



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“COVID-19 COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL
DESARROLLO DE PREECLAMPSIA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MÉDICO**

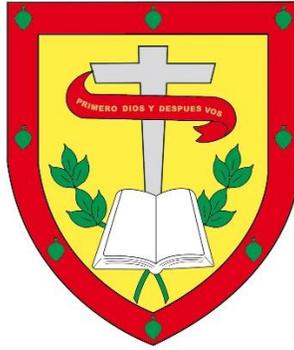
AUTOR: NOEMI ELIZABETH SIGUENCIA CANTOS

DIRECTOR: DR. ANDRÉS FELIPE MERCADO GONZÁLES

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“COVID-19 COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL
DESARROLLO DE PREECLAMPSIA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MÉDICO**

AUTOR: NOEMI ELIZABETH SIGUENCIA CANTOS

DIRECTOR: DR. ANDRÉS FELIPE MERCADO GONZÁLES

CUENCA - ECUADOR

2022

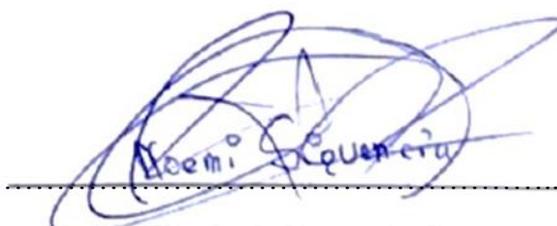
DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Noemi Elizabeth Siguencia Cantos portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0350123998**.

Declaro ser la autora de la obra: "**COVID-19 COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE PREECLAMPSIA**", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 27 de Octubre de 2022



Noemi Elizabeth Siguencia Cantos

C.I. 0350123998

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**COVID-19 COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE PREECLAMPSIA**" realizado por **NOEMI ELIZABETH SIGUENCIA CANTOS** con documento de identidad No. **0350123998**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 27 de Octubre de 2022

A handwritten signature in blue ink, reading "Andrés Felipe Mercado González", is written over a horizontal dashed line. The signature is fluid and cursive.

DR. ANDRÉS FELIPE MERCADO GONZÁLES

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

El siguiente trabajo está dedicado a Dios, a la Virgencita del Cisne “Mi Churonita” por permitirme tener vida, salud, y poder culminar mi carrera universitaria.

A mis ángeles que desde el cielo me cuidan, protegen, guían y me ayudan a cumplir cada una de mis metas propuestas, porque con solo mirar al cielo saben lo que necesito y están ahí ayudándome siempre.

A mis padres Reimer y Gladys, por brindarme tanto amor, apoyo incondicional, comprensión y educación durante esta larga y hermosa carrera, la medicina.

A mis hermanas Yesenia, Kely y a mi abuelita Margarita gracias por su amor y apoyo incondicional por estar conmigo en las buenas y en las malas, aguantando mi carácter post turno, gracias porque cuando les decía ya no puedo más ellas me decían tú puedes naciste para cosas grandes y recuerda que tienes alguien detrás de ti que está siguiendo tus pasos.

A mi tío Edgar y familia, David y familia por haber formado parte del proceso desde el inicio por el apoyo y amor incondicional sé que sin ustedes el proceso hubiera sido mucho más difícil.

A mis docentes, Dr. Andrés Felipe Mercado Gonzáles, Dr. Esteban Rodrigo Guerrero Cevallos, Dra. Claudia Gabriela Clavijo Rosales, por su apoyo, paciencia y colaboración para poder realizar este trabajo.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios y a la Virgencita del Cisne “Mi Churonita” por sus bendiciones, amor incondicional por ayudarme a salir victoriosa de mis problemas porque con solo pedir un deseo me lo concede, su ayuda, apoyo y bendición fue incondicional en formación como médico, enseñándome a valorar todo lo que tengo.

A mis padres Reimer y Gladys, a mis hermanas Yesenia y Kely, a mi abuelita Margarita, a mis tíos Edgar y familia, David y familia, a mis demás familiares tanto paterna como materna, gracias por ser una familia maravillosa, quienes han creído en mí siempre, dándome ejemplo de superación, humildad y sacrificio, fomentando el deseo de superación y de triunfo en la vida, lo que ha contribuido a la consecución de este logro espero contar siempre con su valioso e incondicional apoyo.

A mis docentes, Dr. Andrés Felipe Mercado Gonzáles, Dr. Esteban Rodrigo Guerrero Cevallos, Dra. Claudia Gabriela Clavijo Rosales, por su apoyo, paciencia y colaboración para poder realizar este trabajo.

RESUMEN

Antecedentes: La fisiopatología de la COVID-19 en el embarazo no está establecida, autores refieren que presenta una fisiopatología similar a la preeclampsia. El virus al ingresar al organismo provoca alteraciones en los niveles de la enzima convertidora de angiotensina 2, provocando una regulación deficiente de la presión y esto resulta en una fisiopatología similar a la preeclampsia.

Objetivo General: Analizar la COVID-19 como factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia

Metodología: Se realizó una búsqueda en las bases de datos Pubmed, ScienceDirect, Scielo, Scopus, que incluyó metaanálisis, artículos de revisión, revisiones sistemáticas, entre el periodo enero de 2020 hasta agosto de 2022, en inglés y español.

Resultados: Se obtuvieron un total de 518 artículos, el número total de artículos incluidos para la revisión fue de 19 que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Los resultados mostraron que la fisiopatología de la COVID-19 en el embarazo no está bien establecida, siendo una fisiopatología similar a la preeclampsia. El rango de mortalidad materna por preeclampsia asociada a COVID-19 oscila entre 2.88% -17.2% a nivel mundial. Los estudios evidencian que la COVID-19 está fuertemente ligada al desarrollo de preeclampsia, potenciando el riesgo en embarazadas con comorbilidades preexistentes y en nulíparas.

Conclusiones: La COVID-19 está relacionada con el desarrollo de preeclampsia, aumento del riesgo de complicaciones, ingreso a cuidados intensivos y mortalidad materna, siendo más frecuente en asiáticas, en embarazadas con comorbilidades preexistentes y nulíparas. La fisiopatología aún no está establecida por información deficiente.

Palabras clave: CORONAVIRUS, EMBARAZO, INFECCIONES POR CORONAVIRUS, MORTALIDAD MATERNA, PREECLAMPSIA.

ABSTRACT

Background: COVID-19 pathophysiology in pregnancy remains unknown, but authors have reported that it is similar to pre-eclampsia. When the virus reaches the organism, it causes changes in the Angiotensin-converting enzyme 2 levels, leading to a deficient blood pressure regulation, resulting in a pathophysiology very similar to pre-eclampsia.

General Objective: To analyze COVID-19 as a risk factor for pre-eclampsia development.

Methodology: A search was carried out in databases PubMed, ScienceDirect, SciELO, and Scopus, including meta-analysis, review articles, and systematic reviews, between January 2020 and August 2022, in both English and Spanish.

Results: Five hundred eighteen articles were collected, and 19 papers that met the inclusion and exclusion criteria were included in the review. The results showed that COVID-19 pathophysiology in pregnancy is not well-known, being pathophysiology similar to pre-eclampsia. Maternal mortality from pre-eclampsia associated with COVID-19 varies from 2.88% to 17.2% worldwide. Studies show that COVID-19 is strongly linked to pre-eclampsia development, increasing the risk in pregnant women with pre-existing comorbidities and nulliparous women.

Conclusions: COVID-19 is related to developing pre-eclampsia, increasing the risk of complications, admission to intensive care and maternal mortality, being more frequent in Asians, pregnant women with pre-existing comorbidities, and nulliparous women. The pathophysiology has not yet been established due to the lack of information.

Keywords: CORONAVIRUS, PREGNANCY, CORONAVIRUS INFECTIONS, MATERNAL MORTALITY, PRE-ECLAMPSIA.

ÍNDICE

RESUMEN	V
ABSTRACT	VI
CAPITULO I	1
1.1 INTRODUCCIÓN	1
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.3 JUSTIFICACIÓN	5
CAPITULO II	6
2. MARCO TEÓRICO.....	6
2.1 Introducción	6
2.2 COVID-19 en el embarazo	6
2.3 COVID-19 y Mecanismo de daño vascular en el embarazo	7
2.4 Manifestaciones clínicas	8
Clasificación de las manifestaciones clínicas de la COVID-19 en el embarazo.....	8
2.5 Diagnóstico	9
2.5.4 Exámenes de laboratorio.....	11
Alteraciones más frecuentes de laboratorio en embarazadas con COVID-19	11
2.6 Manejo	12
2.7 Complicaciones.....	13
2.8 Prevención.....	13
2.9 Preeclampsia asociada a COVID-19.....	14
2.9.1 Introducción	14
2.9.2 Epidemiología	15
2.9.3 Fisiopatología común de la preeclampsia y COVID-19	16
2.9.4 Manifestaciones Clínicas de COVID-19 asociado a Preeclampsia.....	19
2.9.5 Diagnóstico	19
Comparación de paraclínicos de mujeres embarazadas positivas para SARS-CoV-2 y mujeres con preeclampsia	20
2.9.6 Diagnostico diferencias de COVID-19 vs Preeclampsia	20
2.9.7 Manejo	21
2.9.8 Nuevos diagnósticos y tratamientos en COVID-19 y preeclampsia	21
2.9.9 Exosomas	21

2.9.10 Tratamiento con Vitamina D.....	22
CAPITULO III	23
3. OBJETIVOS	23
3.1 Objetivo General	23
3.2 Objetivos Específicos.....	23
CAPITULO IV	24
4. MATERIALES Y MÉTODOS	24
4.1 Tipo de estudio.....	24
4.2 Criterios de inclusión y exclusión.....	24
4.2.1 Criterios de inclusión	24
4.2.2 Criterios de exclusión.....	24
4.3. Estrategia de búsqueda.....	24
4.3.1. Búsqueda Bibliográfica.....	24
4.3.2 Selección de estudios	25
Tabla 5. selección de artículos y la extracción de la información sustentada	27
CAPITULO V	29
5. RESULTADOS.....	29
5.1 Fisiopatología de la COVID–19 en mujeres embarazadas	29
5.2 Rango de incidencia de mortalidad materna por preeclampsia asociado a COVID-19	31
5.3 COVID–19 como factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia.....	33
CAPITULO VI	36
6. DISCUSIÓN	36
CAPITULO VII	41
7. CONCLUSINES Y RECOMENDACIONES	41
7.1 Conclusiones	41
7.2 Recomendaciones.....	42
CAPITULO VIII	43
8. BIBLIOGRAFÍA	43

CAPITULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), a finales de 2019, informa que, en la ciudad de Wuhan en China, emergió una neumonía de origen desconocido, este nuevo coronavirus fue reconocido científicamente como Síndrome Respiratorio Agudo, el cual dio lugar a una epidemia en toda China y posterior el 11 de marzo de 2020 fue considerada como pandemia, causando a nivel mundial altas cifras de mortalidad.(1)

La actual pandemia de Novel Coronavirus Infectious Disease 2019 (COVID – 19) producida por una nueva sepa de coronavirus Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2) ha generado a nivel mundial, un problema social de salud afectando la economía. Dicho virus tiene la particularidad de ser muy contagioso y se transmite rápidamente de persona a persona a través de gotas de flugge y por contacto directo con personas infectadas, hasta una distancia de 2 metros.(2) El impacto del nuevo coronavirus ha generado una alta tasa de mortalidad, sin escatimar ningún grupo etario, las embarazadas no se encuentran exentas, debido a que siempre se ha considerado a las embarazadas más susceptibles de enfermar y de comprometer al feto. A lo largo de la historia se ha visto manifestó en los coronavirus previos, al igual que la influenza, los cuales han afectado más gravemente a las embarazadas. (3)

La preeclampsia es una de las principales causas de mortalidad materno fetal, sus cifras han incrementado notablemente en los últimos 3 años esto por una asociación con la COVID-19, ya que los últimos estudios revelan que la infección por SARS- CoV-2 durante el embarazo agrava la enfermedad por COVID-19 y se encuentra asociado con una serie de resultados adversos. (4) No solamente se ha visto una asociación con la preeclampsia y la mortalidad materna, sino también en otros trastornos que afectan el binomio materno fetal como muerte fetal y parto prematuro, esto

en comparación con la ausencia de COVID-19. La forma sintomática de la infección se relaciona con un riesgo incrementado de parto por cesárea y parto prematuro, desarrollo de preeclampsia, diabetes gestacional y bajo peso al nacer, ocasionando un incremento en la tasa de mortalidad materna y neonatal.(5)

Los mecanismos que comparte la COVID-19 y la preeclampsia no están claros, pero las investigaciones recientes demuestran que el SARS-CoV2 puede provocar una disfunción del sistema renina-angiotensina y de vasoconstricción, al unirse a la ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2).(6) Lo característico de la preeclampsia es una disfunción endotelial sistémica, que puede compartir una vía común con la enfermedad de COVID-19, a medida que se reconocen cada vez más los efectos vasculares de la infección por SARS-CoV-2, estudios refieren que las personas con COVID-19 grave que se encuentran cursando un embarazo presentan manifestaciones clínicas similares a la preeclampsia y se distinguen una de la otra por los niveles de biomarcadores como la tirosina quinasa y el factor de crecimiento placentario. (7)

Lo anterior puede llevar a un dilema diagnóstico cuando se atiende a una paciente embarazada con preeclampsia y una embarazada con COVID-19 pues resulta difícil clínicamente diferenciar entre ambas patologías.(8)

Distinguir entre preeclampsia y coronavirus en mujeres embarazadas es determinante en la toma de decisiones, manejo y tratamiento. (9)

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta la actualidad se han reportado más de 157 millones de casos y más de 3.2 millones de fallecidos a nivel mundial por COVID-19, desde su aparición se ha informado un amplio espectro de manifestaciones clínicas en los pacientes infectados.(10) La prevalencia en mujeres embarazadas infectadas de COVID-19 a nivel mundial oscila entre un 5%-17%, similar a la población en general, en algunos países como EE.UU tiene una prevalencia de 16.1%, en Alemania un 0.6%, Italia un 10.1% y en España 6.7%. (11)

La preeclampsia es un trastorno obstétrico que afecta al 2%-10% de las mujeres embarazadas y sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y neonatal. (12)

Algunos estudios han demostrado que la relación de COVID-19 durante el embarazo puede crear un estado proinflamatorio seguido de disfunción endotelial sistémica dando lugar al desarrollo de preeclampsia, esta relación es independientemente de cualquier factor de riesgo y condiciones preexistentes. (13)

La tasa de mortalidad en embarazadas infectadas por COVID-19 a nivel mundial oscila entre 2.88% -17.2%.(14) Las estadísticas de muerte materna en el Ecuador según la Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud Pública (MSP) refiere que la mortalidad por trastornos hipertensivos en el embarazo en el Ecuador, ha presentado una tendencia al alza desde el año 2020 – 2022, existiendo en el 2020, 95 casos de muerte materna de las cuales 53 son por trastornos hipertensivos en el embarazo y 25 corresponden directamente por COVID-19 (15), en el año 2021, 92 casos de muerte materna de los cuales 35 pertenecen a trastornos hipertensivos y 28 por COVID-19 (16) y para el año 2022 hasta la semana epidemiológica 30 existen 61 casos de muerte materna de los cuales 16 conciernen a trastornos hipertensivos y 2 por COVID-19 (17), siendo está considerada como causa de muerte directa (preeclampsia), la misma que predomina

con un 68.85%, presentándose un mayor número de casos en el grupo etario comprendido entre los 20–24 años y 35–39 años, por lo que es de vital importancia reconocer los signos y síntomas para un diagnóstico precoz y adecuado tratamiento. (17)

En base a lo anterior expuesto se ha planteado la siguiente pregunta de investigación, ¿Como afecta la COVID-19 como factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia?

1.3 JUSTIFICACIÓN

La preeclampsia hace referencia a la nueva aparición de hipertensión y disfunción significativa de órganos diana con o sin proteinuria, después de 20 semanas de gestación o postparto en una paciente previamente normotensa. (18) Es fundamental tener en cuenta que el diagnóstico aún se puede hacer en ausencia de proteinuria si la hipertensión de inicio reciente se acompaña de signos o síntomas específicos de disfunción significativa de órganos diana. (19)

En Ecuador la preeclampsia constituye la primera causa de mortalidad materna y perinatal, la misma que ha ido aumentando por la COVID-19.(20)

La COVID – 19 durante el embarazo es causante de múltiples complicaciones y está asociada directamente con el desarrollo de preeclampsia, incrementando así el ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivos (UCI) y por ende la mortalidad materna y perinatal. Las complicaciones durante el embarazo pueden ser evitadas gracias a una detección temprana y las intervenciones adecuadas. (21)

Tanto la COVID-19 como la preeclampsia se han convertido en un problema de salud pública que aqueja a la población obstétrica, ya que la infección por SARS-CoV-2 eleva el riesgo de complicaciones y por ende incrementa la mortalidad materna y neonatal, a pesar de las medidas de vacunación y las medidas de prevención dictaminadas por el MSP, esta pandemia aún continúa, por lo que sigue siendo un problema no resuelto. (22)

Esta revisión tiene como objetivo principal analizar el COVID–19 como factor de riesgo para el desarrollo preeclampsia, pretendiendo establecer un aporte al área de salud y de esa manera reducir la morbi-mortalidad materna, con un diagnóstico temprano y terapéutico adecuado.

CAPITULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Introducción

A finales de diciembre de 2019, la OMS notificó un nuevo coronavirus denominados SARS-CoV-2 en Wuhan, una ciudad central de China, el 11 de marzo del 2020 se declaró como pandemia, hasta la actualidad se han reportado más de 157 millones de casos y más de 3.2 millones de fallecimientos a nivel mundial por lo que ha convertido en un importante problema de salud pública. (23) La infección por COVID-19 provoca una gama de manifestaciones clínicas el 81% de los enfermos hace un cuadro leve, el 14% grave, y el 5% requiere cuidados intensivos, el medio de contagio es contacto con superficies contaminadas y posterior tener contacto con los ojos, nariz, boca o al estar en contacto directo con pacientes infectados, la prueba diagnóstica más utilizada es el RT-PCR (cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa). (24)

2.2 COVID-19 en el embarazo

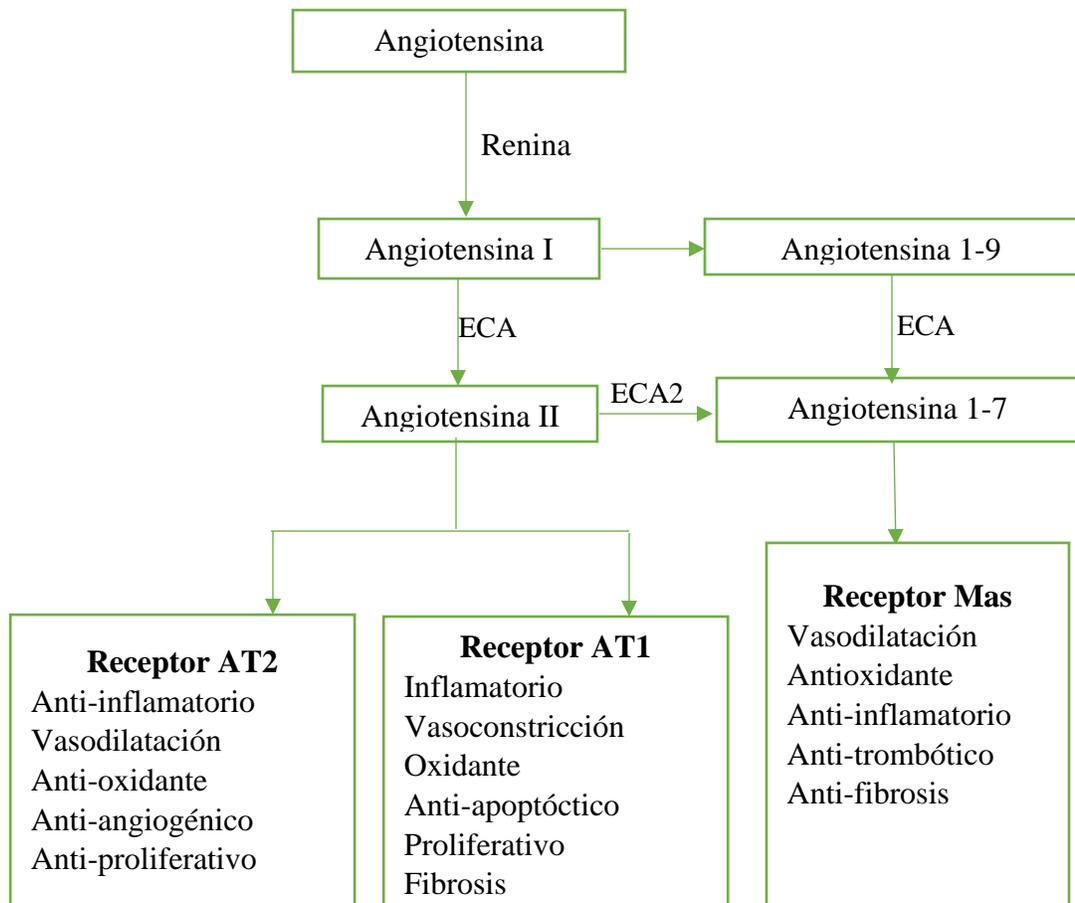
Durante el embarazo la mujer pasa por una serie de cambios fisiológicos que la lleva a tener un estado inmunológico en estado de supresión.(25) las infecciones maternas especialmente virales contribuyen al desarrollo de preeclampsia a través de una invasión trofoblástica subóptica e inducen una respuesta inflamatoria sistemática materna.(26)

Los cambios fisiológicos, inmunológicos en el embarazo podrían afectar potencialmente la susceptibilidad y la gravedad de COVID-19 durante el embarazo, los datos actuales revelan que las embarazadas tiene mayor posibilidad de ser admitidas en una unidad de cuidados intensivos, requerir ventilación mecánica, y tiene mayor mortalidad que las mujeres que no están embarazadas, además que puede ocasionar efectos adversos como preeclampsia, parto prematuro y muerte materna y fetal. (4)

2.3 COVID-19 y Mecanismo de daño vascular en el embarazo

La ACE2 juega un papel indispensable en la conversión de angiotensina Ang-1 Ang-9 y Ang II en Ang-1 Ang-7 (actividades vasodilatadoras, antitrombóticas y antiinflamatorias), el perfil hormonal del embarazo normal se caracteriza por un aumento temprano de cada componente que forma parte del SRAA (sistema renina-angiotensina-aldosterona), (27) integrando a la ACE2, asimismo la presión baja en embarazadas se conserva a través de un equilibrio entre los niveles elevados de Ang-1 Angi -7 y ser refractario a los efectos presores de Ang II que exhiben la respuesta de vasodilatación sistémica. (28) (*Figura 1*)

Figura 1: Representación esquemática del eje Renina-Angiotensina



Fuente: Infección por ARS-CoV-2 y COVID-19 durante el embarazo revisión multidisciplinaria. (28)

El SARS – CoV-2 va a ingresar a la célula a gracias al ACE2, se encuentra incrementada durante el embarazo normal. Se da una regulación positiva de ACE2 la misma cumple la función de mediar la conversión de angiotensina 1 y angiotensina 7, contribuyendo a presiones bajas, pese a la relación de otros componentes que forman parte del sistema-renina-angiotensina- aldosterona. (29) Como producto de un incremento en la expresión de ACE2, embarazadas pueden presentar mayor riesgo de complicaciones por infección por COVID-19. Ya que, al unirse a la ACE2, la COVID-19 provoca una regulación deficiente lo que ocasiona que los niveles de angiotensina 1 y angiotensina -7, lo que produce una imitación o empeora la inflamación, vasoconstricción y los efectos procoagulopáticos desarrollando una fisiopatología similar a la preeclampsia. (28)

2.4 Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación de la COVID-19 en embarazadas oscila entre 2 a 14 días, con un promedio de 5 a 7 días, las manifestaciones clínicas de la COVID-19 pueden producir la enfermedad leve o asintomática y enfermedad grave o sintomática pudiendo ocasionar múltiples complicaciones. (30) (*tabla 1*).

Dentro de las manifestaciones de la COVID-19 sintomática se encuentra la tos y alza térmica siendo estas las más frecuentes, debido a que la infección tiene formas variadas de presentación.(31) Solo la presencia de fiebre durante el embarazo es motivo para sospechar de SAR-CoV-2, la gravedad de la enfermedad va a depender de los factores de riesgo de la madre y patologías preexistentes. (32)

Tabla 1. Clasificación de las manifestaciones clínicas de la COVID-19 en el embarazo.

Clasificación clínica	Características
Asintomática	Personas positivas para COVID-19 mediante diagnóstico molecular.
Enfermedad leve	Signos y síntomas como fiebre, tos, dolor de garganta, malestar general, cefalea, mialgias, sin disnea o imagen torácica anormal.
Enfermedad moderada	Evidencia de enfermedad de vías respiratorias inferiores por evolución clínica o radiológica y SpO ₂ > 94% aire ambiente.
Enfermedad grave	FR > 30, SpO ₂ <94% en aire ambiente, relación PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mm Hg o infiltrados pulmonares >50%.
Enfermedad Crítica	Insuficiencia respiratoria, shock séptico y disfunción orgánica.

Fuente: NIH. Panel de Pautas de Tratamiento COVID-19 2020 (33)

2.5 Diagnóstico

Se basa principalmente en la clínica de la embarazada con COVID-19, exámenes de laboratorio e imágenes.(34) (*tabla 2*)

2.5.1 Diagnóstico microbiológico:

Pruebas virales: incluye pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN), como la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) y las pruebas de antígenos, se utilizan para el diagnóstico etiológico en embarazadas de la infección por el SARS-CoV-2. (35)

La RT-PCR es la técnica de elección para el diagnóstico de la COVID-19 en embarazadas. (36) la misma que ayuda a la detección desde unos días previos a la aparición de la sintomatología y

máximo hasta el séptimo día.(37) Su sensibilidad oscila en exudado nasofaríngeo entre un 60% a 70% y en el lavado bronco alveolar hasta un 93%.(38) con una especificidad de 37%.(39)

2.5.2 Pruebas de anticuerpos para COVID-19: Es utilizada principalmente para la detección de una infección anterior en embarazadas con COVID-19, la existencia de Ac IgG e IgM es inferior al cuarenta por ciento en la semana uno desde que empezó la infección y en el día 15 se incrementa hasta el 100%. Esta prueba ayuda a identificar en qué momento se produjo la infección.(40) presenta una sensibilidad de 88.6% y especificidad del 90.6%. (41)

2.5.3 Pruebas de imágenes

Radiografía (Rx) de tórax: Se puede realizar Rx de tórax en embarazadas con COVID-19 sintomática, poniendo en práctica estrictamente las medidas de protección para el feto como es el uso del delantal abdominal, para así disminuir la exposición fetal a la radiación.(42) Los hallazgos más frecuentemente observados son consolidaciones periféricas con predominio del lóbulo inferior y las opacidades en vidrio deslustrado, con distribución periférica y en la zona inferior con afectación bilateral. No está recomendada para descartar la infección por la sensibilidad baja que presenta (43) sensibilidad de 69%. (44)

Tomografía Computarizada (TC) de tórax: Es el estándar de oro, esencial para confirmar o descartar neumonía por COVID-19 en embarazadas, ya que evita la exposición a la radiación al feto, su sensibilidad puede variar desde un 84% realizada entre el día cero hasta el día cinco desde que empezó la sintomatología y si se realiza desde el día 6 al día 11 aumenta el 99%.(45)

Ecografía pulmonar (EP): Despertó un gran interés durante la pandemia, por lo que sea propuesto como herramienta para el diagnóstico por COVID-19 en embarazadas, con una fiabilidad

comparable a la tomografía computarizada para reconocer la afectación intersticial pulmonar, que implica menos costos que la tomografía. Su sensibilidad es 90% y su especificidad 95%. (46)

Tabla 2. Pruebas diagnósticas según su sensibilidad.

<i>Método Diagnostico</i>	Sensibilidad
<i>Pruebas virales</i>	“Exudado nasofaríngeo entre 60% hasta 70% y en el lavado bronco alveolar un 93%”
<i>Pruebas de anticuerpos</i>	Sensibilidad de 88.6%
<i>Radiografía (Rx) de tórax</i>	Sensibilidad de Rx de tórax es del 69%
<i>Tomografía Computarizada (TC) de tórax</i>	Sensibilidad del 84%
<i>Ecografía pulmonar (EP)</i>	Sensibilidad es 90%

Fuente: Algoritmo de imágenes para COVID-19: un enfoque práctico. Imágenes clínicas (43)

2.5.4 Exámenes de laboratorio

Los paraclínicos de laboratorio son considerados marcadores de seguimiento, pronóstico y gravedad y no parámetros diagnósticos en la embarazada con COVID-19. (47) (*tabla 3*)

Tabla 3. Alteraciones más frecuentes de laboratorio en embarazadas con COVID-19

Linfocitos	Progresiva Linfopenia, la relación neutrófilo/linfocito:> tres tiene mal pronóstico de una enfermedad severa.
Plaquetas	Se encuentra asociada a la gravedad una trombocitopenia
LDH	Mal pronóstico si se encuentra aumentada.
Proteína C reactiva	Si esta incrementada, refiere una mayor gravedad.

procalcitonina	Relacionada con mal pronóstico y mayor gravedad.
Dímero D	Aumenta progresivamente durante el embarazo normal es indicador de enfermedad grave y predictor de mortalidad.
Ferritina	marcador pronóstico de COVID-19 letal si esta > 500 ng/mL considerado también factor de riesgo de gravedad.
Albumina	Aumenta la mortalidad si se encuentra disminuida.

Fuente: Marcadores de laboratorio e inmunopatogénesis graves de COVID-19 y sepsis(47)

2.6 Manejo

El manejo va a depender de varios factores como las patologías preexistentes de la madre, la gravedad de la COVID-19, las manifestaciones clínicas tanto obstétricas como respiratorias, en el manejo es recomendable que intervengan varios profesionales de la salud para un diagnóstico y tratamiento oportuno.(48)

Se recomienda dentro del tratamiento tener en cuenta lo siguiente:

- Sintomatología leve en embarazada con COVID-19: alimentación adecuada, ingesta abundante de líquidos, tratamiento como acetaminofén para síntomas como fiebre, dolor muscular. Etc.
(49)
- Estudios evidencian que la COVID-19 durante el embarazo ocasiona un estado de hipercoagulabilidad, por lo que se recomienda profilaxis con HBPM (heparina de bajo peso molecular).(50)
- Los Corticoides indicados en embarazadas con manifestaciones clínicas mayor a siete días, que presenten un infiltrado pulmonar bilateral, con requerimiento de oxígeno complementario y alteraciones en exámenes complementarios de laboratorio como PCR > 7 mg/dL, Linfocitos

< 1000 cels/mm³, Ferritina > 400 ng/mL y LDH > 300 U/L, durante diez días o hasta el alta médica. (51)

- El uso de desxametasona en aquellas embarazadas que requieran madurez pulmonar fetal en una dosis de seis miligramos intramuscular cada doce horas un total de cuatro dosis. Posterior administrar metilprednisolona 40 miligramos vía oral dosis única o hidrocortisona 80 miligramos vía venosa cada doce horas. (51)
- Tacilizumab se recomienda administrar en embarazadas con una saturación de oxígeno menor al 92%, en la necesidad oxígeno complementario, o en aquellas embarazadas que presenten una proteína C reactiva con valores mayores a 75mg/dl.(51)

2.7 Complicaciones

Las embarazadas con COVID-19 tienen más probabilidades de ser admitidas en UCI (15%), parto prematuro (9%-39%), sufrimiento fetal (8.8%), aborto espontáneo (2%), muerte fetal (0.7%), mortalidad neonatal (0.7%), desarrollo de preeclampsia (95%), (52) que la población general.

2.8 Prevención

La estrategia principal para controlar la propagación de COVID-19 en embarazadas es evitar el contacto cercano con una persona infectada, el distanciamiento social, lavado de manos frecuente, uso correcto de mascarilla, el tamizaje de poblaciones de alto riesgo.(53) Las mujeres embarazadas también deben realizar los cambios de estilo de vida para reducir el riesgo de transmisión. (54)

Hay otros programas de prevención como la vacunación y la profilaxis antes y después de la exposición, sin embargo, la eficacia de la profilaxis antes y después de la exposición aún no se ha probado. (55)

Según el CDC (Centros para el control y la prevención de enfermedades) especifica que cualquiera de las vacunas actualmente autorizadas como Pfizer-BioNtech, Johnson & Johnson, puede administrarse a mujeres embarazadas o lactantes, sin preferencia de tipo de vacuna. La guía del ACOG (El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos) refiere que la vacunación contra la COVID-19 en el embarazo y lactancia es segura y eficaz y recomienda colocarse en cualquier momento durante el embarazo, de igual forma aplica para la dosis de refuerzo. (56)

2.9 Preeclampsia asociada a COVID-19

2.9.1 Introducción

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo que afecta al 2%-10% de las mujeres embarazadas y es una de las principales causas de morbilidad materna y fetal, se caracteriza por hipertensión de nueva aparición después de las 20 semanas de gestación, con o sin proteinuria > 300 mg/24 horas de recolección de orina, la causa real de la preeclampsia sigue siendo desconocida y la única acción curativa es la extracción de la placenta. Los factores de riesgo para la preeclampsia incluyen la primigesta, el peso antes del embarazo, la edad (menores de 16 años o mayores de 40 años), los antecedentes familiares y previos de preeclampsia y los hábitos higiénico-dietéticos durante en el embarazo.(57)

Se ha observado un aumento en la tasa de partos prematuros, embolia pulmonar y cesáreas en mujeres embarazadas con COVID-19. (58) Estudios muestran una mayor incidencia de preeclampsia en mujeres embarazadas con COVID-19 es de 8.1%, especialmente en mujeres nulíparas; la asociación es independiente de las condiciones preexistentes y otros factores de riesgo como obesidad, diabetes y la hipertensión. (59)

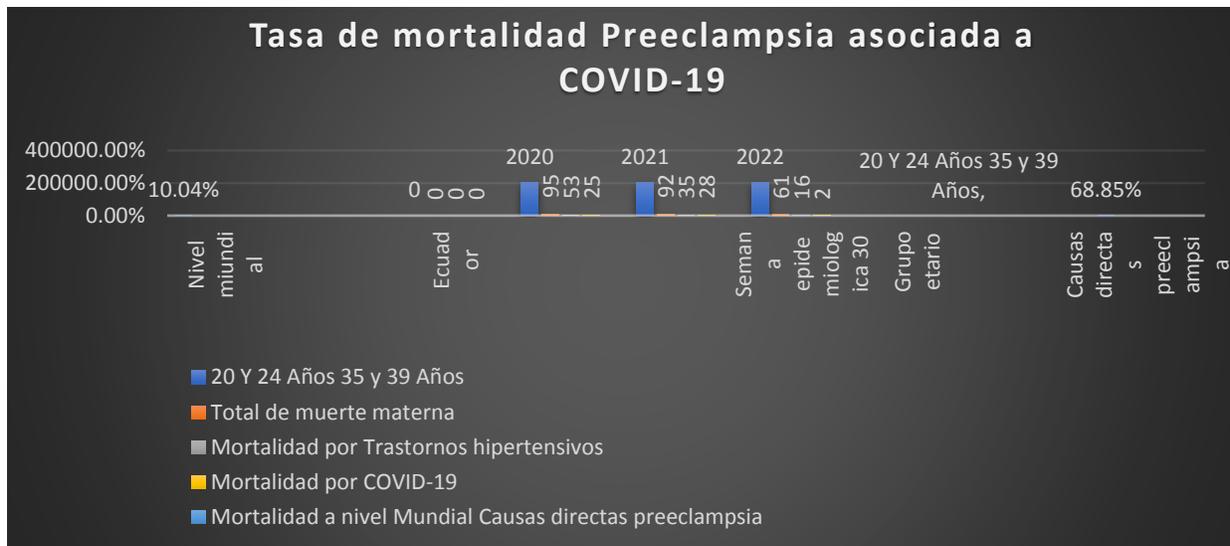
Las principales similitudes entre las mujeres embarazadas infectadas con SARS-CoV2 y las mujeres con preeclampsia son el aumento de las citocinas proinflamatorias y la ferritina sérica y la trombocitopenia. (60)

Un estudio reciente revela un riesgo dos veces mayor de desarrollar trastornos hipertensivos del embarazo en pacientes que manifiesten COVID-19, esto se considera una consecuencia de la modulación de la expresión de ACE2 placentaria mediada por COVID-19.(61)

2.9.2 Epidemiología

La tasa de mortalidad en embarazadas infectadas por COVID-19 que se ha evidenciado a nivel mundial oscila entre 2.88% -17.2% (14) Las estadísticas de muerte materna en el Ecuador según la Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica del MSP refiere que la mortalidad por trastornos hipertensivos en el embarazo en el Ecuador, ha presentado una tendencia al alza desde el año 2020 – 2022, existiendo en el 2020, 95 casos de muerte materna de las cuales 53 son por trastornos hipertensivos en el embarazo y 25 corresponden a COVID-19 (15), en el año 2021, 92 casos de muerte materna de los cuales 35 pertenecen a trastornos hipertensivos y 28 por COVID-19 (16) y para el año 2022 hasta la semana epidemiológica 30 existen 61 casos de muerte materna de los cuales 16 conciernen a trastornos hipertensivos y 2 por COVID-19 (17), siendo esta considerada como causa de muerte directa (preeclampsia), la misma que predomina con un 68.85%, presentándose un mayor número de casos en el grupo etario comprendido entre los 20 – 24 años y 35 – 39 años. (17) (*figura 2*)

Figura 2. Tasa de mortalidad Preeclampsia asociada a COVID-19



Fuente: Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica del MSP refiere que la mortalidad por trastornos hipertensivos en el embarazo en el Ecuador.(17)

2.9.3 Fisiopatología común de la preeclampsia y COVID-19

El daño endotelial puede ser responsable de la disfunción multiorgánica tanto en la preeclampsia como en la COVID-19, así como de un mayor riesgo de edema pulmonar y tromboembolismo venoso. (62) Un estado hipercoagulable aumentado caracteriza a las mujeres con preeclampsia en comparación con los embarazos normales, mostrando un incremento en los niveles de factor VIII, vWF (factor de von willebrand), complejo trombina-antitrombina, dímero D, fibrina soluble y MT (trombomodulina). Al mismo tiempo el sistema fibrinolítico también juega un papel importante en la preeclampsia, considerando el aumento significativo del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) en plasma, de igual forma la COVID-19 también está relacionado con una coagulopatía trombogénica con una amplia gama de manifestaciones. Los pacientes con COVID-19 comúnmente manifiestan trombocitopenia leve y niveles de dímero D, de acuerdo con la gravedad de la enfermedad, mientras que otras medidas de coagulación son más variables. (63)

Otra característica compartida entre los pacientes con preeclampsia y COVID-19 está simbolizada por un microambiente inflamatorio general, caracterizado por un aumento en los niveles séricos y placentarios de citocinas proinflamatorias y una disminución de las antiinflamatorias. (64) En el contexto del daño endotelial, se han propuesto tres actores comunes en la preeclampsia y los mecanismos fisiopatológicos graves de la COVID-19: NETosis, anticuerpos antifosfolípidos (aPLA) y α -1-antitripsina. Sin embargo, sólo los dos primeros aspectos se refieren a un compromiso de C (sistema complementario). (65)

Existe un caso abrumador para la participación de las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) en la inmunotrombosis a través de varios mecanismos: a. los NET se unen al vWF (factor de von willebrand) y reclutan plaquetas; b. los NET pueden desencadenar la activación plaquetaria; c. la unión de NET a TF (factor tisular) provoca activación de la vía extrínseca y la generación de trombina; d. la escisión inducida por elastasa de neutrófilos y otras serinas proteasas de neutrófilos inactivan los anticoagulantes, incluidos el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) y TM (trombomodulina); e. los NET pueden apoyar directamente la activación de FXII mediada por polifosfatos derivados de plaquetas.(66) curiosamente también se ha informado que los TNE contribuyen a la patogenia de la preeclampsia generalmente asociados con vasculitis materna, hemorragia en la interfaz materno-fetal y necrosis laminar decidual y daño endotelial e inmunotrombosis relacionados con COVID-19 a través de interacciones plaquetas-neutrófilos.(67)

La formación de NET debido a la infección por SARS-CoV-2 contiene C3, factor B y owndina, lo que desencadena y estabiliza la convertasa de la vía alternativa. Un estado inmunitario hiperinflamatorio en respuesta a la activación anormal de neutrófilos y la formación de NET, junto con una activación excesiva o desregulada de C, contribuye a las manifestaciones clínicas

documentadas observadas en casos graves de COVID-19. Además, los NET indican una producción excesiva de trombina y la posterior generación de C3a y C5a, por lo tanto, un ciclo de alimentación hacia adelante que comienza con la activación de C puede continuar con NETosis, en consecuencia, una mayor producción de trombina, una mayor estimulación C y una mayor formación de NET. (68)

Otro vínculo entre la preeclampsia y la COVID-19 es la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPLA), ya que se han señalado como un significativo factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia, especialmente durante la preeclampsia que inicia de manera temprana, los niveles elevados de aPLA (anticuerpos antifosfolípidos) en casi el 52% de los pacientes COVID-19. (69) En la placenta, los aPLA promueven la activación de plaquetas y células endoteliales induciendo directamente la actividad procoagulante al interactuar con factores de la vía de coagulación. La anti-B-glicosproteína-1, el anticuerpo patógeno primario en el síndrome antifosfolipídico se asocia con una mayor activación de C, amplificando la producción de otros mediadores de la activación de células efectoras, incluidos C3a, C5a y MAC (complejo de ataque a la membrana), con la consiguiente trombosis, hipoxia tisular e inflamación dentro de la placenta. (70)

Curiosamente, varios hallazgos sugieren que la susceptibilidad genética puede estar involucrada en la desregulación de la activación de C que se observa con frecuencia en la progresión a la forma moderada/grave de COVID-19 y en la preeclampsia se han identificado mutaciones deleciones patogénicas en el factor C y genes reguladores, que predisponen a una mayor activación de C, tanto en mujeres embarazadas con síndrome HELLP como en pacientes con COVID-19, en COVID-19 también se observaron diferencias de género en variantes relacionadas con C, siendo las mujeres genéticamente más susceptibles a la desregulación C.(71)

2.9.4 Manifestaciones Clínicas de COVID-19 asociado a Preeclampsia

La preeclampsia abarca una amplia gama de síntomas que incluyen dolor en epigastrio o en la parte superior del abdomen, edema pulmonar, edema periférico, oliguria, manifestaciones neurológicas como dolor de cabeza, alteraciones visuales, hiperreflexia o convulsiones.(72)

La COVID-19 en embarazada los síntomas pueden ser pulmonares y extrapulmonares, a nivel pulmonar (neumonía, fiebre, hipoxia silenciosa, SDRA), Cardiovascular (arritmia, hipertensión), gastrointestinal (vómitos, náuseas, anorexia, dolor abdominal, dolor en el epigastrio), renal (hematuria, proteinuria, lesión renal aguda, necrosis tubular aguda, hiperpotasemia), Neurológico (dolor de cabeza, mareo, convulsiones, hemorragia cerebral, enfermedad cerebrovascular aguda, insomnio, pérdida del gusto, pérdida de olfato), psiquiátrico (ansiedad, depresión, trastorno del sueño), musculoesquelético (dolor de huesos y muscular).(73)

2.9.5 Diagnóstico

Es difícil diagnosticar entre preeclampsia y COVID-19 ya que comparten la misma las mismas manifestaciones clínicas e incluso pruebas de laboratorio que en las dos patologías se encuentran alteradas, por lo que la única prueba diagnóstica es la RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real) tiene una alta sensibilidad y sensibilidad. (8)

(tabla 4)

Tabla 4. Comparación de paraclínicos de mujeres embarazadas positivas para SARS-CoV-2 y mujeres con preeclampsia

Características	SARS-CoV-2 Mujeres Embarazadas positivas	Mujeres preeclámpticas
Citoquinas proinflamatorias	Interleucina (IL)-2, IL-6, IL-7 y factor de necrosis tumoral- α (TNF α)	IL-6, IL-19 Y TNF α
Ferritina sérica	Aumentado	Aumentado
Plaquetas	Trombocitopenia: criterios de definición de citopenia en H-Score.	Trombocitopenia: factor de riesgo independiente
AST, ALT, LDH	Aumentado	Aumentado
Bilirrubina Total	Aumentado	Aumentado

Fuente: COVID-19 y preeclampsia: características superpuestas en el embarazo.(9)

2.9.6 Diagnostico diferencias de COVID-19 vs Preeclampsia

El diagnóstico diferencial de la preeclampsia durante el embarazo de mujeres embarazadas positivas para SARS-CoV-2 se realiza mediante la evaluación del desarrollo vascular placentario a través de VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial), PlGF (factor de crecimiento placentario) y el factor antiangiogénico sFlt-1 (tirosina quinasa-1 similar a fms soluble). La desregulación de este equilibrio también puede ocurrir debido a mediadores inflamatorios, incluidas las citocinas (por ejemplo, IL-1, INF- γ , TNF) y la vía de la cascada del complemento. La relación sFlt-1/PlGF también puede modificarse como resultado de estados infecciosos, pero los niveles no regulados de esos mediadores están relacionados con insuficiencia placentaria,

hipoxia placentaria y transporte deficiente de nutrientes al feto lo que conduce a un mal resultado neonatal. (74)

2.9.7 Manejo

En la actualidad el único tratamiento eficaz para la preeclampsia sigue siendo la terminación del embarazo, sin embargo, varias terapias preventivas son efectivas si se administran temprano en el embarazo (antes de las 16 semanas de gestación): dosis bajas de aspirina y heparina de bajo peso molecular. Por sus efectos antitrombóticos, antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos, la aspirina también fue propuesta en el tratamiento de la COVID-19 en el embarazo, de acuerdo con los efectos anticoagulantes beneficiosos de la heparina observados en embarazadas con COVID-19 que presentaron enfermedad grave, las mujeres embarazadas con COVID-19 grave deben someterse a tromboprolifaxis durante la hospitalización, además, se recomienda el uso de esteroides dexametasona seguida de metilprednisolona. Si está clínicamente indicado, varios estudios han informado sobre la capacidad de la metilprednisolona para inhibir la activación del complemento, particularmente al actuar sobre la amplificación de la vía alternativa. (75)

2.9.8 Nuevos diagnósticos y tratamientos en COVID-19 y preeclampsia

2.9.9 Exosomas

Los exosomas son vesículas extracelulares de tamaño nanométrico que son secretadas por todos los tipos de célula y tienen similitudes estructurales con los virus, son secretados por células infectadas con virus y median en la comunicación entre células infectadas y no infectadas. Además, el contenido de los exosomas induce la inflamación a través de la activación de los receptores de las células, entonces parece que los exosomas están involucrados en la programación del SRAS-CoV-2 y la inducción de inflamación que contribuye a la disfunción orgánica en la COVID-19

grave, además estas vesículas extracelulares están implicadas en la patogenia de complicaciones del embarazo como la preeclampsia. Debido a la modulación de la producción y composición de los exosomas por el SARS-CoV-2, pueden usarse para el diagnóstico de COVID-19 y también podrían tener beneficios terapéuticos en la COVID-19.(76)

Los contenidos exosómicos pueden liberarse a la circulación, este diverso contenido puede actuar como biomarcadores de diagnóstico potenciales. Los exosomas se pueden usar en la detección temprana de complicaciones del embarazo, incluida la preeclampsia. En la preeclampsia, los exosomas contienen mi ARN, ADN y proteínas específicos que secretan los trofoblastos y podrían ayudar en la predicción del inicio de la preeclampsia mucho antes que los marcadores de proteínas en la sangre. Además los exosomas diseñados se pueden usar como diferentes tipos de terapias antivirales, incluido el tratamiento con COVID-19.(77)

2.9.10 Tratamiento con Vitamina D

Investigaciones recientes mostraron que la administración de vitamina D, ayuda incrementando los niveles de ACE2, disminuye la ACE y reduce la relación ACE1/ACE2 y proporciona un efecto renoprotector, la suplementación con vitamina D previene la lesión pulmonar aguda al aumentar la expresión del nivel de ACE2 y cumple una función inhibidora a nivel de renina, ACE y Ang II, ayuda a prevenir principalmente el desarrollo de preeclampsia y proteger la salud de la madre y del feto al aumentar el nivel de ACE2 en mujeres embarazadas infectadas con COVID-19.(78)

CAPITULO III

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Analizar la COVID-19 como factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia

3.2 Objetivos Específicos

- Identificar la fisiopatología de la COVID-19 en mujeres embarazadas
- Establecer el rango de incidencia de mortalidad materna por preeclampsia asociado a COVID-19
- Determinar la COVID-19 como factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia

CAPITULO IV

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Tipo de estudio

La presente investigación es una revisión bibliográfica.

4.2 Criterios de inclusión y exclusión

4.2.1 Criterios de inclusión

- Artículos científicos publicados de los 3 últimos años (2020-2022).
- Artículos científicos en idioma inglés y español.
- Tipos de artículos revisión, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, metaanálisis.

4.2.2 Criterios de exclusión

- Artículos incompletos
- Artículos repetidos o duplicados
- Artículo que no tengan libre acceso
- Artículos que no tengan relación con el tema

4.3. Estrategia de búsqueda

4.3.1. Búsqueda Bibliográfica

La búsqueda se realizará analizando artículos científicos indexados en base de datos Pubmed, ScienceDirect, Scielo, Scopus.

La información recolectada se centrará en abordar artículos publicados en el periodo enero 2020 - agosto 2022, en inglés y español, para ello se incluirá artículos de revisión, revisiones sistemáticas,

ensayos clínicos, metaanálisis que tienen relación con COVID-19 como factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia. La modalidad de búsqueda para la bibliografía se realizó de acuerdo a la terminología en inglés Medical Subject Headings (MeSH) (Coronavirus, Pregnancy, Coronavirus Infections, Maternal Mortality, Preeclampsia.) y en español se empleó Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) (Coronavirus, Embarazo, Infecciones por Coronavirus, Mortalidad materna, Preeclampsia) y los operadores booleanos AND, NOT, OR.

4.3.2 Selección de estudios

Se analizó y seleccionó los diferentes estudios, los cuales cumplieron las características de los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente, el método de selección de estudios se visualiza mediante el diagrama de flujo (*Figura 3*) el mismo que detalla la exclusión de estudios en la identificación, cribado, elegibilidad y selección de estudios científicos.

De inicio se identificaron un total de 518 artículos con relación al tema COVID-19 como factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia, compilando en las bases de datos PubMed 262, ScienceDirect 39, Scielo 3 y Scopus 214, después del proceso de selección de artículos, el número total de artículos incluidos para la revisión fueron de 19, que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Para la selección de artículos y la extracción de la información sustentada, se realizaron tablas simples con la base de datos final, en donde se tomó de los artículos para su realización el autor, año de publicación, lugar de realización del estudio, diseño de estudio, muestra, resultados, análisis estadístico. (*tabla 5*)

Figura 3: Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica.

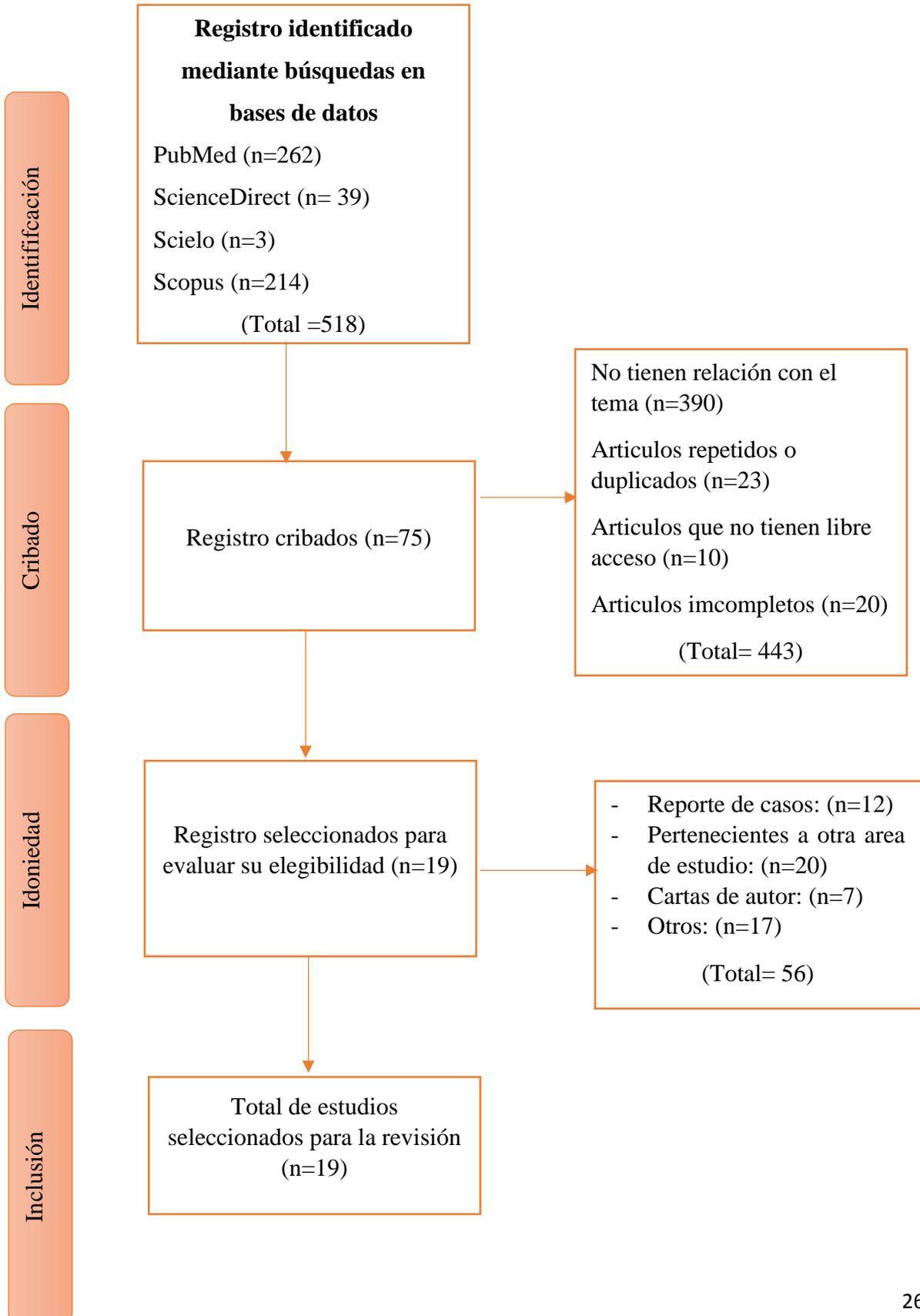


Tabla 5. selección de artículos y la extracción de la información sustentada

N	Autor	Año	Lugar	Diseño	Variable	Muestra	Resultados
1.	Narang et al. (28)	2020	Minesota	Revisión multidisciplinaria	Fisiopatología	No aplica	El SARS-CoV-2 ocasiona una fisiopatología similar a la preeclampsia
2.	Marwah et al. (72)	2022	India	Estudio descriptivo	Fisiopatología	No aplica	
3.	Todros et al. (79)	2020	Italia	Artículo de revisión	Fisiopatología	No aplica	
4.	Abbas et al. (80)	2020	Egipto	Artículo de revisión	Fisiopatología	No aplica	
5.	Marín et al. (81)	2022	Venezuela	Artículo de revisión	Fisiopatología	No aplica	
6.	Futterman et al. (9)	2022	Nueva York	Artículo de revisión	Fisiopatología	No aplica	
7.	Coronado et al. (31)	2021	Europa	Artículo de revisión	Fisiopatología	No aplica	
8.	Farahani et al. (82)	2021	Irán	Artículo de revisión	Fisiopatología	No aplica	
9.	Verde et al. (83)	2021	Italia	Revisión sistemática y metaanálisis	Mortalidad Materna	154	Incidencia % 2 - 12.93
10.	Epelboin et al. (84)	2021	Francia	Estudio de cohorte retrospectivo	Mortalidad Materna	874	4.8
11.	Bezhenar et al.(85)	2021	Rusia San Petersburgo	Artículo de revisión	Mortalidad Materna	Nivel San Petersburgo	0
12.	Baranovskaya et al.(86)	2022	Nivel mundial	Artículo de revisión	Mortalidad Materna	Nivel mundial	3399 por 100.000 nacidos vivos
13.	Gajbhiye et al. (87)	2021	Maharashtra, India	Estudio de cohorte	Mortalidad Materna	4203	0.8
14.	Villar et al. (14)	2021	Argentina, Brasil, Egipto, Francia, Ghana, India, Indonesia, Italia,	Estudio de cohorte multinacional	Mortalidad Materna	706	2.88-17.2

			Japón, México, Nigeria, Macedonia del Norte, Pakistán, Rusia, España, Suiza, Reino Unido y EE.UU.						
15.	Wei Shun et al. (5)	2021	Nivel mundial	Revisión sistemática y metanálisis	Factor de riesgo	42 estudios con 438.548	OR 1.33	IC 95% 1.03- 1.73.	Valo r P <0.0 5
16.	Conde et al. (88)	2022	Nivel mundial	Revisión sistémica y metanálisis	Factor de riesgo	28 estudios con 15.524	1.58	1.39- 1.80	<0.0 01
17.	Papageorghiou et al. (13)	2021	Nivel mundial	Estudio observacional, longitudinal, prospectivo	Factor de riesgo	43 instituciones en 18 países 725	1.77	1.25- 2.52	<0.0 01
18.	Di Mascio et al. (89)	2020	Nivel mundial	Revisión sistemática y metanálisis	Factor de riesgo	19 estudios 41	16.2	4.2- 34.1	<0.0 01
19.	Tran et al. (90)	2022	Paris	Revisión sistemática	Factor de riesgo	93	3.1	2.2-4	<0.0 5

CAPITULO V

5. RESULTADOS

5.1 Fisiopatología de la COVID-19 en mujeres embarazadas

La información con respecto a la fisiopatología de la COVID-19 en mujeres embarazadas sigue siendo escasa, a pesar de ello se han identificado 8 artículos donde los autores describen la existencia de un daño vascular ocasionado por COVID-19 durante el embarazo lo que genera una fisiopatología similar a la preeclampsia.

En los artículos seleccionados todos los autores coinciden que el receptor de la ACE2, en el embarazo normal se encuentra incrementada y expresada en grandes tejidos extrapulmonares como la placenta y el endotelio vascular cerebral. El SARS – CoV-2 va a ingresar a la célula a gracias al ACE2, se encuentra incrementada durante el embarazo normal. Se da una regulación positiva de ACE2 la misma cumple la función de mediar la conversión de angiotensina 1 y angiotensina 7, contribuyendo a presiones bajas, pese a la relación de otros componentes que forman parte del sistema-renina-angiotensina- aldosterona. Como producto de un incremento en la expresión de ACE2, embarazadas pueden presentar mayor riesgo de complicaciones por infección por COVID-19. Ya que, al unirse a la ACE2, la COVID-19 provoca una regulación deficiente lo que ocasiona que los niveles de angiotensina 1 y angiotensina -7, lo que produce una imitación o empeora la inflamación, vasoconstricción y los efectos procoagulopáticos desarrollando una fisiopatología similar a la preeclampsia. (9,28,72,80–82,91,92) (*tabla 6*)

Tabla 6. Fisiopatología de la COVID-19 en mujeres embarazadas

N	Autor	Lugar	Año	Tipo de estudio	Muestra	Variable	Resultados
1.	Futterman et al. (9)	Nueva York	2022	Artículo de revisión	No aplica	Fisiopatología	La COVID-19 en la embarazada genera una fisiopatología similar a la preeclampsia
2.	Narang et al. (28)	Minesota	2020	Revisión multidisciplinaria	No aplica	Fisiopatología	
3.	Coronado et al. (31)	Europa	2021	Artículo de revisión	No aplica	Fisiopatología	
4.	Marwah et al. (72)	India	2022	Estudio descriptivo	No aplica	Fisiopatología	
5.	Todros et al. (79)	Italia	2020	Artículo de revisión	No aplica	Fisiopatología	
6.	Abbas et al. (80)	Egipto	2020	Artículo de revisión	No aplica	Fisiopatología	
7.	Marín et al. (81)	Venezuela	2022	Artículo de revisión	No aplica	Fisiopatología	
8.	Farahani et al. (82)	Irán	2021	Artículo de revisión	No aplica	Fisiopatología	

5.2 Rango de incidencia de mortalidad materna por preeclampsia asociado a COVID-19

Se identificaron seis artículos, que contaban con información sobre el rango de incidencia de mortalidad por preeclampsia asociada a COVID-19.

La tasa de mortalidad en embarazadas infectadas por COVID-19 que se ha evidenciado a nivel mundial oscila entre 2.88% -17.2%.(14) En ciertas regiones geográficas a nivel mundial se evidenció que la muerte materna por COVID-19 alcanzó valores extremadamente altos que se extendieron a 3399 por cada 100.000 nacidos vivos.(86)

Un estudio realizado en el 2021, en 43 instituciones de 18 países (Argentina, Brasil, Egipto, Francia, Ghana, India, Indonesia, Italia, Japón, México, Nigeria, Macedonia del Norte, Pakistán, Rusia, España, Suiza, Reino Unido y EE.UU.) de pacientes embarazadas con COVID-19, el riesgo de mortalidad materna fue de 1.6% es decir 22 veces mayor en mujeres embarazadas sintomáticas. (14)

En Italia, las pacientes embarazadas con comorbilidades preexistentes con diagnóstico de con preeclampsia y COVID-19 ingresaron a UCI presentando un rango de mortalidad de 2%-12.98%.(83) En Francia, las mujeres embarazadas con diagnóstico confirmado de COVID-19 tuvo una mortalidad que varía entre 2.2%- 4.8% .(84) En la India, la mortalidad materna fue de 0.8%, y las comorbilidades preexistentes aumentaron el desarrollo de preeclampsia.(87)

En Rusia, en San Petersburgo, en el año 2021, no hubo casos de muerte materna por preeclampsia asociada a COVID-19 esto debido a la implementación de medidas de prevención durante la pandemia, la atención eficaz y de calidad en pacientes con alto riesgo de complicaciones obstétricas. (85) (*tabla 7*)

Tabla 7. Rango de incidencia de mortalidad materna por preeclampsia asociado a COVID-19

N	Autor	Año	Diseño	Lugar	Muestra	Variable	Incidencia en porcentaje
1.	Verde et al. (83)	2021	Revisión sistemática y metaanálisis	Italia	154	Mortalidad materna	2 - 12.98
2.	Epelboin et al. (84)	2021	Estudio de cohorte retrospectivo	Francia	874	Mortalidad materna	2.2- 4.8
3.	Bezhenar et al. (85)	2021	Artículo de revisión	San Petersburgo	No aplica	Mortalidad materna	0
4.	Baranovskaya et al.(86)	2022	Artículo de revisión	A nivel mundial	No aplica	Mortalidad materna	3399 por 100.000 nacidos vivos
5.	Gajbhiye et al. (87)	2021	Estudio de cohorte	Maharashtra, India	4203	Mortalidad materna	0.8
6.	Villar et al. (14)	2021	Estudio de cohorte multinacional	Argentina, Brasil, Egipto, Francia, Ghana, India, Indonesia, Italia, Japón, México, Nigeria, Macedonia del Norte, Pakistán, Rusia, España, Suiza, Reino Unido y EE.UU.	706	Mortalidad materna	2.88 -17.2 El riesgo de mortalidad 1.6; 22 veces, mayor en sintomáticas

5.3 COVID-19 como factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia

En relación a la COVID-19 como factor de riesgo para el desarrollo de COVID-19 se identificaron cinco artículos en donde los autores coinciden que el SARS-CoV-2 está fuertemente asociado en el desarrollo de preeclampsia.

Una revisión sistémica y metanálisis de 19 estudios, que participaron 49 pacientes hospitalizadas en el año 2020, se demostró una asociación con una tasa más alta de desarrollo preeclampsia en un 16.2% intervalo de confianza (IC) del 95% 4.2-34.1, valor $P < 0.001$.(89)

En una revisión sistémica y metanálisis de estudios observacionales, realizado en el 2021, de 42 estudios con 438.548 pacientes, donde se evidencio que la COVID-19 leve y grave que estuvo fuertemente asociado al desarrollo de preeclampsia con un QR de 1.33 IC del 95% 1.03 a 1.73, valor $P < 0.05$.(5)

En un estudio observacional longitudinal prospectivo, realizado en el año 2021, donde participaron 725 pacientes, se observó que el SARS-CoV-2 está asociada con el desarrollo de preeclampsia con QR 1.77 IC del 95% 1.25-2.52, valor $P < 0.001$ especialmente en mujeres nulíparas QR 1.89 IC del 95% 1.17-3.05, valor $P < 0.001$. (13)

En el año 2022, se realizó un metanálisis de 28 estudios, con 15.524 embarazadas, evidenciándose que la COVID-19 durante el embarazo se relaciona con un aumento significativo en el desarrollo de preeclampsia con un QR 1.58 IC de 95% 1.39-1.80, valor $P < 0.001$. Las embarazadas tanto asintomáticas como las sintomáticas tuvieron un aumento significativo de desarrollar preeclampsia, sin embargo, se evidenció un mayor de riesgo en embarazadas con enfermedad sintomática con QR 2.11 IC 95% 1.59-2.81, valor $P < 0.001$ en relación con la enfermedad asintomática con QR 1.59 IC 95% (1.21-2.10), valor $P < 0.001$.(88)

Esta revisión sistémica realizada en París, en Port Royal Maternity Hospital en el año 2022, con una muestra de 93 pacientes demuestra que la COVID-19 se asocia con mayor riesgo de preeclampsia en nulíparas QR 3.1 IC 95% 2.2 - 4, valor P <0.05. (90) (*tabla 8*)

Tabla 8. COVID–19 como factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia

N	Autor	Año	Lugar	Diseño	Variable	Muestra	Resultados		
1.	Wei Shun et al. (5)	2021	Nivel mundial	Revisión sistemática y metanálisis	Factor de riesgo	42 estudios con 438.548	OR	IC 95%	Valor P
							1.33	1.03-1.73.	<0.05
2.	Conde et al. (88)	2022	Nivel mundial	Revisión sistémica y metanálisis	Factor de riesgo	28 estudios con 15.524	1.58	1.39-1.80	<0.001
3.	Papageorghiou et al. (13)	2021	Nivel mundial	Estudio observacional, longitudinal, prospectivo	Factor de riesgo	43 instituciones en 18 países 725	1.77	1.25-2.52	<0.001
4.	Di Mascio et al. (89)	2020	Nivel mundial	Revisión sistemática y metanálisis	Factor de riesgo	19 estudios 41	16.2	4.2-34.1	<0.001
5.	Tran et al. (90)	2022	Paris	Revisión sistemática	Factor de riesgo	93	3.1	2.2-4	<0.05

CAPITULO VI

6. DISCUSIÓN

La información sobre la fisiopatología de la COVID-19 en el embarazo aún es deficiente, sin embargo, varios autores coinciden que el SARS-CoV-2 durante el embarazo ocasiona un síndrome similar a la preeclampsia, esto se explica ya que en el embarazo normal el receptor de la ACE2 se encuentra incrementada y expresada en grandes tejidos extrapulmonares como la placenta y el endotelio vascular cerebral, la regulación positiva de ACE2 se encarga de mediar la conversión de angiotensina II que se caracteriza por ser vasoconstrictor a angiotensina 1 y angiotensina 7 que cumple la función de vasodilatación y contribuyendo a presentar la presión arterial relativamente disminuidas, a pesar de la positiva regulación de los componentes que forman parte del SARR generando un resultado de una expresión mayor de ACE2, las embarazadas pueden presentar un mayor riesgo de complicaciones por COVID-19, la unión a la ACE2, provocando una baja regulación de la presión arterial, lo que disminuye los niveles de angiotensina 1 y angiotensina 7, lo que a su vez altera la vasoconstricción, la inflamación y los efectos procoagulopáticos que ocurren en la preeclampsia. (9,28,72,80–82,91,92) Un daño endotelial que puede ser responsable de la disfunción multiorgánica tanto en la preeclampsia como en la COVID-19. (62)

El estado hipercoagulable caracteriza a las mujeres con preeclampsia en comparación con los embarazos normales, mostrando un incremento en los niveles de factor VIII, vWF (factor de Von Willebrand), complejo trombina-antitrombina, dímero D, fibrina soluble y MT (trombomodulina). Al mismo tiempo el sistema fibrinolítico también juega un papel importante en la preeclampsia, considerando el aumento significativo del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) en plasma, de igual forma la COVID-19 también está relacionado con una coagulopatía trombogénica con una amplia gama de manifestaciones, las pacientes con COVID-19 comúnmente

manifiestan trombocitopenia leve y niveles de dímero D alterados, de acuerdo con la gravedad de la enfermedad, mientras que otras medidas de coagulación son más variables. (63)

Por lo tanto, las embarazadas con COVID-19 pueden desarrollar manifestaciones clínicas iguales o similares a las que se desarrolla en la preeclampsia, por lo que el diagnóstico se torna difícil ya que incluso las pruebas de laboratorio se encuentran alteradas en las 2 patologías, la única prueba que nos puede llevar al diagnóstico certero es RT-PCR la misma que tiene una alta sensibilidad y sensibilidad. (8).

Jayaram et al. (93) en el 2020, en su estudio realizado en la Unidad de Labor y Parto de la Universidad de Illinois en Chigado, donde participaron 1.418 mujeres embarazadas con más de 20 semanas de gestación de las cuales 75 tuvieron COVID-19, demostró que las embarazadas con COVID-19, se sometían con mayor frecuencia a exámenes de preeclampsia para descartar la misma, debido a la incertidumbre clínica.

Para el diagnóstico diferencial se recomienda realizar la evaluación del desarrollo vascular placentario a través de VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial), PlGF (factor de crecimiento placentario) y el factor antiangiogénico sFlt-1 (tirosina quinasa-1 similar a fms soluble). (74)

La tasa de mortalidad en embarazadas infectadas por COVID-19, que se ha evidenciado a nivel mundial oscila entre 2.88% -17.2%. (14) Baranovskaya et al. (86) 2022, en su estudio refiere que en ciertas regiones geográficas la muerte materna por COVID-19 produjo la muerte de alrededor de 3399 por cada 100.000 nacidos vivos.

Villar et al. (14) en su estudio de cohorte multidimensional realizado en el 2021 en 43 instituciones de 18 países (Argentina, Brasil, Egipto, Francia, Ghana, India, Indonesia, Italia, Japón, México, Nigeria, Macedonia del Norte, Pakistán, Rusia, España, Suiza, Reino Unido y EE.UU.) el riesgo de mortalidad materna en pacientes embarazadas con COVID-19 sintomáticas fue de 1.6% es decir 22 veces mayor que en mujeres embarazadas asintomáticas con COVID-19, esto debido a la falta de disponibilidad de camas en los servicios de UCI, mientras que las embarazadas asintomáticas tuvieron resultados casi similares a las embarazadas sin SAR-CoV-2, excepto por la preeclampsia que presentaron.

Varios autores coinciden que las comorbilidades preexistentes en embarazadas infectadas por SARS-CoV-2, incrementan el riesgo de ingresar a los servicios de UCI y mortalidad materna, en Italia con un 2%-12.98%, Francia 2.2%-4.8%, Maharashtra 0.8% respectivamente. (83, 84,87)

Calvert et al. (94) 2021, en su revisión sistémica, analizó 5 estudios de México, Perú, Uganda, Sudáfrica y Kenia, encontrando que los niveles de mortalidad materna era más representativo en Kenia con 8.5% y en Uganda con 61.5%.

Contrariamente a lo sucedido a nivel mundial, en Rusia, San Petersburgo, en el año 2021, no hubo casos de muerte materna por preeclampsia asociada a COVID-19 esto debido a la implementación de medidas de prevención durante la pandemia y la atención eficaz y de calidad en pacientes con alto riesgo de complicaciones obstétricas. (85)

En el Ecuador, según la Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica del MSP, plasmada en Gaceta Epidemiológica, refiere en el 2020, existió, 95 casos de muerte materna de las cuales 53 son por trastornos hipertensivos en el embarazo, 25 corresponden a COVID-19 y 17 otras causas, en el 2021, 92 casos de muerte materna de los cuales 35 pertenecen a trastornos hipertensivos, 28

por COVID-19 y 29 otras causas y para el 2022 hasta la semana epidemiológica 30 existen 61 casos de muerte materna de los cuales 16 conciernen a trastornos hipertensivos, 2 por COVID-19 y 45 otras causas. Ostentándose un mayor número de casos en el grupo etario comprendido entre los 20 – 24 años y 35 – 39 años. Lo que figura que, en el 2020, la mortalidad materna fue de 26.3%, en el 2021, del 30.4% y el 2022, del 3.2%, evidenciándose un incremento de mortalidad materna desde el año 2020 al 2021, una hipótesis sería debido a la falta de conocimiento sobre medidas de prevención, falta de información para manejo adecuado, servicios de UCI saturados. Para el 2022, existe una disminución considerable, esto debido a que la presente revisión bibliográfica se ha tomado solo hasta la semana epidemiológica número 30 y por las medidas de prevención implementadas como vacunas, disminución de ocupación de camas en UCI, información sobre manejo oportuno y adecuado.(15–17)

En relación a la COVID-19 como factor de riesgo para desarrollo de preeclampsia, podemos destacar que varios autores coinciden que la COVID-19 en el embarazo está estrechamente relacionado con un aumento significativo en el desarrollo de preeclampsia. Los valores varían de acuerdo a los autores y estudios analizados 1.21% ($p < 0.05$); 1.33% ($P < 0.05$); 1.58% ($P < 0.001$); 1.77 % ($P < 0.001$); 16.2% ($P < 0.001$). respectivamente.(5,13,88,89,95)

Zarchi et al.(97) 2021, en su estudio realizado reveló que la prevalencia de preeclampsia en mujeres embarazadas con COVID-19 fue el 8.2%, siendo más predominante en mujeres asiáticas que en otras etnias.

Las embarazadas sintomáticas como asintomáticas presentaron riesgo para desarrollar preeclampsia, sin embargo, se evidenció que las embarazadas sintomáticas presentaron mayor

riesgo para el desarrollo de preeclampsia con un 2.11% ($P < 0.001$), en relación con las embarazadas con enfermedad asintomática con un 1.59% ($P < 0.001$). (88)

Autores mencionan que la preeclampsia asociada a COVID-19 se desarrolla mayoritariamente en nulíparas, con valores que oscilan entre 1.89% ($P < 0.001$) a 3.1% ($P < 0.05$). Dicha asociación es independiente de cualquier factor de riesgo y condiciones preexistentes. (13,90). Discrepando con Guida et al.(95) que afirma que las comorbilidades preexistentes si incrementan el riesgo de desarrollo de preeclampsia en embarazadas con COVID-19 en un 10%.

La COVID-19 puede potenciar el desarrollo de preeclampsia leve o grave así lo mencionan autores que realizaron trabajos de campo en Perú, Mejía et al.(98) en el 2020, en el Centro de Salud Pitipo, con 55 mujeres embarazadas con COVID-19, reportó que el 1.8% desarrollo preeclampsia leve. en comparación con otro estudio realizado por Pisfil et al.(99) en el 2020, en 104 embarazadas en el Hospital Víctor Ramos Guardia de Huaraz, donde un 5.8% de las embarazadas presentaron preeclampsia severa por COVID-19.

En relación a lo anteriormente mencionado sobre la COVID-19 como factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia los artículos analizados de varios estudios realizados a nivel mundial, no concuerda con un estudio realizado en Brasil en el 2022, el mismo que describe que la COVID-19 en el embarazo no aumenta el riesgo de desarrollar preeclampsia ya que se encuentra asociado solo a la forma grave de la enfermedad y únicamente comparte una fisiopatología similar. (100)

CAPITULO VII

7. CONCLUSINES Y RECOMENDACIONES

7.1 Conclusiones

- La COVID-19 en el embarazo origina una fisiopatología similar a la preeclampsia, volviéndose difícil el diagnóstico debido a que presenta manifestaciones clínicas iguales o similares y con alteración de las pruebas de laboratorio en las dos patologías, por lo que es muy importante a toda que paciente que presente clínica realizar una RT-PCR, y, solicitar perfil de preeclampsia añadiendo también VEGF, PIGF y el factor antiangiogénico sFlt-1, para así brindar un diagnóstico y tratamiento oportuno, evitando complicaciones, ingreso a los servicios de UCI y la mortalidad materna.
- El rango de mortalidad materna de preeclampsia asociado a COVID-19 oscila a nivel mundial entre 2.88% -17.2%. y entre países, se ha evidenciado un aumento de mortalidad materna entre el año 2020 al 2021, esto debido a un sin número de factores como la falta de información sobre el manejo, saturación de los servicios de UCI, a diferencia del año 2022 existe una disminución gracias a las medidas de prevención impuestas como las vacunas y la mayor información sobre el manejo y medidas de prevención.
- Se ha evidenciado que la COVID-19 durante el embarazo es un factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia presentándose mayoritariamente en embarazadas de etnia asiática con comorbilidades preexistentes y en nulíparas.

7.2 Recomendaciones

Se detalla a continuación las siguientes recomendaciones:

- Elaborar protocolos para el manejo de pacientes embarazadas con COVID-19.
- Que las embarazadas reciban el esquema completo de vacunación para COVID-19, ya que la vacuna durante el embarazo y lactancia es segura y eficaz y se recomienda colocarse en cualquier momento durante el embarazo, de igual forma aplica para dosis de refuerzo
- Que las medidas de prevención como lavado de manos, distanciamiento social, uso de mascarilla en lugares públicos, se siga cumpliendo por las embarazadas.
- Realizar pruebas de preeclampsia a toda embarazada con COVID-19 para descartar la misma.
- Las pacientes que tenga alto riesgo obstétrico y tengan COVID.19 reciban atención médica en casa de salud de mayor complejidad.
- Realizar estudios de campo en nuestro país, sobre el tema ya que la información es muy deficiente, y así podremos conocer la realidad de estas patologías en nuestro medio.
- Que tanto los médicos generales de atención primaria como especialistas conozcan sobre el tema para brindar una atención de calidad, actuando de manera adecuada y precoz en el tratamiento e indirectamente disminuir la mortalidad y morbilidad materna.

CAPITULO VIII

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Jenny Mendoza Vilcahuaman¹ . Charlene Roxana Quito Espinoza², Iveth Luizana Quinto Tacza², Rossibel Juana Muñoz De La Torre¹, Melva Iparraguirre Meza³. Vista de Gestantes positivas al Covid-19: un estudio de caracterización [Internet]. [cited 2022 Sep 14]. Available from: <https://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus/article/view/2832/2787>
2. Maguiña Vargas C, Gastelo Acosta R, Tequen Bernilla A. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. *Rev Medica Hered.* 2020 Jul 31;31(2):125–31.
3. Guajardo U, Figueroa H, Soldati A, Baltar J, Rivera C, Oyarzún E, et al. COVID-19 grave y embarazo. A propósito de dos casos alrededor de la viabilidad fetal. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2021 Jun;86(3):309–16.
4. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2):177–86.
5. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J.* 2021 Apr 19;193(16):E540–8.
6. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. *Circ Res.* 2020 May 8;126(10):10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.

7. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *Bjog*. 2020 Oct;127(11):1374–80.
8. de Souza Silva GA, da Silva SP, da Costa MAS, da Silva AR, de Vasconcelos Alves RR, Ângelo Mendes Tenório F das C, et al. SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 infections in pregnancy and fetal development. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020 Dec;49(10):101846.
9. Futterman I, Toaff M, Navi L, Clare CA. COVID-19 and HELLP: Overlapping Clinical Pictures in Two Gravid Patients. *AJP Rep*. 2020 Apr;10(2):e179–82.
10. Dap M, Morel O. Proteinuria in Covid-19 pregnant women: Preeclampsia or severe infection? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Sep;252:612.
11. Barja-Ore J, Valverde-Espinoza N, Campomanes-Pelaez E, Rodríguez NA, Garavito ES, Ramos JS, et al. Características epidemiológicas y complicaciones obstétricas en gestantes con diagnóstico de COVID-19 en un hospital público. :15.
12. Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020 Oct;25(5):101123.
13. Papageorgiou AT, Deruelle P, Gunier RB, Rauch S, García-May PK, Mhatre M, et al. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Sep;225(3):289.e1-289.e17.

14. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection. *JAMA Pediatr.* 2021 Aug;175(8):1–10.
15. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Subsecretaria Nacional de vigilancia de la salud Publica Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica Gaceta Epidemiológica de Muerte Materna se 1 a se 30 Ecuador 2020. 2020 [Internet]. Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2021/01/Gaceta-SE-53-MM.pdf>
16. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Subsecretaria Nacional de vigilancia de la salud Publica Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica Gaceta Epidemiológica de Muerte Materna se 1 a se 30 Ecuador 2021. 2021 [Internet]. Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2022/01/Gaceta-MM-SE-51.pdf>
17. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Subsecretaria Nacional de vigilancia de la salud Publica Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica Gaceta Epidemiológica de Muerte Materna se 1 a se 30 Ecuador 2022. 2022 [Internet]. Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2022/08/GACETA-SE-30-MM.pdf>
18. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Trastornos hipertensivos del embarazo. 2016 [Internet]. 2. Available from: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2017/03/MSP_Trastornos-hipertensivos-del-embarazo-con-portada-3.pdf
19. Tanner MS, Davey MA, Mol BW, Rolnik DL. The evolution of the diagnostic criteria of preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2):S835–43.

20. Enrique Guevara-Ríos. La preeclampsia, problema de salud pública | Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal [Internet]. 2019 [cited 2022 Sep 13]. Available from: <https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/article/view/147>
21. Moraima H, Ana C, Alejandro R, María G, Carlos C, Tatiana D. Consenso de la COVID-19 en el embarazo. 2021. :20.
22. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *The BMJ*. 2020 Jun 8;369:m2107.
23. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med* [Internet]. 2021 Feb [cited 2022 Sep 14];23(2). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jgm.3303>
24. Accinelli RA, Zhang Xu CM, Ju Wang JD, Yachachin-Chávez JM, Cáceres-Pizarro JA, Tafur-Bances KB, et al. COVID-19: la pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2020 Aug 28;37:302–11.
25. Ahmed M. Abbas1Omar A. Ahmed2Asmaa S. Shaltout3. COVID-19 and maternal pre-eclampsia: A synopsis [Internet]. [cited 2022 Sep 15]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/sji.12918>
26. Yan J, Li RQ, Wang HR, Chen HR, Liu YB, Gao Y, et al. Potential influences of COVID-19/ACE2 on female reproductive system [Internet]. *Open Science Framework*; 2020 Mar [cited 2022 Sep 15]. Available from: <https://osf.io/svd74>

27. Brenda Martínez-González,1,2 Natalia Garza-Reséndez,1,2 Nancy Yaneth ContrerasGarza,1,2 Diego González-Oropeza1,2. Combinación de riesgo: COVID-19 y preeclampsia. Serie de casos y revisión bibliográfica. Ginecol Obstet México [Internet]. 89(8). Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2021/gom218f.pdf>
28. Narang K, Enninga EAL, Gunaratne MDSK, Ibiroga ER, Trad ATA, Elrefaei A, et al. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 During Pregnancy: A Multidisciplinary Review. *Mayo Clin Proc.* 2020 Aug;95(8):1750–65.
29. Wali AA, Abd-El-Fatah SM. Prognosis and Outcomes of COVID-19 infection During Pregnancy. In: *Covid-19 Infections and Pregnancy* [Internet]. Elsevier; 2021 [cited 2022 Sep 15];p.14565. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pi/B9780323905954000>
30. Crovetto F, Crispi F, Llurba E, Figueras F, Gómez-Roig MD, Gratacós E. Seroprevalence and presentation of SARS-CoV-2 in pregnancy. *Lancet Lond Engl.* 2020;396(10250):530–1.
31. Allotey J, Fernandez S, Bonet M, Stallings E, Yap M, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Sep 19];370. Available from: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3320>
32. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–October 3, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Nov 6;69(44):1641–7.
33. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2022. :456.

34. Servei de Medicina Maternofetal i Servei de Neonatologia., Servei d'Anestesiologia i Reanimació. Secció d'Anestesiologia ICGON-ICNU., Servei de Malalties Infeccioses. PROTOCOLO: CORONAVIRUS (COVID-19) Y GESTACIÓN. 2021 [Internet]. 32. Available from: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/covid19-embarazo.pdf>
35. Api O, Sen C, Debska M, Saccone G, D'Antonio F, Volpe N, et al. Clinical management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnancy: recommendations of WAPM-World Association of Perinatal Medicine. *J Perinat Med.* 2020 Nov 1;48(9):857–66.
36. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus* : The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group [Internet]. *Microbiology*; 2020 Feb [cited 2022 Sep 19]. Available from: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.07.937862>
37. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020 Mar 19;382(12):1177–9.
38. Dr. Jonel Di Muro, Dra. Sandra Payares, Dr. Gerardo Salamalé, Dr. Juan Andrés Pérez Wulff. consenso avum covid19 en gestantes. 2021. :53.
39. Mamiko Onoda, María José Martínez Chamorro. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LABORATORIO DE COVID-19. 2020. :15.
40. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020 Mar 28;ciaa344.

41. Aguilar Ramírez P, Enriquez Valencia Y, Quiroz Carrillo C, Valencia Ayala E, de León Delgado J, Pareja Cruz A, et al. Pruebas diagnósticas para la COVID-19: la importancia del antes y el después. *Horiz Méd Lima* [Internet]. 2020 Apr [cited 2022 Sep 19];20(2). Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2020000200014&lng=es&nrm=iso&tlng=es
42. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection [Internet]. [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-PositionStatements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>
43. Ghosh S, Deshwal H, Saeedan MB, Khanna VK, Raof S, Mehta AC. Imaging algorithm for COVID-19: A practical approach. *Clin Imaging*. 2021 Apr;72:22–30.
44. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, Leung ST, Chin TWY, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology*. 2020 Mar 27;201160.
45. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology*. 2020 Mar 19;200843.
46. Bosso G, Allegorico E, Pagano A, Porta G, Serra C, Minerva V, et al. Lung ultrasound as diagnostic tool for SARS-CoV-2 infection. *Intern Emerg Med*. 2021;16(2):471–6.
47. Zafer MM, El-Mahallawy HA, Ashour HM. Severe COVID-19 and Sepsis: Immune Pathogenesis and Laboratory Markers. *Microorganisms*. 2021 Jan 12;9(1):159.

48. Liu H, Wang LL, Zhao SJ, Kwak-Kim J, Mor G, Liao AH. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol*. 2020 Jun;139:103122.
49. Dr. Paulino Vigil De Gracia, Dra. Adriana Martinz Restrepo, Dr. Raul Bravo Vásquez, Dr. Alejandro Smith Gallardo, Dr. Roberto Epifanio Malpassi, Dr. Jaime Sánchez Salazar. guías para el manejo de la embarazada con coronavirus (covid-19). 2020 [Internet]. Available from: http://www.sogiba.org.ar/images/SPOG_COVID-19_Editado_Final_con_flujograma.pdf
50. Olaso OP. Manejo de la mujer embarazada y el recién nacido con COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Documento_manejo_embarazo_recien_nacido.pdf
51. Torres JT, Morales RR, Elias FJR, Sosa SE, Torres CRA, Nieto CAH, et al. Protocolo de Iberoamerican Research Network y la Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología para SARS-CoV2 y embarazo: Actualización de la evidencia en: control prenatal, tratamiento, prevención y vacunación. *Vitae Acad Bioméd Digit*. 2020;(82):2.
52. Lokken EM, Huebner EM, Taylor GG, Hendrickson S, Vanderhoeven J, Kachikis A, et al. Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Jul;225(1):77.e1-77.e14.
53. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2020 Sep;508:254–66.

54. Theorell T. COVID-19 and Working Conditions in Health Care. *Psychother Psychosom*. 2020 Apr 16;1–2.
55. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med*. 2020 May 21;382(21):1969–73.
56. Lee SH, Son H, Peck KR. Can post-exposure prophylaxis for COVID-19 be considered as an outbreak response strategy in long-term care hospitals? *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jun;55(6):105988.
57. Opichka MA, Rappelt MW, Gutterman DD, Grobe JL, McIntosh JJ. Vascular Dysfunction in Preeclampsia. *Cells*. 2021 Nov 6;10(11):3055.
58. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Jul;99(7):823–9.
59. Di Mascio D, Buca D, Berghella V, Khalil A, Rizzo G, Odibo A, et al. Counseling in maternal–fetal medicine: SARS-CoV-2 infection in pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 May;57(5):687–97.
60. Ahmed M, Abbas1Omar A, Ahmed2Asmaa S, Shaltout3. COVID-19 y preeclampsia materna: una sinopsis [Internet]. [cited 2022 Sep 14]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/sji.12918>
61. Rosenbloom JI, Raghuraman N, Carter EB, Kelly JC. Coronavirus disease 2019 infection and hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Jun;224(6):623–4.

62. Smadja DM, Mentzer SJ, Fontenay M, Laffan MA, Ackermann M, Helms J, et al. COVID-19 is a systemic vascular hemopathy: insight for mechanistic and clinical aspects. *Angiogenesis*. 2021;24(4):755–88.
63. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2020 Jul;506:145–8.
64. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020 Aug;54:62–75.
65. Leavitt AO, Li Q, Chan ED. Re: Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study: Common pathophysiology of pre-eclampsia and severe COVID-19? *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2021 Feb;128(3):618–9.
66. Jayarangaiah A, Kariyanna PT, Chen X, Jayarangaiah A, Kumar A. COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response. *Clin Appl Thromb*. 2020 Jul 31;26:1076029620943293.
67. Middleton EA, He XY, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood*. 2020 Sep 3;136(10):1169–79.
68. Java A, Apicelli AJ, Liszewski MK, Coler-Reilly A, Atkinson JP, Kim AHJ, et al. The complement system in COVID-19: friend and foe? *JCI Insight*. 5(15):e140711.

69. Zemet R, Dulitzki M, Baum M, Ofer Friedman H, Morag I, Simchen MJ. Early-onset preeclampsia - The impact of antiphospholipid antibodies on disease severity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Aug;263:79–84.
70. Burwick RM, Feinberg BB. Complement activation and regulation in preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S1059–70.
71. Gavriilaki E, Asteris PG, Touloumenidou T, Koravou EE, Koutra M, Papayanni PG, et al. Genetic justification of severe COVID-19 using a rigorous algorithm. *Clin Immunol Orlando Fla.* 2021 May;226:108726.
72. Marwah S, Dabral A, Bhagwati NM, Panwar S, Malik S, Gupta N. Preeclampsia in COVID-19: A Masquerading Errant—An Exploration of Foeto-Maternal Outcome from a Tertiary Care Hospital In India. *J Obstet Gynaecol India.* 2022 Aug;72(Suppl 1):204–8.
73. Elrobaa IH, New KJ. COVID-19: Pulmonary and Extra Pulmonary Manifestations. *Front Public Health.* 2021 Sep 28;9:711616.
74. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Jul;223(1):111.e1-111.e14.
75. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Mar;218(3):287-293.e1.

76. Gurunathan S, Kang MH, Kim JH. Diverse Effects of Exosomes on COVID-19: A Perspective of Progress From Transmission to Therapeutic Developments. *Front Immunol.* 2021 Jul 28;12:716407.
77. Mosquera-Heredia MI, Morales LC, Vidal OM, Barceló E, Silvera-Redondo C, Vélez JI, et al. Exosomes: Potential Disease Biomarkers and New Therapeutic Targets. *Biomedicines.* 2021 Aug 20;9(8):1061.
78. Al-Kaleel A, Al-Gailani L, Demir M, Aygün H. Vitamin D may prevent COVID-19 induced pregnancy complication. *Med Hypotheses.* 2022 Jan 1;158:110733.
79. Todros T, Masturzo B, De Francia S. COVID-19 infection: ACE2, pregnancy and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Oct;253:330.
80. Abbas AM, Ahmed OA, Shaltout AS. COVID-19 and maternal pre-eclampsia: A synopsis. *Scand J Immunol.* 2020 Sep;92(3):e12918.
81. Marín R, Pujol FH, Rojas D, Sobrevia L. SARS- CoV-2 infection and oxidative stress in early-onset preeclampsia. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2022;1868(3).
82. Farahani M, Azadi K, Hashemnejad M, Agoushi A, Nirouei M. Ruled out of preeclampsia-like syndrome due to COVID-19: A case study. *Clin Case Rep.* 2021 Dec 7;9(12):e05195.
83. La Verde M, Riemma G, Torella M, Cianci S, Savoia F, Licciardi F, et al. Maternal death related to COVID-19: A systematic review and meta-analysis focused on maternal co-morbidities and clinical characteristics. *Int J Gynecol Obstet.* 2021;154(2):212–9.

84. Epelboin S, Labrosse J, de Mouzon J, Fauque P, Gervoise-Boyer MJ, Levy R, et al. Obstetrical outcomes and maternal morbidities associated with COVID-19 in pregnant women in France: A national retrospective cohort study. *PLoS Med.* 2021;18(11).
85. Bezhenar VF, Sheshko EL, Filippov OS, Pryalukhin IA, Nesterov IM, Grinenko GV, et al. results of severe maternal morbidity surveillance and near-miss audit in saint petersburg according to the vertically integrated medical information system of obstetrics and gynecology and neonatology (vimis acu&neo) register in 2021. *Akusherstvo Ginekol Russ Fed.* 2022;2022(5):118–27.
86. Baranovskaya EI. Maternal mortality in modern world. *Obstet Gynecol Reprod.* 2022;16(3):296–305.
87. Gajbhiye R, Mahajan N, Waghmare R, Zala S, Chaaithanya I, Kuppusamy P, et al. Clinical characteristics, outcomes, & mortality in pregnant women with COVID-19 in Maharashtra, India: Results from PregCovid registry. *Indian J Med Res.* 2021;153(5):629–36.
88. Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Jan;226(1):68-89.e3.
89. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol Mfm.* 2020 May;2(2):100107.
90. Tran M, Alessandrini V, Lepercq J, Goffinet F. Risk of preeclampsia in patients with symptomatic COVID-19 infection. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2022 Nov;51(9):102459.

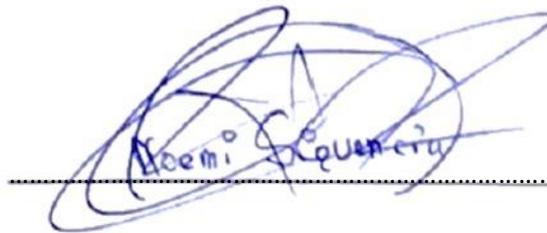
91. Coronado-Arroyo JC, Concepción-Zavaleta MJ, Zavaleta-Gutiérrez FE, Concepción-Urteaga LA. Is COVID-19 a risk factor for severe preeclampsia? Hospital experience in a developing country. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Jan 1;256:502–3.
92. Todros T, Masturzo B, De Francia S. COVID-19 infection: ACE2, pregnancy and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Oct;253:330.
93. Jayaram A, Buhimschi IA, Aldasoqi H, Hartwig J, Owens T, Elam GL, et al. Who said differentiating preeclampsia from COVID-19 infection was easy? *Pregnancy Hypertens.* 2021 Dec;26:8–10.
94. Calvert C, John J, Nzvere FP, Cresswell JA, Fawcus S, Fottrell E, et al. Maternal mortality in the covid-19 pandemic: findings from a rapid systematic review. *Glob Health Action.* 14(Suppl):1974677.
95. Guida JP, Cecatti JG, Souza RT, Pacagnella RC, Ribeiro-do-Valle CC, Luz AG, et al. Preeclampsia among women with COVID-19 during pregnancy and its impact on maternal and perinatal outcomes: Results from a national multicenter study on COVID in Brazil, the REBRACO initiative. *Pregnancy Hypertens.* 2022 Jun;28:168–73.
96. Sathiya R, Rajendran J, Sumathi S. COVID-19 and Preeclampsia: Overlapping Features in Pregnancy. *Rambam Maimonides Med J.* 2022 Jan 27;13(1):e0007.
97. Karimi-Zarchi M, Schwartz DA, Bahrami R, Dastgheib SA, Javaheri A, Tabatabaiee RS, et al. A meta-analysis for the risk and prevalence of preeclampsia among pregnant women with COVID-19. *Turk J Obstet Gynecol.* 2021 Sep;18(3):224–35.

98. Mejia Cinicio, Lisseth Melissa. Complicaciones del embarazo y características clínicas en gestantes infectadas por COVID-19 del Hospital Víctor Ramos Guardia - Huarez 2020” [Internet]. [Perú HUARAZ]: Universidad Nacional “Santiago Antunez de Mayolo” Facultad de Ciencias Médicas Escuela Académico Profesional de Obstetricia; 2020. Available from: http://repositorio.unasam.edu.pe/bitstream/handle/UNASAM/4832/T033_70882674_T.pdf?sequence=1&isAllowed=y
99. Pisfil Baila Karolyne Maricelt. Caracterización del embarazo y las complicaciones obstétricas en gestantes atendidas del c.s pitipo, durante el confinamiento marzo – diciembre, 2020 [internet]. [perú, chiclayo, centro de salud pitipo]: Universidad particular de Chiclayo Facultad de Ciencias de la Salud escuela Profesional de Obstetricia; 2020. Available from: http://repositorio.udch.edu.pe/bitstream/UDCH/1320/1/T044_76431507_T.pdf
100. Nunes PR, Romao-Veiga M, Ribeiro VR, Peracoli JC, Peracoli MTS, De Oliveira L. COVID-19: A new risk factor or just a new imitator of preeclampsia? NLRP3 activation: A possible common mechanism. *J Med Virol.* 2022 May;94(5):1813–4.

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Noemi Elizabeth Siguenca Cantos portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0350123998**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“COVID-19 COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE PREECLAMPSIA”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 27 de Octubre de 2022



Noemi Elizabeth Siguenca Cantos

C.I. 0350123998