOMETRIA	
pH:	7,3
PCO2:	41 mm Hg
PO2:	43 mm Hg
Lactato:	1,3 mmol/L
Hematocrito:	31%
Bicarbonato:	20,6 mmol/L

Exámenes 26/03/202 hora 13: 00 am.

BIOMETRIA HEMATICA	
Leucocitos	9.650 K/uL
Linfocitos	1.430 (14,8%)
Neutrófilos	7.680 (79,6%)
Hemoglobina	9,7 g/dl
Hematocrito	29,8%
Plaquetas	69.000 y por conteo manual 99.000 K/uL

Glucosa	84,4 mg/dl
Urea:	16,3 mg/dl
BUN:	7,6 mg/dl
Creatinina sérica:	0,44 mg/dl
TGO	89,3 U/L
TGP	43,2 U/L
LDH	764 Ul/l
TP	14,6 segundos
TTP	37 segundos
INR	1,39

Análisis: Paciente sin síntomas de cefalea, visión borrosa, escotomas, tinitus ni epigastralgia; presiones arteriales normales sin embargo, perfil de laboratorio indica elevación de transaminasas, trombocitopenia y anemia. Se cataloga como síndrome de HELLP por lo que se decide terminar el embarazo por vía alta.

Plan:

1. Nada por vía oral
2. Consentimiento informado
3. Parte operatorio

26 de marzo del 2020 PM

Diagnóstico: Embarazo gemelar bicorial bi amniotico de 28,4 semanas más Síndrome de HELLP mas descartar COVID-19 más infección de vías urinarias.

Procedimiento: cesárea

Hallazgos:

1. Útero gestante fibromiomatoso grande para edad gestacional
2. Segmento uterino grueso
3. 2 placentas
4. Bolsa 1 con líquido amniótico claro sin grumos
5. Recién nacido 1, femenino, cefálico, Apgar: 7-8
6. Bolsa 2 con líquido amniótico claro sin grumos
7. Recién nacido 2, femenino, podálica, Apgar: 6-7
8. Endometrioma de 5 cm de diámetro en anexo izquierdo
9. Sangrado aproximado de 1.500 mililitros
10. Diuresis clara, 400 ml

Indicaciones:

1. Pase a UCI
2. Nada por vía oral
3. Control de signos vitales cada hora
4. Control de ingesta y excreta
5. Diuresis horaria
6. Cloruro de sodio 0,9% 1000 ml más 10 UI de oxitocina pasar intravenoso a 80 mililitros/hora
7. Lactato Ringer 880 mililitros más 12 ampollas de sulfato de magnesio intravenoso pasar a 41,6 mililitros / hora
8. Ampicilina sulbactam 1,5 gramos intravenoso cada 8 horas (4)
9. Tramadol 100 miligramos intravenosos cada 8 horas
10. Metoclopramida 10 miligramos intravenoso casa 8 horas
11. Ranitidina 50 miligramos intravenoso cada 12 horas
12. Si presión arterial igual o mayor a 160/110 mm Hg dar hidralazina 5 miligramos en bolo intravenoso

27 de marzo del 2020

Diagnóstico: Puerperio post-cesárea por embarazo gemelar de 28,4 semanas más neumonía por SARS-CoV-2 más infección de vías urinarias más anemia moderada más Síndrome de HELLP.

Subjetivo: asintomática, no refiere cefalea, visión borrosa, escotomas, tinitus ni epigastralgia.

Objetivo: PA: 110/70 FC: 115 lpm FR: 20 SATO2: 94% con 1 litro de oxígeno con cánula nasal, temperatura: 36ºC, escala de Glasgow: 15/15.

Pupilas isocóricas normo-reactivas de 2 mm de diámetro. Tórax: expansibilidad conservada, murmullo vesicular presente, no ruidos sobreañadidos, ruidos cardiacos rítmicos. Mamas hiposecretantes. Abdomen: suave, doloroso a la palpación, herida quirúrgica con apósito ligeramente manchado, fondo uterino tónico en O-1. Región inguino-genital: loquios hemáticos en escasa cantidad, sonda vesical permeable con diuresis clara. Extremidades: pulsos presentes, edema +/+++, llenado capilar 3 segundos, ROTS: 2/5.

EXAMENES

Hisopado nasofaríngeo positivo para SARS-CoV-2

BIOMETRIA HEMATICA	
Leucocitos	12.380 K/uL
Linfocitos	3.460 (27,9%)
Neutrófilos	8.070 (65,2%)
Hemoglobina	8,7 g/dl
Hematocrito	26,3%
Plaquetas	97.000 K/uL

Glucosa	62,9 mg/dl
Urea:	15,8 mg/dl
BUN:	7,4 mg/dl
Creatinina sérica:	0,57 mg/dl
TGO	83,0 U/L

TGP	51,8 U/L
Bilirrubina total	0,38 mg/dl
LDH	773 UI/l
Sodio	142 mmol/L
Potasio	4,7 mmol/L
Cloro	107,8 mmol/L
PCR	19,8 mg/dl
Dímero-D	0,91 mcg/ml
Ferritina	1139 ng/ml
TP	10,2 segundos
TTP	39,3 segundos
IRN	0,96

Análisis: Paciente de 32 años con aislamiento respiratorio ingresa a servicio de terapia intensiva por sedación con sulfato de magnesio por 24 horas posterior a lo cual se suspende, cifras tensionales se han mantenido dentro de parámetros normales (120/80). Paciente asintomática, sin requerimiento de UCI al momento, se decide alta y pase a hospitalización, se obtiene resultado de PCR el cual es positivo para infección SARS-COV-2, se cataloga como neumonía por SARS-CoV-2. Se le decide pasar 2 paquetes globulares por taquicardia y por volumen de pérdida en transquirúrgico.

Plan:

1. Pase a hospitalización.
2. Dieta blanda.
3. Control de signos vitales.
4. Oxigeno por cánula nasal a 1 litro/minuto con FiO2 al 24% para mantener saturaciones de oxígeno.
5. Lactato Ringer 1000 mililitros pasar intravenoso a 40 mililitros/hora.
6. Sulfato de magnesio 50 mililitros (5 ampollas) mas 450 mililitros de cloruro de sodio al 0,9% pasar intravenoso a 46 mililitros/hora (suspender).
7. Omeprazol 40 miligramos intravenosos diario.
8. Paracetamol 1 gramo intravenoso cada 8 horas.

9. Tramadol 50 miligramos intravenoso cada 12 horas.
10. Ampicilina sulbactam 1,5 gramos intravenoso cada 8 horas (5) (suspender)
11. Claritromicina 500 mg oral cada 12 horas (1).
12. Hidroxicloroquina 400 mg cada 12 horas por un día y luego 200 mg cada 12 horas (1).
13. Ceftriaxona 1 gramo intravenoso cada 12 horas (1).
14. Pasar dos paquetes globulares.

28 de marzo del 2020

Diagnóstico: Puerperio post-cesárea por embarazo gemelar de 28,4 semanas más neumonía por SARS-CoV-2 más infección de vías urinarias más anemia moderada más Síndrome de HELLP.

Subjetivo: Paciente refiere dolor abdominal en región de herida quirúrgica. No refiere cefalea, visión borrosa, tinitus, escotomas ni epigastralgia.

Objetivo: PA: 127/83 mm Hg FC: 120 lpm FR: 20 SatO2: 87% a aire ambiente y 93% con 0,5 litros de oxígeno con cánula nasal, temperatura: 36.5ºC, escala de Glasgow: 15/15.

Pupilas isocóricas normo-reactivas de 2 mm de diámetro. Tórax: expansibilidad conservada, murmullo vesicular presente, no ruidos sobreañadidos, ruidos cardiacos rítmicos. Mamas hiposecretantes. Abdomen: suave, doloroso a la palpación, herida quirúrgica en buenas condiciones, fondo uterino tónico en O-1 Región inguino-genital: loquios hemáticos en escasa cantidad. Extremidades: pulsos presentes, edema +/+++, llenado capilar 3 segundos, ROTS: 2/5.

EXAMENES:

Electrocardiograma: ritmo sinusal, FC: 115 (taquicardia sinusal), no trastornos del ritmo ni repolarizaciones.

BIOMETRIA HEMATICA	
Leucocitos	12.120 K/uL
Linfocitos	1.880 (15,5%)
Neutrófilos	9.450 (78%)

Hemoglobina	7,4 g/dl
Hematocrito	22,9%
Plaquetas	149.00 K/uL

Urea:	12,7 mg/dl
BUN:	5,9 mg/dl
Creatinina sérica:	0,44 mg/dl
TGO	38,4 U/L
TGP	32,4 U/L
Bilirrubina total	0,31 mg/dl
Sodio	136 mmol/L
Potasio	3,35 mmol/L
Cloro	101,1 mmol/L
Magnesio	1,8 mmol/L
PCR	17,9 mg/dl
Ferritina	894,10 ng/ml
IL-6	47,59 pg/ml

Análisis: paciente cursando puerperio post-cesárea, se realiza transfusión de paquetes globulares hoy porque no había disponibilidad en el hospital, se los consigue a través de Cruz Roja. Posterior de la transfusión cede taquicardia.

Plan:

1. Dieta blanda.
2. Monitorización de ingesta y excreta.
3. Control de signos vitales.
4. Solución salina 0,9% de 1000 mililitros pasar intravenoso a 40 mililitros/hora.
5. Omeprazol 40 miligramos intravenosos diario.
6. Paracetamol 1 gramo intravenoso cada 8 horas.
7. Claritromicina 500 mg oral cada 12 horas (2).
8. Hidroxicloroquina 200 mg oral cada 12 horas (2).

9. Ceftriaxona 1 gramo intravenoso cada 12 horas (2).
10. Pasar dos paquetes globulares.

29 de marzo del 2020

Diagnósticos: Puerperio post-cesárea por embarazo gemelar bicorial bi amniótico de 28,4 semanas más síndrome de HELLP mas neumonía viral por SARS-CoV-2 más anemia.

Subjetivo: Asintomática, no refiere cefalea, visión borrosa, escotomas, tinitus ni epigastralgia.

Objetivo: PA: 120/70 mm Hg FC: 89 lpm FR: 20 SatO2: 87% a aire ambiente y 93% con 0,5 litros de oxígeno con cánula nasal, temperatura: 36ºC, escala de Glasgow: 15/15

Pupilas isocóricas normo-reactivas de 2 mm de diámetro. Tórax: expansibilidad conservada, murmullo vesicular presente, no ruidos sobreañadidos, ruidos cardiacos rítmicos. Mamas secretantes. Abdomen: suave, doloroso a la palpación, herida quirúrgica sin signos de infección, fondo uterino tónico en O-1 Región inguino-genital: loquios hemáticos en escasa cantidad. Extremidades: pulsos presentes, edema +/+++, llenado capilar 2 segundos, ROTS: 2/5.

EXAMENES

BIOMETRIA HEMATICA	
Leucocitos	22.050 K/uL
Linfocitos	1.400 (6,3%)
Neutrófilos	20.290 (92,1%)
Hemoglobina	10,5 g/dl
Hematocrito	31,1%
Plaquetas	217.000 K/uL
PCR	14,8 mg/dl

Análisis: Paciente estable, al momento en aislamiento por tener diagnóstico de COVID-19 confirmada con prueba PCR, con presiones arteriales en promedio de 120/80 mm Hg.

Plan:

1. Dieta blanda.
2. Monitorización de ingesta y excreta.
3. Control de signos vitales.
4. Solución salina 0,9% de 1000 mililitros pasar intravenoso a 40 mililitros/hora.
5. Omeprazol 40 miligramos intravenosos diario.
6. Paracetamol 1 gramo intravenoso cada 8 horas.
7. Claritromicina 500 mg oral cada 12 horas (3).
8. Hidroxicloroquina 200 mg cada 12 horas (3).
9. Ceftriaxona 1 gramo intravenoso cada 12 horas (3).

30 de marzo del 2020

Diagnósticos: Puerperio post-cesárea por embarazo gemelar bicorial bi amniótico de 28,4 semanas más síndrome de HELLP mas neumonía viral por SARS-CoV-2 más anemia.

Subjetivo: Asintomática, no refiere cefalea, visión borrosa, escotomas, tinitus ni epigastralgia.

Objetivo: PA: 120/80 mm Hg, FC: 74 lpm, FR: 19, SatO2: 94 AA, temperatura: 36ºC, escala de Glasgow: 15/15.

Pupilas isocóricas normo-reactivas de 2 mm de diámetro. Tórax: expansibilidad conservada, murmullo vesicular presente, no ruidos sobreañadidos, ruidos cardiacos rítmicos. Mamas secretantes. Abdomen: suave, doloroso a la palpación, herida quirúrgica sin signos de infección, fondo uterino tónico en O-2. Región inguino-genital: loquios hemáticos en escasa cantidad. Extremidades: pulsos presentes, edema +/+++, llenado capilar 2 segundos, ROTS: 2/5.

EXAMENES

BIOMETRIA HEMATICA	
Leucocitos	12.930
Linfocitos	2.430 (18,8%)
Neutrófilos	9.360 (72,4%)
Hemoglobina	9,3 g/dl
Hematocrito	28%
Plaquetas	281.00o K/uL

TGO	22,7 U/L
TGP	26,2 U/L
GGT	33 U/L
Bilirrubina total	0,21 mg/dl
Fosfatasa alcalina	116 lU/l
Albumina sérica	2,6 g/dl
PCR	6,8 mg/dl
TP	9,2 segundos
TTP	26,1 segundos
INR	0,87

Análisis: Paciente en puerperio post-cesárea estable, no signos de empeoramiento respiratorio, con buena tolerancia oral.

Plan:

1. Dieta blanda.
2. Monitorización de ingesta y excreta.
3. Control de signos vitales.
4. Solución salina 0,9% de 1000 mililitros pasar intravenoso a 40 mililitros/hora.
5. Ranitidina 50 miligramos intravenoso cada 12 horas.
6. Paracetamol 1 gramo intravenoso cada 8 horas.
7. Claritromicina 500 mg oral cada 12 horas (4).

8. Hidroxicloroquina 200 mg cada 12 horas (4).
9. Ceftriaxona 1 gramo intravenoso cada 12 horas (4).
10. Enoxaparina 60 miligramos subcutánea diario (1).
11. Vaciamiento mamario.

31 de marzo del 2020

Diagnósticos: Puerperio post-cesárea por embarazo gemelar bicorial bi amniótico de 28,4 semanas más síndrome de HELLP mas neumonía viral por SARS-CoV-2 más anemia.

Subjetivo: Asintomática, no refiere síntomas como cefalea, visión borrosa, escotomas, tinitus ni epigastralgia.

Objetivo: PA: 107/86 mm Hg, FC: 86 lpm, FR: 19, SatO2: 94% AA, temperatura: 36,4 º C, escala de Glasgow: 15/15

Pupilas isocóricas normo-reactivas de 2 mm de diámetro. Tórax: expansibilidad conservada, murmullo vesicular presente, no ruidos sobreañadidos, ruidos cardiacos rítmicos. Mamas secretantes. Abdomen: suave, doloroso a la palpación, herida quirúrgica sin signos de infección, fondo uterino tónico en O-2. Región inguino-genital: loquios hemáticos en escasa cantidad. Extremidades: pulsos presentes, edema +/+++, llenado capilar 2 segundos, ROTS: 2/5.

EXAMENES

BIOMETRIA HEMATICA	
Leucocitos	13.170 K/uL
Linfocitos	1.920 (14,6%)
Neutrófilos	10.230 (77,6%)
Hemoglobina	9,9 g/dl
Hematocrito	29,6%
Plaquetas	431.00 K/uL

Urea:	19,8 mg/dl
BUN:	9,2 mg/dl
Glucosa	87,9 mg/dl
Creatinina sérica:	0,43 mg/dl
TGO	25,3 U/L
TGP	28,9 U/L
GGT	53,0 U/L
Bilirrubina total	0,29 mg/dl
Fosfatasa alcalina	135 lU/l
Albumina sérica	2,9 g/dl
PCR	9,16 mg/dl
Dímero-D	0,92 mcg/ml
Ferritina	537 ng/ml
IL6	83 pg/ml

Análisis: Paciente en puerperio post-cesárea estable, no signos de empeoramiento respiratorio, con buena tolerancia oral. Con mejoría de exámenes de laboratorio. No ha realizado crisis hipertensivas, buen manejo del dolor.

Plan:

1. Dieta blanda.
2. Monitorización de ingesta y excreta.
3. Control de signos vitales.
4. Dispositivo intravenoso sin heparina.
5. Ranitidina 50 miligramos intravenoso cada 12 horas.
6. Paracetamol 1 gramo intravenoso cada 8 horas.
7. Claritromicina 500 mg oral cada 12 horas (5).
8. Hidroxicloroquina 200 mg cada 12 horas (5).
9. Ceftriaxona 1 gramo intravenoso cada 12 horas (5).
10. Enoxaparina 60 miligramos subcutáneos diario (2).

11. Vaciamiento mamario.

01 de abril del 2020

Diagnósticos: Puerperio post-cesárea por embarazo gemelar bicorial bi amniótico de 28,4 semanas más síndrome de HELLP mas neumonía viral por SARS-CoV-2 más anemia.

Subjetivo: Asintomática.

Objetivo: PA: 126/81 mm Hg, FC: 86 lpm, FR: 19, SatO2: 94% AA, temperatura: 36,4 º C, escala de Glasgow: 15/15.

Pupilas isocóricas normo-reactivas de 2 mm de diámetro. Tórax: expansibilidad conservada, murmullo vesicular presente, no ruidos sobreañadidos, ruidos cardiacos rítmicos. Mamas secretantes. Abdomen: suave, doloroso a la palpación, herida quirúrgica sin signos de infección, fondo uterino tónico en O-2. Región inguino-genital: loquios hemáticos en escasa cantidad. Extremidades: pulsos presentes, edema +/+++, llenado capilar 2 segundos, ROTS: 2/5.

EXAMENES

PCR de las recién nacidas en las primeras 12 horas es negativa para SARS-CoV-2.

BIOMETRIA HEMATICA	
Leucocitos	13.730 K/uL
Linfocitos	1910 (13,9%)
Neutrófilos	10.740 (78,3%)
Hemoglobina	9,9 g/dl
Hematocrito	30,6%
Plaquetas	512.000 K/uL

LDH	343 Ul/l
PCR	22,3 mg/dl
IL6	30,96 pg/ml

Ferritina	574 ng/ml

Análisis: Paciente en puerperio post-cesárea estable, no signos de empeoramiento respiratorio, con buena tolerancia oral. Con mejoría de exámenes de laboratorio.

Plan:

1. Alta
2. Hierro sacarosa 100 miligramos oral diario por 30 días.
3. Ranitidina 150 miligramos oral cada 12 horas por 3 días.
4. Cefuroxima 500 miligramos oral cada 12 horas por 3 días.
5. Claritromicina 500 miligramos oral cada 12 horas por 3 días.
6. Hidroxicloroquina 200 miligramos oral cada 12 horas por 3 días.
7. Signos de alarma.
8. Control por consulta externa.
9. Asesoría de planificación familiar.

21 de mayo del 2020

TAC de tórax: hallazgos normales

PCR para SARS-CoV-2 se informa negativo.

BIOMETRIA HEMATICA	
Leucocitos	7.560 K/uL
Linfocitos	3.340 (44%)
Neutrófilos	3.540 (46,8%)
Hemoglobina	12,5 g/dl
Hematocrito	37,5 %
Plaquetas	309.000 K/uL

Glucosa	100 mg/dl
Urea	18,7 mg/dl
BUN	8,7 mg/dl

Creatinina	0,60 mg/dl
TGO	23 U/L
TGP	30 U/L
Bilirrubina total	0,32 mg/dl
LDH	252 Ul/l
Sodio	148 mmol/L
Potasio	4,52 mmol/L
Cloro	109 mmol/L
Dímero-D	0,31 mcg/ml
IL6	3,33 pg/ml
Ferritina	140 ng/ml
TP	11,3 segundos
INR	1,07

DISCUSIÓN

Se describe una paciente con diagnóstico de embarazo gemelar bicorial di amniótico de 28,2 semanas que ingresa por amenaza de parto pretérmino más infección de vías urinaria, posteriormente se agrega los diagnósticos de neumonía grave por SARS-CoV-2 más síndrome de HELLP, a quien se le termina el embarazo por cesárea a las 28,4 semanas.

FACTORES DE RIESGO

La paciente tenía 32 años, presentaba sobrepeso, no tenía comorbilidades crónicas, era latina, por lo tanto, cumplía con dos factores de riesgo (sobrepeso, latina) para desarrollar la enfermedad de COVID-19 grave o critica (Ellington et al., 2020; Knight et al., 2020). Adicionalmente presentó factores de riesgo para desarrollar preeclampsia como: nuliparidad y gestación múltiple (The American College of Obstetricians and Gynecologist & (ACOG), 2019).

TIPO PRESENTACION DE COVID-19

La paciente a lo largo de su hospitalización presentó un valor en la escala de CURB-65 de cero; sin embargo, el día de la cesárea (26/03/2020) la paciente prequirúrgicamente presentó saturación de oxígeno menor a 90%, en hallazgo radiológico se encontró opacidad basal bilateral con acentuación de la trama bronco-vascular, un índice de PaO2/FiO2 de 148 que equivale a un déficit de oxigenación moderado y un valor de SOFA de 4 puntos (mortalidad 33,3%). Con estas características la paciente presenta neumonía grave e incluso ese mismo día (26/03/2020) cumple con tres criterios menores según Clinic Barcelona para ingresar a unidad de cuidados intensivos (Clinic Barcelona Hospital, 2020a). La paciente recibió tratamiento en UCI desde el inicio (24/03/2020) a pesar que en ese momento no tenía indicación, como protocolo del hospital el sulfato de magnesio en gestantes es manejado por este servicio.

Las camas del servicio de cuidados intensivos tienen alta demanda, la cual aumenta aún más con la pandemia de COVID-19, ya que se estima que el 5% de éstos pacientes necesitaran UCI. Estados Unidos aproximadamente se calcula cuenta con 34,7 camas por 100.000 habitantes, mientras que los países de bajos recursos económicos se estima tienen 1 cama por 100.000 habitantes;

motivo por lo cual los sistemas de salud han tenido que improvisar y transformar los quirófanos en terapias intensivas temporales. A pesar de ello hay una carencia progresiva de camas en UCI, por lo que se recomienda desarrollar políticas de racionamiento para garantizar la distribución justa de éstos recursos (Ma & Vervoort, 2020).

EVOLUCIÓN DEL CUADRO.

La paciente ingresa el 24/03/2020 con un score de mama: 2 a expensas de proteinuria presente en el examen de EMO y alza térmica, presenta sonda vesical con orina hematúrica con 800 ml de diuresis, acude por amenaza de parto pretérmino al presentar modificaciones cervicales y actividad uterina pese a uteroinhibición; en exámenes de laboratorio se encuentra anemia microcítica hipocrómica y EMO infeccioso por lo que se mantiene con antibiótico; el 25/03/2020 la paciente presenta score mama 8 por alza térmica, taquicardia, taquipnea, desaturación de oxígeno y proteinuria en EMO. Se le administra paracetamol con lo cual mejora a un score mama: 3, sin embargo, persiste con desaturación de oxígeno, en los exámenes de laboratorio se evidencia neutrofilia, con linfopenia, y persistencia de anemia. El 26/03/2020 la paciente se encuentra con diuresis: 1,4 L/día y un score mama de 4 ya que disminuye aún más la saturación de oxígeno con presiones arteriales normales, en los exámenes se encuentra trombocitopenia leve, elevación de transaminasas, elevación de lactato deshidrogenasa y anemia por lo que se cataloga como síndrome de HELLP y se realiza cesárea con un sangrado de 1500 mililitros. El síndrome de HELLP se puede presentar en ausencia de preeclampsia en un 15% de los casos (The American College of Obstetricians and Gynecologist & (ACOG), 2019). El 27/03/2020 se evidencia score mama: 5 por taquicardia y desaturación de oxígeno; la cual mejora y se le cambia a suplementación de oxígeno a 0,5 litros por cánula nasal; hay mejora de los valores de los exámenes de laboratorio, se evidencia marcadores de seguimiento como ferritina elevada, PCR elevada, dímero-D elevado. Además se reporta el PCR de hisopado nasofaríngeo positivo para SARS-CoV-2 y se instaura medicación: hidroxicloroquina, ceftriaxona y claritromicina. El día 28/03/2020 paciente con score mama 6 por taquicardia, desaturación, proteinuria; sin embargo posteriormente de transfusión sanguínea de 2 paquetes globulares no presenta

taquicardia, persiste con oxigenoterapia a 0,5% con cánula nasal, se presenta nivel de plaquetas normales, transaminasas normales. Ferritina, IL6 y PCR en descenso. El 29/03/2020 presenta leucocitosis con desviación a la izquierda que puede ser considerada fisiológica por su proceso puerperal, no ha realizado pico febril. El 30/03/2020 paciente presenta score mama: 1 a expensas de proteinuria en EMO, sin embargo todos sus signos vitales estables son normales, mantiene buena saturación de oxígeno a aire ambiente. El 1/04/2020 paciente con signos vitales normales, en biometría de control se evidencia ligera leucocitosis, anemia moderada, después de 5 días con hidroxicloroquina, ceftriaxona y claritromicina se decide alta con antibióticos orales y hierro. Un mes después se evidencia TAC de tórax normal, PCR maternos negativo para SARS-CoV-2 y resto de exámenes normales. La evolución de la paciente es esperable por la presencia de factores de riesgo para desarrollar una enfermedad grave e incluso un trastorno hipertensivo.

DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE HELLP VERSUS COVID-19.

Eventualmente por presentar hallazgos de laboratorio como trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas, anemia moderada más proteinuria se le cataloga como síndrome de HELLP y se decide terminar el embarazo por vía alta. Se ha descrito casos de mujeres embarazadas con COVID-19 y preeclampsia (Hansen et al., 2020). Además se ha observado una mayor prevalencia de preeclampsia en embarazadas con COVID-19 (16%) en relación con la prevalencia en la población embarazada normal (2% a 8%) (Di Mascio et al., 2020; Kwiatkowski et al., 2020). El diagnóstico de preeclampsia/síndrome de HELLP en algunos casos puede estar incorrectamente identificado, ya que esta entidad comparte clínica y resultados alterados de laboratorio con la enfermedad de COVID-19. En un estudio observacional prospectivo con 42 mujeres embarazadas con COVID-19, se determinó que 8 casos presentaron COVID-19 severo y de ellos 5 presentaron clínica y exámenes similares a preeclampsia; de estas 5 embarazadas a 4 casos se descartó el trastorno hipertensivo a través de doppler de las uterinas y relación sFlt-1/PIGF normales. Solo una paciente de los 4 casos con marcadores de preeclampsia estables permaneció embarazada, y los síntomas y signos sugestivos de preeclampsia se resolvieron espontáneamente después de solucionarse la neumonía grave. Con ello, se

manifiesta que las embarazadas con COVID-19 grave pueden desarrollar un síndrome similar a la preeclampsia (Mendoza et al., 2020). El uso del ratio sFlt-1/PIGF puede ser usado para descartar preeclampsia con un resultado igual o menor a 38, con un valor predictivo negativo de 99,3% (IC 95%, 97,9 A 99,9), y un valor predictivo positivo de 36,7% (IC 95%, 97,9 a 99,9) (Zeisler et al., 2016). Este ratio permite predecir la presencia de alguna patología con la placenta como preeclampsia, síndrome de HELLP, restricción de crecimiento, óbito fetal (Stepan et al., 2015). Las alteraciones de doppler como el IP de la arteria uterina se relacionaron con alteraciones del lado materno como la mala perfusión que se presenta en la preeclampsia (Paules et al., 2019). Adicionalmente no hay que olvidar que uno de los hallazgos de laboratorio que se puede encontrar en personas con SARS-CoV-2 es la proteinuria (Clinic Barcelona Hospital, 2020a).

TRATAMIENTO DE COVID-19

La paciente fue tratada con hidroxicloroquina; sin embargo, la literatura médica actualizada ha evidenciado que ésta no tiene un efecto superior al resultado con el tratamiento habitual, por lo que no se recomienda el uso de hidroxicloroquina en el tratamiento de COVID-19 hospitalario ni ambulatorio (Cavalcanti et al., 2020; Horby, Mafham, et al., 2020; Mitjà et al., 2020; Skipper et al., 2020). Adicionalmente la hidroxicloroquina tiene como efecto secundario la elevación de enzimas hepáticas, hallazgo que no se correlaciona con el caso ya que la paciente usó hidroxicloroquina en estado puerperal y la elevación de las transaminasas ocurrió durante la gestación (Cavalcanti et al., 2020).

El estudio RECOVERY, es un estudio controlado y abierto en donde participan pacientes con diagnóstico de COVID-19, 2.104 personas fueron distribuidas aleatoriamente para recibir tratamiento con dexametasona con una dosis de 6 miligramos intravenoso u oral diario por 10 días o hasta el alta y 4.321 pacientes recibieron tratamiento habitual. Se encontró que aquellos con ayuda respiratoria y con tratamiento de dexametasona tuvieron disminución de la incidencia de mortalidad dentro de los 28 días, ya que solo murieron 482 (22,9%) en comparación con los que tuvieron tratamiento habitual donde murieron 1.110 personas (25,7%). Este efecto beneficioso de la dexametasona es directamente proporcional con el grado de necesidad de ayuda respiratoria, por lo que disminuyo más la mortalidad en aquellos con ventilación mecánica. Sin embrago,

la dexametasona no demostró un efecto beneficioso en aquellos pacientes que no recibieron asistencia respiratoria (Horby, Lim, et al., 2020). Según las características de la paciente por su presentación de neumonía grave más su requerimiento de oxígeno, se recomienda corticoide para tratar la enfermedad por COVID-19 (National Institutes of Health (NIH), 2020b). El esquema utilizado por Clinic Barcelona implica administrar dexametasona 6 miligramos cada 12 horas por 2 días, posteriormente pasar a metilprednisolona 40 miligramos diario para madurar pulmones fetales y si la paciente pasa a estado puerperal cambiar a dexametasona 6 miligramos oral diarios.

Adicionalmente recomienda valorar el uso de remdesivir y tocilizumab (Clinic Barcelona Hospital, 2020a), los cuales son limitados en Ecuador. En un ensayo controlado aleatorizado doble ciego con pacientes COVID-19 divulgado en New England Journal Of Medicine se incluyó 521 pacientes que recibieron placebo y 541 pacientes que recibieron remdesivir el primer día una dosis de impregnación de 200 miligramos diario intravenoso, posteriormente una dosis de mantenimiento de 100 miligramos diarios por 10 días o hasta el alta; evidenciándose que los que se encontraban en el segundo grupo presentaron un tiempo más corto de recuperación y menor tasa de mortalidad (11,4% grupo de remdesivir versus 15,2% grupo placebo) (Beigel et al., 2020). Además el medicamento se encuentra acreditado por la FDA para indicarlo en la emergencia para tratar pacientes con diagnóstico de COVID-19 grave (Food and Drug Administration (FDA), 2020b; National Institutes of Health (NIH), 2020d).

Las mujeres embarazadas con COVID-19 que son hospitalizadas deben recibir tromboprofilaxis, a menos de que existan contraindicaciones (D'souza et al., 2020). Las contraindicaciones son: hipersensibilidad al medicamento, hemorragia mayor activa, ulceras duodenales o gástricas activas, hipertensión severa no controlada, accidente cerebrovascular hemorrágico, hemofilia, enfermedad hepática, trombocitopenia menor a 50.000 U/L (Jupalli & Iqbal, 2020). La heparina de bajo peso molecular es la primera opción y se debe suspender 12-24 horas antes del parto, ésta no está contraindicada con la presencia de tiempos de coagulación prolongados. Posterior a una cirugía debe ésta ser indicada nuevamente pasado 12 horas del procedimiento (D'souza et al., 2020; Jupalli & Iqbal, 2020). La dosis depende del peso de la persona, con un peso de 50 a 90 kilos se recomienda 40 miligramos diario (Clinic Barcelona

Hospital, 2020a). La evidencia actual respalda además la administración de tromboprofilaxis en pacientes puerperales con COVID-19 y mantener ésta después del alta, el tiempo de duración depende del número de factores de riesgo trombóticos que presente cada mujer (Clinic Barcelona Hospital, 2020a). En el presente caso, al ingreso la paciente no recibió tromboprofilaxis, probablemente por presentar trombocitopenia de 99.000 y tiempos prolongados, sin embargo, estas características no cumplen criterios para contraindicar enoxaparina. Según el peso de la paciente debió recibir enoxaparina 40 miligramos subcutáneos diario, y ser suspendida de 12 a 24 horas antes de la cesárea. En el puerperio la paciente recibió enoxaparina 60 mg pero no se la continúo después del alta. Según las características individualizadas de la paciente se recomienda prescribirle enoxaparina por mínimo 6 semanas en su puerperio (Clinic Barcelona Hospital, 2020a).

La sobreinfección bacteriana puede presentarse en el 8% de las personas hospitalizadas por SARS-CoV-2; sin embargo, el 72% son manejados con antibioticoterapia de amplio espectro. Por ello, no se recomienda antibioticoterapia conjunta a menos que exista clínica o hallazgos sugestivos a co-infección bacteriana, pacientes con presentación critica o inmunodeprimidos (Wiersinga et al., 2020). Para el diagnóstico de infección pulmonar bacteriana se ha evidenciado una sensibilidad de 69% y una especificidad de 75% al conjunto de hallazgos: una radiografía de tórax con nuevo infiltrado alveolar acompañado de dos de las siguientes características: leucocitosis, fiebre, secreción purulenta, disminución de oxigenación (Fàbregas et al., 1999). Los cultivos de muestras del tracto respiratorio inferior tienen baja sensibilidad, el cultivo de lavado bronco-alveolar tiene una sensibilidad de 75% y un valor predictivo positivo de 77%, mientras que el cultivo de aspirado bronco-alveolar presentó una sensibilidad de 48% y un valor predictivo positivo de 81%, lo que predispone a falsos positivos o falsos negativos (A. C. Kalil et al., 2016). La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y la Sociedad Americana Torácica recomiendan tomar las decisiones de tratamiento con el resultado de cultivos con muestras no invasivas, si el tratamiento se lo indica empíricamente se debe basar en la clínica sola del paciente y no en el resultado de procalcitonina o proteína C reactiva (A. C. Kalil et al., 2016). Adicionalmente para el tratamiento se debe inspeccionar factores de riesgo de mortalidad (necesidad de requerimiento ventilatorio, shock

séptico) y factores de riesgo para presentar bacterias multiresistente a medicamentos (haber recibido antibioticoterapia intravenosa en los últimos 90 días, alteración de estructura pulmonar crónica, tratamiento en una UCI que desconoce su prevalencia de bacterias multidrogo resistentes) (A. Kalil et al., 2020). La neumonía nosocomial es definida como una neumonía que aparece igual o más de las 48 horas de hospitalización, los microorganismos más frecuentes implicados son: Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Enterobacter spp, pseudomona aeruginosa, Acinetobacter spp y cocos gram positivos como Streptococcus spp, Staphylococcus aureus (Jones, 2010). La paciente no presentó elevación de la procalcitonina (0,24 mg/dl), sin embargo, presentó en la radiografía de tórax opacidad basal bilateral con leucocitosis, fiebre persistente y desaturación de oxígeno. Por lo tanto hay una alta sospecha de sobreinfección bacteriana por neumonía nosocomial. La paciente además presenta factores de riesgo para presentar bacterias multidrogas resistente ya que estuvo hospitalizada un día en Hospital IESS Santo Domingo y un día en Hospital Quito Nº1 Policía Nacional con antibioticoterapia intravenosa empírica (clindamicina y ampicilina sulbactam) para infección de vías urinarias y no presenta factores de riesgo de mortalidad. Según estas características la guía clínica de La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y la Sociedad American Torácica recomienda antibióticos empíricos: piperazilina mas tazobactam 4,5 miligramos intravenoso cada 6 horas; o cefepime 2 gramo intravenoso cada 8 horas, o levofloxacina 750 miligramos intravenoso diario, o ciprofloxacina 400 miligramos intravenoso cada 8 horas, o imipenem 500 miligramos intravenoso cada 6 horas, o meropenem 1 gramo intravenoso cada 8 horas o aztreonam 2 gramos intravenosos cada 8 horas (A. C. Kalil et al., 2016). Entre otras recomendaciones se puede citar ceftriaxona 1 a 2 gramos por día intravenoso más teicoplanina 400 miligramos cada 12 horas por 3 dosis y seguir 400 miligramos diarios (Clinic Barcelona Hospital, 2020a). No hay evidencia con respecto al uso de la claritromicina.

MEDICACIÓN POR AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO.

La FDA autorizó el uso del caproato 17 hidroxi-progesterona en dosis de 250 miligramos intramuscular semanal hasta las 37 semanas para prevenir parto pretérmino en aquellas mujeres con antecedente de parto pretérmino previo. La

Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) recomienda en las mujeres gestantes con una cervicometría menor o igual a 25 mm prescribir progesterona micronizada 200 miligramos vía vaginal diario en la noche hasta las 37 semanas o hasta el parto (Norman, 2020). La evidencia del uso de progesterona en embarazo gemelar para prevenir parto pretérmino es muy limitada, sin embargo, en un ensayo aleatorizado doble ciego donde participaron 582 mujeres en el grupo de progesterona y 587 mujeres en el grupo placebo, se evidenció la disminución de parto pretérmino en pacientes con embarazo gemelar antes de las 32 semanas con cervicometría menor o igual a 30 mm al utilizar progesterona, no obstante, se observó que si se presenta una cervicometría mayor a 30 mm puede aumentar el riesgo (Rehal et al., 2020). Clinic Barcelona recomienda progesterona 200 miligramos vaginal diario a mujeres con embarazo gemelar con cuello cervical < 25 mm pero >10 mm y/o mayor a 26 semanas (Goncé et al., 2015). La paciente recibió el 25/03/2020 progesterona micronizada 100 miligramos diarios por vía vaginal por dos días antes de la cesárea, la cual es una dosis baja a las recomendadas. Además el uso de progesterona en este caso no estaba indicado ya que presentó una cervicometría de 45 mm y no tuvo antecedente de parto pretérmino previo.

Cabe recalcar que por su riesgo de parto pretérmino la paciente recibió uteroinhibición, maduración pulmonar fetal y neuroprotección fetal, lo cual está ampliamente sustentado. Los corticoides para maduración pulmonar fetal pueden ser administrados en aquellas mujeres gestantes con embarazo pretérminos menores de 34 semanas y COVID-19 positivas cuando tienen peligro de parto prematuro en los subsiguientes 7 días (American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG), 2020a; National Institutes of Health (NIH), 2020b; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists & (RCOG), 2020). La uteroinhibición debe ser utilizada hasta cumplir las dosis de maduración pulmonar, una opción elegible es la nifedipina, la cual se sugiere que puede tener efectos beneficiosos en el edema pulmonar y disminución de la presión pulmonar en la enfermedad de COVID-19 (Solaimanzadeh, 2020). Se recomienda la administración de sulfato de magnesio como neuroprotección; sin embargo, no se debe demorar la administración de éste si la terminación del embarazo es urgente (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists & (RCOG), 2020).

COMPLICACIONES DE COVID-19.

En la literatura médica se encontró un caso reportado de embarazo gemelar di amniótico monocorionico de 32 semanas más infección por SARS-CoV-2, en dicho caso se asoció el desprendimiento de placenta y patología placentaria con la enfermedad de COVID-19 (Kuhrt et al., 2020). En el caso de este estudio el examen histopatológico muestra un cotiledón desprendido en 5% y cambios placentarios por patología vascular lo que podría deberse por su diagnóstico síndrome de HELLP.

Se ha observado que algunas pacientes embarazadas hospitalizadas con COVID-19 pueden presentar compromiso de bienestar fetal, motivo por lo que se recomienda monitorización fetal electrónica continua (Clinic Barcelona Hospital, 2020a). En la paciente del presente caso no se describe una monitorización permanente, solo se encuentra monitoreos fetales ocasionales.

Los neonatos que nacen de madres con COVID-19 tienen más probabilidad de ingresar a UCI neonatal (Allotey et al., 2020). Las dos gemelas nacidas de la paciente ingresaron a cuidados intensivos por su problema de prematuridad extrema.

TRANSMISIÓN VERTICAL.

En este caso no se ha evidenciado transmisión vertical, ya que las dos gemelas nacidas presentaron PCR para SARS-CoV-2 negativo dentro de las primeras 12 horas. Se ha observado que este tipo de transmisión puede ocurrir en pacientes con enfermedad grave, sin embargo es muy poco probable (Clinic Barcelona Hospital, 2020a).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Actualmente hay información limitada en la literatura disponible sobre enfermedad de COVID-19 y embarazo gemelar.

Esta revisión tiene la más reciente información sobre COVID-19 hasta la presente fecha (octubre 2020); sin embargo, una clara limitación es el tiempo, ya que hay un continuo cambio en la evidencia médica por las nuevas actualizaciones según los avances científicos.

CONCLUSIONES

- Las mujeres embarazadas con SARS-CoV-2 tienen más riesgo de ser hospitalizadas, requerir manejo en unidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica en comparación con mujeres en edad fértiles no embarazadas con SARS-CoV-2.

- Las mujeres gestantes con enfermedad de COVID-19 tienen más riesgo de presentar parto prematuro en comparación de las embarazadas de la población en general.

- Los neonatos de madres con SARS-CoV-2 ingresan más a UCI neonatal en comparación con los recién nacidos de mujeres de la población en general.

- La enfermedad de COVID-19 y preeclampsia son dos entidades diferentes que pueden compartir criterios diagnósticos y es necesario distinguirlas para un manejo individualizado.

- El manejo multidisciplinario (anestesiólogo, intensivista, ginecólogo, neonatólogo, infectólogo) de pacientes embarazadas con COVID-19 grave/ critica es fundamental para la toma de decisiones en el binomio materno-fetal.

- La medicación para tratar la enfermedad de COVID-19 es limitada, la evidencia actual es favorable para los corticoides sistémicos y remdesivir.

- La transmisión vertical puede ocurrir en pacientes con enfermedad grave, sin embargo es poco frecuente.

- La enfermedad de COVID-19 en mujeres con embarazo gemelar tiene información muy limitada.

RECOMENDACIONES

- Se debe asesorar a las mujeres gestantes sobre la probabilidad potencial de ingresar a UCI o necesitar ventilación mecánica si contraen el virus, y promover factores para prevenir la infección.

- Las mujeres embarazadas con COVID-19 deben ser monitorizadas estrechamente y ser categorizadas según sus factores de riesgo de empeoramiento o mal pronóstico para valorar la disponibilidad de insumos y de espacio en el servicio de cuidados intensivos.

- En pacientes gestantes con COVID-19 se debe valorar la probabilidad de complicaciones como parto prematuro para mitigar riesgos.

- Se aconseja evaluar la disponibilidad de UCI neonatal al ingresar una paciente con SARS-CoV-2 y embarazo pretérmino.

- Se recomienda el uso del ratio sFlt-1/PIGF para tener una guía en el diagnóstico diferencial entre COVID-19 en el embarazo y preeclampsia.

- El manejo de la enfermedad COVID-19 en mujeres gestantes debe decidirse por un grupo multidisciplinario y basarse en protocolos nacionales e internacionales con una continua actualización.

- Se debe incentivar los recursos económicos para la inversión en la producción de medicamentos como remdesivir y otros en el país para poder tratar los casos críticos.

- Se recomienda asesorar a la mujer embarazada sobre la posibilidad de transmisión vertical.

- Se debe promover y llevar acabo nuevas investigaciones de la enfermedad de COVID-19 en el embarazo gemelar para tener protocolos de manejo en casos especiales.

BIBLIOGRAFIA

Allotey, J., Stallings, E., Bonet, M., Yap, M., Chatterjee, S., Kew, T., Debenham, L., Llavall, A. C., Dixit, A., Zhou, D., Balaji, R., Lee, S. I., Qiu, X., Yuan, M., Coomar, D., Van Wely, M., Van Leeuwen, E., Kostova, E., Kunst, H., … Thangaratinam, S. (2020). Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*, *370*, 3320. https://doi.org/10.1136/bmj.m3320

American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG). (2020a). *COVID-19 FAQs for Obstetrician-GynecoloAnon. n.d.* https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid-19-faqs-for-ob-gyns-obstetrics

American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG). (2020b). *Novel Coronavirus 2019 (COVID-19)* | *ACOG*. https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/03/novel-coronavirus-2019

Arbizu, J., Domínguez, P. D., Diez-Valle, R., Vigil, C., García-Eulate, R., Zubieta, J. L., & Richter, J. A. (2011). Neuroimagen de los tumores cerebrales. *Revista Espanola de Medicina Nuclear*, *30*(1), 47–65. https://doi.org/10.1016/j.remn.2010.11.001

Babiker, A., Myers, C. W., Hill, C. E., & Guarner, J. (2020). SARS-CoV-2 Testing Trials and Tribulations. *Am J Clin Pathol*, *153*, 706–708. https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa052

Baig, A. M., Khaleeq, A., Ali, U., & Syeda, H. (2020). Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chemical Neuroscience*, *11*(7), 995–998. https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00122

Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., Hohmann, E., Chu, H. Y., Luetkemeyer, A., Kline, S., Lopez de Castilla, D., Finberg, R. W., Dierberg, K., Tapson, V., Hsieh, L., Patterson, T. F., Paredes, R., Sweeney, D. A., Short, W. R., … Lane, H. C. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*. https://doi.org/10.1056/nejmoa2007764

Bikdeli, B., Madhavan, M. V., Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., & Nigoghossian, C. Der. (2020). *COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up*. *75*(23). https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031

Cavalcanti, A. B., Zampieri, F. G., Rosa, R. G., Azevedo, L. C. P., Veiga, V. C., Avezum, A., Damiani, L. P., Marcadenti, A., Kawano-Dourado, L., Lisboa, T., Junqueira, D. L. M., de Barros e Silva, P. G. M., Tramujas, L., Abreu-Silva, E. O., Laranjeira, L. N., Soares, A. T., Echenique, L. S., Pereira, A. J., Freitas, F. G. R., … Berwanger, O. (2020). Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 1–12. https://doi.org/10.1056/nejmoa2019014

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2020a). *Clinical Specimens: Novel Coronavirus (2019-nCoV)* | *CDC*. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2020b). *Interim Guidance for Rapid Antigen Testing for SARS-CoV-2*. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html?deliveryName=USCDC_2067-DM35559#table2

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2020c). *Management of Patients with Confirmed 2019-nCoV* | *CDC*. 2020. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html#foot40

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2020d). *Overview of Testing for SARS-CoV-2* | *CDC*. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html

Chaccour, C., Hammann, F., Ramón, S., Ramón-García, R., & Rabinovich, N. R. (2020). Editorial Ivermectin and COVID-19: Keeping Rigor in Times of Urgency. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, *102*(6), 1156–1157. https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0271

Chu, D. K., Akl, E. A., Duda, S., Solo, K., Yaacoub, S., Schünemann, H. J., El-harakeh, A., Bognanni, A., Lotfi, T., Loeb, M., Hajizadeh, A., Bak, A., Izcovich, A., Cuello-Garcia, C. A., Chen, C., Harris, D. J., Borowiack, E., Chamseddine, F., Schünemann, F., … Reinap, M. (2020). Physical

distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, *395*(10242), 1973–1987. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9

Clinic Barcelona Hospital. (2020a). *Protocolo: coronavirus (covid-19) y gestación (V10 – 5/8/2020)*. 1–31.

Clinic Barcelona Hospital. (2020b). Protocolo: coronavirus (covid-19) y gestación (v6 - 23/4/2020). *2020*, 1–26.

Crovetto, F., Crispi, F., Llurba, E., Figueras, F., Gomez-Roig, M. D., & Gratacos, E. (2020). SEROPREVALENCE AND CLINICAL SPECTRUM OF SARS-CoV-2 INFECTION IN THE FIRST VERSUS THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY. *MedRxiv*, 2020.06.17.20134098. https://doi.org/10.1101/2020.06.17.20134098

D'souza, R., Malhamé, I., Lizabeth Teshler, |, Acharya, G., Hunt, B. J., & Mclintock, C. (2020). *A critical review of the pathophysiology of thrombotic complications and clinical practice recommendations for thromboprophylaxis in pregnant patients with COVID-19*. https://doi.org/10.1111/aogs.13962

Deeks, J. J., Dinnes, J., Takwoingi, Y., Davenport, C., Spijker, R., Taylor-Phillips, S., Adriano, A., Beese, S., Dretzke, J., Ferrante di Ruffano, L., Harris, I. M., Price, M. J., Dittrich, S., Emperador, D., Hooft, L., Leeflang, M. M. G., & Van den Bruel, A. (2020). Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2020, Issue 6). John Wiley and Sons Ltd. https://doi.org/10.1002/14651858.CD013652

Department of Obstetrics &Gynecology, R. H. ofWuhan U. (2020). Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *2020*, 26–28. https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621

Di Mascio, D., Khalil, A., Saccone, G., Rizzo, G., Buca, D., Liberati, M., Vecchiet, J., Nappi, L., Scambia, G., Berghella, V., & D'Antonio, F. (2020). Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, *2*(2), 100107. https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107

Docherty, A B, Harrison, E. M., Green, C. A., Hardwick, H., Pius, R., Norman, L., & Holden, K. A. (2020). *Features of 16 , 749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol*.

Docherty, Annemarie B., Harrison, E. M., Green, C. A., Hardwick, H. E., Pius, R., Norman, L., Holden, K. A., Read, J. M., Dondelinger, F., Carson, G., Merson, L., Lee, J., Plotkin, D., Sigfrid, L., Halpin, S., Jackson, C., Gamble, C., Horby, P. W., Nguyen-Van-Tam, J. S., … Semple, M. G. (2020). Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. *The BMJ*, *369*(March), 1–12. https://doi.org/10.1136/bmj.m1985

Ecuador, G. de la R. del. (2020). *Coronavirus Ecuador - información verificada de la llegada del COVID-19 al país*. https://www.coronavirusecuador.com/datos-provinciales/

Ellington, S., Strid, P., Tong, V. T., Woodworth, K., Galang, R. R., Zambrano, L. D., Nahabedian, J., Anderson, K., & Gilboa, S. M. (2020). Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–June 7, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, *69*(25), 769–775. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6925a1

Eol, H., Mph, J., Lee, H., Shin, H. J., Choe, Y. J., Filion, K. B., & Shin, J.-Y. (2020). *Association between NSAIDs use and adverse clinical outcomes among adults hospitalized with COVID-19 in South Korea: A nationwide study*. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1056/5876905

Fàbregas, N., Ewig, S., Torres, A., El-Ebiary, M., Ramirez, J., Puig De La Bellacasa, J., Bauer, T., & Cabello, H. (1999). Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax*, *54*, 867–873. https://doi.org/10.1136/thx.54.10.867

Fang, L., Karakiulakis, G., & Roth, M. (2020). Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*, *8*(4), e21. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8

Food and Drug Administration (FDA). (2020a). *Actualización sobre el coronavirus (COVID-19): La FDA autoriza la primera prueba de antígeno*

paAnon. n.d. “COVID-19 FAQs for Obstetrician-Gynecologists, Obstetrics | ACOG.” Retrieved May 18, 2020 (https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/c. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-sobre-el-coronavirus-covid-19-la-fda-autoriza-la-primera-prueba-de-antigeno-para

Food and Drug Administration (FDA). (2020b). *Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment | FDA*. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment

Gandhi, R. T., Lynch, J. B., & del Rio, C. (2020). Mild or Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 1–9. https://doi.org/10.1056/nejmcp2009249

Gheblawi, M., Wang, K., Viveiros, A., Nguyen, Q., Zhong, J. C., Turner, A. J., Raizada, M. K., Grant, M. B., & Oudit, G. Y. (2020). Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circulation Research*, *April*, 1456–1474. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015

Goncé, A., Boguña, J., Marimon, E., Muñoz, M., Palacio, M., Martínez, J., & Gratacós, E. (2015). Protocolo asistencia al embarazo y parto de gestaciones múltiples. *Hospital Clínic,Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona*, *Dc*, 1–22.

Guzzo, C. a, Furtek, C. I., & Porras, A. G. (2002). Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating High Doses of Ivermectin in Healthy Adult Subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 1122–1133. https://doi.org/10.1177/009127002237994

Hanna, N., Hanna, M., & Sharma, S. (2020). Is pregnancy an immunological contributor to severe or controlled COVID-19 disease? *Am J Reprod Immunol.* https://doi.org/10.1111/aji.13317

Hansen, J. N., Hine, J., & Strout, T. D. (2020). COVID-19 and preeclampsia with severe features at 34-weeks gestation. *Elsevier*, *January*.

He, X., Lau, E. H. Y., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., Lau, Y. C., Wong, J. Y., Guan, Y., Tan, X., Mo, X., Chen, Y., Liao, B., Chen, W., Hu, F., Zhang,

Q., Zhong, M., Wu, Y., Zhao, L., … Leung, G. M. (2020a). Author Correction: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19 (Nature Medicine, (2020), 26, 5, (672-675), 10.1038/s41591-020-0869-5). *Nature Medicine*, 10–12. https://doi.org/10.1038/s41591-020-1016-z

He, X., Lau, E. H. Y., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., Lau, Y. C., Wong, J. Y., Guan, Y., Tan, X., Mo, X., Chen, Y., Liao, B., Chen, W., Hu, F., Zhang, Q., Zhong, M., Wu, Y., Zhao, L., … Leung, G. M. (2020b). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*, *26*(5), 672–675. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5

Hopkins, C., Surda, P., Whitehead, E., & Kumar, B. N. (2020). Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic - An observational cohort study. *Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, *49*(1). https://doi.org/10.1186/s40463-020-00423-8

Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R., & Mafham, M. (2020). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*, 1–11. https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436

Horby, P., Mafham, M., Linsell, L., Bell, J. L., Staplin, N., Emberson, J. R., Wiselka, M., Ustianowski, A., Elmahi, E., Prudon, B., Whitehouse, A., Felton, T., Williams, J., Faccenda, J., Underwood, J., Baillie, J. K., Chappell, L., Faust, S. N., Jaki, T., … Landray, M. J. (2020). Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *MedRxiv*, 2020.07.15.20151852. https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852

Institute For Safe Medication Practices. (2020). *Patient taking hydroxychloroquine right after discontinuing azithromycin develops QTc prolongation and cardiac arrest*. https://ismp.org/acute-care/special-edition-medication-safety-alert-april-9-2020/covid-19

Jones, R. N. (2010). Microbial Etiologies of Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, *51*(S1), 81–87. https://doi.org/10.1086/653053

Jupalli, A., & Iqbal, A. M. (2020). *Enoxaparin - StatPearls - NCBI Bookshelf*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539865/

Kalil, A. C., Metersky, M. L., Klompas, M., Muscedere, J., Sweeney, D. A.,

Palmer, L. B., Napolitano, L. M., O'grady, N. P., Bartlett, J. G., Carratalà, J., Solh, A. A. El, Ewig, S., Fey, P. D., File, T. M., Restrepo, M. I., Roberts, J. A., Waterer, G. W., Cruse, P., Knight, S. L., … Kalil, A. C. (2016). Management of Adults With Hospital-acquired andVentilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical PracticeGuidelines by the Infectious Diseases Society of Americaand the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases* ®, *63*(5), 61–111. https://doi.org/10.1093/cid/ciw353

Kalil, A., Metersky, M., & Klompas, M. (2020). *HAP MDR y factores de riesgo de mortalidad - UpToDate*. https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID%2F109531&topicKey=ID%2F6993&search=neumonia viral con sobreinfeccion bacteriana&source=see_link

Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S., & E. Steinmann. (2020). Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection*, *January*, 19–21. https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x.Bizzarro

Klironomos, S., Tzortzakakis, A., Kits, A., & Öhberg, C. (2020). *Nervous System Involvement in COVID-19: Results from a Retrospective Consecutive Neuroimaging Cohort*.

Knight, M., Bunch, K., Vousden, N., Morris, E., Simpson, N., Gale, C., O'brien, P., Quigley, M., Brocklehurst, P., & Kurinczuk, J. J. (2020). Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study On behalf of the UK Obstetric Surveillance System SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy Collaborative Group. *The British Medical Journal*. https://doi.org/10.1136/bmj.m2107

Kuhrt, K., McMicking, J., Nanda, S., Nelson-Piercy, C., & Shennan, A. (2020). Placental abruption in a twin pregnancy at 32 weeks' gestation complicated by COVID-19, without vertical transmission to the babies. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 100135. https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100135

Kwiatkowski, S., Borowski, D., Kajdy, A., & Poon, L. C. (2020). Why we should not stop giving aspirin to pregnantwomen during the COVID-19 pandemic. *ISUOG*. https://doi.org/10.1002/uog.22049

Kwok, Y. L. A., Gralton, J., & McLaws, M. L. (2015). Face touching: A frequent habit that has implications for hand hygiene. *American Journal of Infection Control*, *43*(2), 112–114. https://doi.org/10.1016/j.ajic.2014.10.015

Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., Azman, A. S., Reich, N. G., & Lessler, J. (2020). The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Annals of Internal Medicine*, *172*(9), 577–582. https://doi.org/10.7326/M20-0504

Li, F. (2016). *Structure , Function , and Evolution of Coronavirus Spike Proteins*. 237–264. https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042301

Li, H., Liu, S., Yu, X., Tang, S., & Tang, C. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *55*(5), 105951. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105951

Lippi, G., Plebani, M., & Henry, B. M. (2020). Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*, *506*(March), 145–148. https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022

Long, Q. X., Tang, X. J., Shi, Q. L., Li, Q., Deng, H. J., Yuan, J., Hu, J. L., Xu, W., Zhang, Y., Lv, F. J., Su, K., Zhang, F., Gong, J., Wu, B., Liu, X. M., Li, J. J., Qiu, J. F., Chen, J., & Huang, A. L. (2020). Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine*. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6

Ma, X., & Vervoort, D. (2020). *Critical care capacity during the COVID-19 pandemic: Global availability of intensive care beds*. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.04.012

Mcintosh, J. J. (2020). *Corticosteroid Guidance for Pregnancy during COVID-19 Pandemic*. https://doi.org/10.1055/s-0040-1709684

Mendoza, M., Garcia-Ruiz, I., Maiz, N., Rodo, C., Garcia-Manau, P., Serrano, B., Lopez-Martinez, R., Balcells, J., Fernandez-Hidalgo, N., Carreras, E., & Suy, A. (2020). Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*. https://doi.org/10.1111/1471

Menni, C., Valdes, A., Freydin, M. B., Ganesh, S., Moustafa, J. E.-S., Visconti,

A., Hysi, P., Bowyer, R. C. E., Mangino, M., Falchi, M., Wolf, J., Steves, C., & Spector, T. (2020). Loss of smell and taste in combination with other symptoms is a strong predictor of COVID-19 infection. *MedRxiv*, 2020.04.05.20048421. https://doi.org/10.1101/2020.04.05.20048421

Mitjà, O., Corbacho-Monné, M., Ubals, M., Tebe, C., & Peñafiel, J. (2020). *Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A RandomizedControlled Trial*. *0*(0), 000. https://doi.org/https://doi.org/10.1080/00498254.2020.1737890

Mousavizadeh, L. (2020). Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, *January*, 19–21. https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x.Bizzarro

Nalla, A. K., Casto, A. M., Huang, M.-L. W., Perchetti, G. A., Sampoleo, R., Wei, Y., Zhu, H., Jerome, K. R., & Greninger, A. L. (2020). Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays using Seven Different Primer/Probe Sets and 1 One Assay Kit 2 3. *J. Clin. Microbiol*. https://doi.org/10.1128/JCM.00557-20

National Institutes of Health (NIH). (2020a). *Chloroquine or Hydroxychloroquine | Coronavirus Disease COVID-19*. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/chloroquine-or-hydroxychloroquine-with-or-without-azithromycin/

National Institutes of Health (NIH). (2020b). *Corticosteroids | Coronavirus Disease COVID-19*. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/corticosteroids/

National Institutes of Health (NIH). (2020c). *Ivermectin | Coronavirus Disease COVID-19*. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/ivermectin/

National Institutes of Health (NIH). (2020d). *Remdesivir | Coronavirus Disease COVID-19*. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/remdesivir/

National Institutes of Health (NIH). (2020e). *Statement on Convalescent Plasma EUA | Coronavirus Disease COVID-19*. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-convalescent-plasma-eua/

Norman, J. E. (2020). *Progesterone and preterm birth*. https://doi.org/10.1002/ijgo.13187

Organizacion Mundial de la Salud (OMS). (2020a). *Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020*. https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020

Organizacion Mundial de la Salud (OMS). (2020b). *Weekly operational update on COVID-19 - 6 November 2020*. https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19---6-november-2020

Patanè, L., Morotti, D., Rosaria Giunta, M., Sigismondi, C., Piccoli, G., Frigerio, L., Mangili, G., Arosio, M., & Cornolti, G. (2020). *All author names: Author affiliations*.

Paules, C., Youssef, L., Rovira, C., Crovetto, F., Nadal, A., Peguero, A., Figueras, F., Eixarch, E., Crispi, F., Miranda, J., & Gratacós, E. (2019). Distinctive patterns of placental lesions in pre-eclampsia vs small-for-gestational age and their association with fetoplacental Doppler. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *54*(5), 609–616. https://doi.org/10.1002/uog.20350

Pinsky, B. A., Long, D. R., Gombar, S., Hogan, C. A., Greninger, A. L., O'reilly-Shah, V., Bryson-Cahn, C., Stevens, B., Rustagi, A., Jerome, K. R., Kong, C. S., Zehnder, J., Shah, N. H., Weiss, N. S., Pinsky, B. A., & Sunshine, J. E. (2020). Occurrence and Timing of Subsequent Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Reverse-transcription Polymerase Chain Reaction Positivity Among Initially Negative Patients. *Clinical Infectious Diseases*. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa722

Poon, L. C., Yang, H., Lee, J. C. S., Copel, J. A., Leung, T. Y., Zhang, Y., Chen, D., & Prefumo, F. (2020). ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. In *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. John Wiley and Sons Ltd. https://doi.org/10.1002/uog.22013

Rehal, A., Benkő, Z., De Paco Matallana, C., Syngelaki, A., Janga, D., Cicero, S., Akolekar, R., Singh, M., Chaveeva, P., Burgos, J., Molina, F. S.,

Savvidou, M., De La Calle, M., Persico, N., Quezada Rojas, M. S., Sau, A., Greco, E., O'Gorman, N., Plasencia, W., … Nicolaides, K. H. (2020). Early vaginal progesterone versus placebo in twin pregnancies for the prevention of spontaneous preterm birth: a randomized, double-blind trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.050

Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*, *February*, 102433. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, & (RCOG). (2020). *Information for healthcare professionals Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy*. *July*, 1–68.

Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z., & Cutrell, J. B. (2020). Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *323*(18). https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019

Sethuraman, N., Jeremiah, S. S., & Ryo, A. (2020). Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*. https://doi.org/10.1001/jama.2020.8259

Shang, J., Wan, Y., Luo, C., Ye, G., Geng, Q., Auerbach, A., & Li, F. (2020). *Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2*. *117*(21). https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117

Skipper, C. P., Pastick, K. A., Engen, N. W., Bangdiwala, A. S., Abassi, M., Lofgren, S. M., Williams, D. A., Okafor, E. C., Pullen, M. F., Nicol, M. R., Nascene, A. A., Hullsiek, K. H., Cheng, M. P., Luke, D., Lother, S. A., MacKenzie, L. J., Drobot, G., Kelly, L. E., Schwartz, I. S., … Boulware, D. R. (2020). Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. *Annals of Internal Medicine*, 1–10. https://doi.org/10.7326/m20-4207

Solaimanzadeh, I. (2020). *Acetazolamide, Nifedipine andPhosphodiesterase Inhibitors: Rationale forTheir Utilization as AdjunctiveCountermeasures in the Treatment ofCoronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. https://doi.org/10.7759/cureus.7343

Stepan, H., Herraiz, I., Schlembach, D., Verlohren, S., & Brennecke, S. (2015).

Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. https://doi.org/10.1002/uog.14799

Su, S., Wong, G., Shi, W., Liu, J., Lai, A. C. K., Zhou, J., Liu, W., Bi, Y., & Gao, G. F. (2016). *Epidemiology , Genetic Recombination , and Pathogenesis of Coronaviruses*. *January*.

Taylor, D., Lindsay, A. C., & Halcox, J. P. (2010). c or r e sp ondence Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *Nejm*, 0–2.

The American College of Obstetricians and Gynecologist, & (ACOG). (2019). *Gestational Hypertension and Preeclampsia*. *133*(1), 1–25.

Todros, T., Masturzo, B., & Francia, S. De. (2020). COVID-19 infection: ACE2, pregnancy and preeclampsia. *Elsevier*, *January*.

Vincent, M. J., Bergeron, E., Benjannet, S., Erickson, B. R., Rollin, P. E., Ksiazek, T. G., Seidah, N. G., & Nichol, S. T. (2005). Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology Journal*, *2*, 1–10. https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69

Vivanti, A. J., Vauloup-fellous, C., Prevot, S., Zupan, V., Suffee, C., Cao, J. Do, Benachi, A., & Luca, D. De. (2020). infection. *Nature Communications*, *2020*, 1–7. https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6

Vlachodimitropoulou Koumoutsea, E., Vivanti, A. J., Shehata, N., Benachi, A., Le Gouez, A., Desconclois, C., Whittle, W., Snelgrove, J., & Malinowski, K. A. (2020). COVID19 and acute coagulopathy in pregnancy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *4*. https://doi.org/10.1111/jth.14856

Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, *30*(3), 269–271. https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0

Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G., & Tan, W. (2020). Letters Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786

Wednesday, P. (2020). *Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy*. *May*, 1–62.

Wei, W. E., Li, Z., Chiew, C. J., Yong, S. E., Toh, M. P., & Lee, V. J. (2020). Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2-Singapore. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, *69*(14), 411–415.

Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., Prescott, H. C., & Joost Wiersinga, W. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatmentof Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)A Review. *JAMA*, *324*(8), 782–793. https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839

Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., Niemeyer, D., Jones, T. C., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Ehmann, R., Zwirglmaier, K., Drosten, C., & Wendtner, C. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, *581*, 465. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x

World Health Organization. (2020). *Coronavirus Disease (COVID-19). Weekly Epidemiological Update*. *Publish Ah*(August). https://doi.org/10.1097/jcn.0000000000000710

World Health Organization, & (WHO). (2020). *Q&A on coronaviruses (COVID-19)*. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-coronaviruses

Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C., Abiona, O., Graham, B. S., & Mclellan, J. S. (2020). *Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation*. *1263*(March), 1260–1263.

Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *323*(13), 1239–1242. https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648

Yang, S. N. Y., Atkinson, S. C., Wang, C., Lee, A., Marie, A., Borg, N. A., & Jans, D. A. (2020). The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β1 heterodimer. *Antiviral Research*, 104760. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104760

Zeisler, H., Llurba, E., Chantraine, F., Vatish, M., Staff, A. C., Sennström, M., Olovsson, M., Brennecke, S. P., Stepan, H., Allegranza, D., Dilba, P., Schoedl, M., Hund, M., & Verlohren, S. (2016). Predictive value of the sFlt-

1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, *374*(1), 13–22. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414838

Zeng, H. et al. (2020). *Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia*. 2–3. https://doi.org/10.1038/2101070a0

Zhao, J., Yuan, Q., Wang, H., Liu, W., Liao, X., Su, Y., Wang, X., Yuan, J., Li, T., Li, J., Qian, S., Hong, C., Wang, F., Liu, Y., Wang, Z., He, Q., Li, Z., He, B., Zhang, T., … Zhang, Z. (2020). Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, *395*(10229), 1054–1062. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, *382*(8), 727–733. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017

ANEXOS

ANEXO Nº1: ESCALA DE CURB-65

C	Confusión	+ 1 punto
U	BUN > 19 mg/dl	+ 1 punto
R	Respiratorio > 30 rpm	+ 1 punto
B	PAS: < 90 PAD: <60 mm Hg	+ 1 punto
65	Mayor 65 años	+ 1 punto

PUNTAJE	INTERPRETACION
0-1	Mortalidad de 0,2 a 2,7%: manejo ambulatorio
2-4	Mortalidad de 6,8 a 27%: hospitalización
5	Mortalidad del 57%: ingreso a UCI

Tomado de: (Clinic Barcelona Hospital, 2020a)

ANEXO Nº2: INDICACIONES DE TROMBOPROFILAXIS EN GESTACION