



Cuba Salud

IV Convención
Internacional de Salud
17-21 de octubre, 2022

Evolución clínica y predictores de gravedad para la COVID-19, en pacientes obstétricas con infección por SARS-CoV-2

Anadys Beatriz Segura Fernández¹ asegura@infomed.sld.cu
Iraisa León Cid¹ iraisainfomed.sld.cu
Sara Urgellés Carreras¹ sarauc@infomed.sld.cu
Rafael Venegas Rodríguez¹ rafavr@infomed.sld.cu
Osvaldo Miranda Gómez² omiranda@infomed.sld.cu
Diana García del Barco Herrera³ diana.garcía@cigb.edu.cu

¹Hospital “Dr. Luis Díaz Soto”. La Habana, Cuba. asegura@infomed.sld.cu

²Servicios médicos MINFAR. La Habana, Cuba

³ Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba

Resumen:

Introducción: Las mujeres embarazadas son consideradas como un grupo excepcionalmente vulnerable en cualquier brote de enfermedad infecciosa debido a su fisiología alterada, susceptibilidad a las infecciones y funciones mecánicas e inmunológicas comprometidas. Se describen múltiples factores de riesgo relacionados con la gravedad de la enfermedad.

Objetivo: Describir el curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 y los predictores de gravedad para la COVID-19, en pacientes obstétricas.

Método: Se realizó un estudio analítico retrospectivo de caso y control. El universo estuvo constituido por todas las gestantes y puérperas que presentaron un RT-PCR positivo para SARS-CoV-2, que ingresaron en el Hospital Militar Central “Dr. Luis Díaz Soto” en el año 2021. Los casos fueron las pacientes graves y el control las que presentaron mejor evolución. Ambos grupos se compararon en base a las variables constituidas por los predictores de gravedad de COVID-19

Resultados: Total de 632 pacientes obstétricas con PCR-RT nasofaríngeo positivo a SARS-CoV-2. Presentaron resultados maternos adversos 141 pacientes y 491 desarrollaron formas no graves de la enfermedad. Presentaron mayor riesgo de gravedad gestantes del tercer trimestre (OR 2,4), con síndrome preeclampsia-eclampsia (OR10), con diabetes gestacional (OR 9,6), obesas (OR 6,9), de 35 años o más y marcadores inflamatorios elevados como PCR e índice neutrófilo linfocito.

Conclusiones: Las pacientes obstétricas con resultados adversos graves por Covid-19 se caracterizaron por ser mayores de 35 años, del tercer trimestre de la gestación y por presentar comorbilidades, todos constituyen predictores de riesgo de gravedad.

Palabras clave: Embarazo, COVID-19, hiperinflamación, factores de riesgo

I. INTRODUCCIÓN

La COVID-19 constituye la quinta pandemia documentada desde la pandemia de gripe de 1918. (1) Esta tiene sus inicios en diciembre del 2019, en Wuhan, China.

La enfermedad por coronavirus, enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2, se propaga a nivel mundial a gran velocidad, estresando los sistemas de salud, por lo que el 30 de enero de 2020, fue declarada emergencia de salud pública de interés internacional (PHEIC) por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 11 de febrero de 2020 fue denominada Enfermedad por Coronavirus 19 (COVID-19) y un mes después el 11 de marzo de 2020 fue declarada pandemia. (2)

En Cuba, al cierre del día 31 de diciembre del 2021, existían 966 mil 473 pacientes diagnosticados con la enfermedad, y 8 mil 323 fallecidos para una letalidad de 0,86% vs 1,89% en el Mundo y 2,31% en Las Américas. (3)

Si bien no existe evidencia suficiente para asegurar que las mujeres embarazadas presentan mayor riesgo de contagio por el virus SARS-CoV-2 (4), si tienen mayor probabilidad de desarrollar complicaciones graves que requieran cuidados intensivos, con un incremento de la morbilidad y mortalidad asociada a esta enfermedad. (5)

Las mujeres embarazadas son consideradas como un grupo excepcionalmente vulnerable en cualquier brote de enfermedad infecciosa debido a su fisiología alterada, susceptibilidad a las infecciones y funciones mecánicas e inmunológicas comprometidas (6), además, existen grandes preocupaciones sobre el efecto de la COVID-19 en ellas durante y después del embarazo, y en sus recién nacidos, tratándose de una enfermedad nueva, con muchos campos aún desconocidos.

La tasa de prevalencia de COVID-19 durante el embarazo varía, en los diferentes estudios realizados, en dependencia de la estrategia de muestreo. En una revisión sistemática y metaanálisis de Design Living (7) que incluye 196 estudios, reporta una tasa del 10 % cuando se le realiza el estudio a todas las mujeres embarazadas que ingresaron en el hospital, en comparación con un 28 % en mujeres muestreadas sobre la base de los síntomas. La mayoría de los estudios con una tasa de prevalencia de Covid-19 superior al 15 % proceden de Estados Unidos. Una de cada 20 mujeres asintomáticas que asistieron o ingresaron en el hospital tenía un diagnóstico de COVID-19. Tres cuartas partes de las mujeres embarazadas con Covid-19 eran asintomáticas, en la población de detección universal (8)

Durante el embarazo existe una modulación del sistema inmunitario con una variación del perfil de citocinas. En el primer y tercer trimestre, aún más en este último, existe un perfil de citocinas inflamatorias, no así durante el segundo trimestre donde predomina el perfil de citocinas antiinflamatorias.

Se han descrito múltiples factores de riesgo para la gravedad de la COVID-19 tanto clínicos, edad mayor de 35 años, presencia de comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, así como alteraciones de los parámetros de laboratorio clínico.

Algunos estudios han encontrado asociación entre estos factores de riesgo y los resultados maternos adversos, tales como ingreso en la unidad de cuidados intensivos, necesidad de ventilación mecánica invasiva y la muerte.

El Hospital “Dr. Luis Díaz Soto” fue destinado a la atención de pacientes con COVID-19, incluyendo las pacientes obstétricas graves y críticas de tres provincias de Cuba. Por lo que, como objetivo de este estudio se propone describir el curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 y los predictores de gravedad, en pacientes obstétricas que ingresaron en el Hospital “Dr. Luis Díaz Soto” durante el año 2021.

II. MÉTODO

Se realizó un estudio analítico retrospectivo de caso y control. El universo estuvo constituido por todas las gestantes y púerperas que presentaron un RT-PCR positivo para SARS-CoV-2, que ingresaron en el Hospital Militar Central “Dr. Luis Díaz Soto” en el año 2021 y se excluyeron las pacientes sospechosas de COVID-19 no confirmadas. Se realizó la clasificación clínica de las pacientes según la gravedad de la enfermedad en asintomática, en enfermedad leve, moderada, grave y crítica. (9)

Infección asintomática: las personas que dan positivo en la prueba del SARS-CoV-2 pero que no tienen síntomas que son consistentes con COVID-19 .

Enfermedad leve: las personas que tienen cualquiera de los diversos signos y síntomas de COVID-19 pero que no tienen dificultad para respirar, disnea o imágenes anormales del tórax.

Enfermedad moderada: individuos que muestran evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores durante la evaluación clínica o imágenes y que tienen una saturación de oxígeno (SpO₂) $\geq 94\%$ en el aire ambiente al nivel del mar.

Enfermedad grave: individuos que tienen SpO₂ $< 94\%$ en el aire ambiente al nivel del mar, una proporción de parcial presión de oxígeno arterial/ fracción de oxígeno inspirado (PaO₂ / FiO₂) < 300 mm Hg, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones / min, o infiltrados pulmonares $> 50\%$.

Enfermedad crítica: individuos que tienen insuficiencia respiratoria, shock séptico y / o disfunción múltiples órganos.

Los casos, estuvo constituido por las pacientes que presentaron resultados adversos graves tales como ingreso en la unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica invasiva y muerte materna (enfermedad grave y crítica) y otro con los controles que eran las pacientes que no alcanzaron la gravedad (asintomáticas, enfermedad leve y moderada). Ambos grupos se compararon en base a las variables constituidas por los predictores de gravedad de COVID-19: edad mayor de 35 años, paridad, presencia de comorbilidades pregestacionales (asma, obesidad, hipertensión, diabetes) y gestacionales (diabetes gestacional, preeclampsia, eclampsia), edad gestacional mayor de 20 semanas y pruebas de laboratorio y otros marcadores de disfunción de órganos terminales y gravedad de la enfermedad.

A. Técnica de recolección de la información

La información se registró en la planilla de recolección de datos, donde todas las variables se obtuvieron de las Historias Clínicas de las pacientes y se introdujeron en una base de datos creada al efecto y procesada estadísticamente mediante el paquete automatizado SPSS versión 23.0. Se emplearon medidas de resúmenes para variables cualitativas (porcentaje) y para las variables cuantitativas: medidas de tendencia central (media) y medidas de dispersión (desviación estándar). Para determinar la posible asociación entre las variables se empleó la prueba chi cuadrado con corrección de Yates con un nivel de confiabilidad de un 95%.

B. Consideraciones éticas

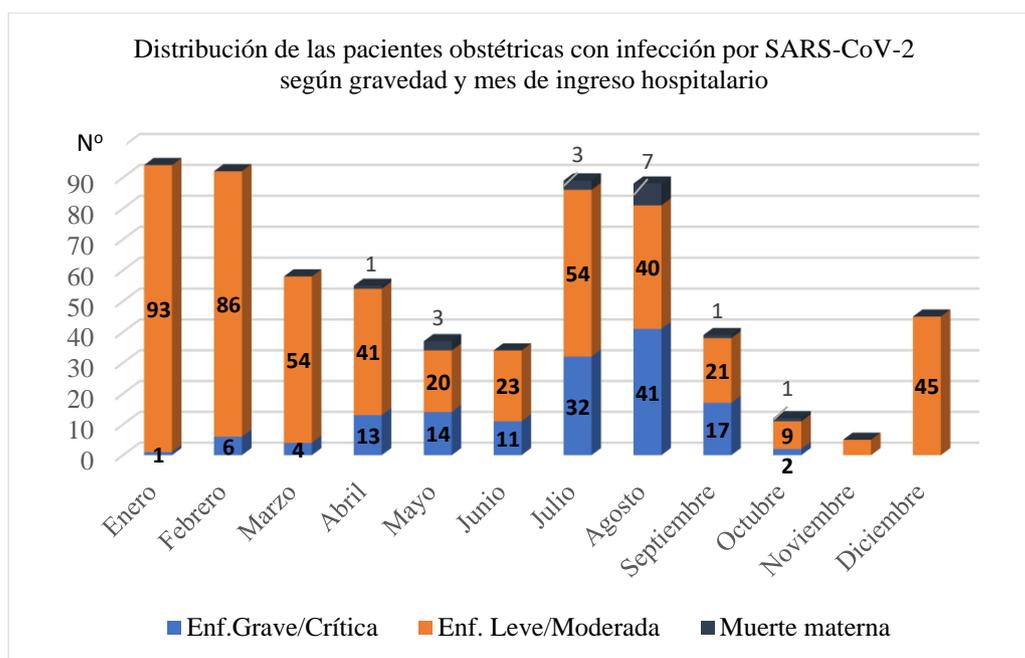
Para la realización de la investigación se tuvo en cuenta la autorización de las autoridades del Hospital Militar Central “Dr. Luis Díaz Soto”, garantizándose la confiabilidad de la información, La investigación se realizó conforme a los principios éticos de la declaración de Helsinki y revisiones posteriores

III. RESULTADOS

Durante el año 2021 ingresaron en el Hospital Militar Central “Dr. Luís Díaz Soto” un total de 632 pacientes obstétricas con PCR-RT nasofaríngeo positivo a SARS-CoV-2 (537 embarazadas y 95 puérperas). Presentaron resultados maternos adversos 141 pacientes (enfermedad grave (13%) n=82 y enfermedad crítica (9%) n=59) y 491 desarrollaron formas no graves de la enfermedad (asintomática (19%) n=117, enfermedad leve (43%), n= 271 y enfermedad moderada (16%) n=103).

Existen pacientes obstétricas que evolucionan a las formas graves de la enfermedad, en este estudio 141 pacientes para un 22%, ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos, 38 necesitaron ventilación invasiva (6%) y 16 no sobrevivieron a la enfermedad (2,5%). La supervivencia de las pacientes graves y críticas a los 7 días fue de un 100%, de 98,57% a los 14 días y de 97,4% a los 30 días.

En la gráfica 1 se muestra la distribución de la población según el mes de ingreso hospitalario, existiendo un mayor número de pacientes obstétricas en estado grave y crítico de la enfermedad durante los meses de julio y agosto, con un incremento de la mortalidad materna. Este hecho coincide con la circulación predominante de la variante Delta en Cuba, la cual provocó un cambio del panorama de la epidemia por su alta contagiosidad y por un incremento del daño endotelial y trombosis, una de las causas del incremento de la mortalidad materna. La ausencia de casos graves en los últimos meses del año coincide y es resultado de la campaña de vacunación antiCovid-19 (vacuna Abdala) con una cobertura nacional de más del 90% de la población cubana, que incluyó a todas las gestantes y puérperas del país.



En la tabla 1 se observan los síntomas que presentaron las pacientes obstétricas, en el momento del ingreso hospitalario. La tos (72%), falta de aire (66%), malestar general (59%) y la fiebre (50%), fueron los síntomas que se asociaron con el grupo de pacientes que presentaron resultados desfavorables. Siendo la falta de aire el síntoma de mayor relación con la gravedad de la Covid-19 (OR 39,42). Los síntomas se muestran de igual forma en pacientes no embarazadas. (10)

Tabla 1. Síntomas al ingreso, de pacientes obstétricas con PCR-RT SARS-CoV-2 positiva

Síntomas	Resultados maternos adversos graves n=141		No resultados maternos adversos graves n=491		OR	IC 95%	p
	n	%	n	%			
○ Falta de aire	93	66	23	5	39,42	(22,87 ; 67,96)	0,000
○ Malestar general	83	59	66	13	9,22	(6,03 ; 14,08)	0,000
○ Dolor torácico	6	4	3	1	7,23	(1,78 ; 29,29)	0,005
○ Tos	101	72	134	27	6,73	(4,44 ; 10,20)	0,000
○ Náuseas	3	2	3	1	3,54	(0,71 ; 17,72)	0,252
○ Fiebre	70	50	121	25	3,02	(2,04 ; 4,45)	0,000
○ Diarrea	4	3	6	1	2,36	(0,66 ; 8,48)	0,331
○ Vómitos	5	4	8	2	2,22	(0,72 ; 6,90)	0,282
○ Artralgia	5	4	8	2	2,22	(0,72 ; 6,90)	0,282
○ Dolor retro-ocular	3	2	7	1	1,50	(0,38 ; 5,89)	0,837
○ Fatiga	3	2	9	2	1,16	(0,31 ; 4,36)	0,901
○ Obstrucción/ Secreción nasal	67	47,5	221	45	1,11	(0,76 ; 1,61)	0,666
○ Mialgias	3	2	12	2	0,87	(0,24 ; 3,12)	0,923
○ Cefalea	17	12	73	15	0,78	(0,45 ; 1,38)	0,481
○ Dolor garganta	10	7	45	9	0,76	(0,37 ; 1,54)	0,442
○ Pérdida del gusto	15	11	71	14	0,70	(0,40 ; 1,27)	0,304
○ Anosmia	15	11	83	17	0,58	(0,33 ; 1,05)	0,093
Asintomática	0	0	131	27			

Los factores predictores de gravedad de COVID-19 se compararon según los resultados maternos adversos graves, como muestra la tabla 2. Treinta y cinco mujeres en estado grave presentaban una edad ≥ 35 años (24,8%), mientras que en el grupo de menor gravedad solo 67 para un 13,6% tenían esa edad, para un OR 2,10.

Existieron diferencias en cuanto a la presencia de comorbilidades pregestacionales relacionadas con la gravedad de la COVID-19. Siendo la obesidad con 31 casos (22%, OR 6,9), la diabetes mellitus con 7 casos (5%, OR 2,5) los factores de riesgo más significativo. Otros como el asma con 37 pacientes (24,8%), y la hipertensión arterial 18 casos (12,8%) también constituyeron factores de riesgo de gravedad.

Las comorbilidades gestacionales presentaron diferencias entre los dos grupos. El síndrome Preeclampsia-Eclampsia se relacionó con las formas graves de la enfermedad con 14 pacientes (9,9%, OR 10,6), 3 de estas presentaron eclampsia. La diabetes gestacional se presentó en 20 pacientes para un 14,2% (OR 9,60) en el grupo de mujeres con resultados adversos graves, mientras que solo 8 pacientes (1,6%) correspondieron al grupo de pacientes con la enfermedad más leve.

Los resultados de este estudio muestran que existe un mayor riesgo de Covid-19 grave en gestantes del tercer trimestre (OR 2,46), mujeres mayores de 35 años (OR 2,10) y con presencia de comorbilidades, con un riesgo mayor que el descrito en un metaanálisis que muestra una asociación con Covid-19 grave mayor edad materna (OR 1,83), índice de masa corporal alto (OR 2,37) cualquier comorbilidad materna preexistente (1,81), hipertensión crónica (OR 2,0) diabetes preexistente (OR 2,12) y preeclampsia OR (4,21). (9)

Tabla 2. Factores de riesgo de gravedad de COVID-19 en pacientes obstétricas con PCR-RT SARS-CoV-2 positiva

Factores maternos	Resultados maternos adversos graves n=141		No resultados maternos adversos graves n=491		OR	IC 95%	p
	n	%	n	%			
Tercer trimestre del embarazo	83	58,9	180	36,7	2,46	(1,68 ; 3,61)	0,000
Edad gestacional > 20 semanas	98	69,5	296	60,3	1,49	(1,00 ; 2,23)	0,061
Edad ≥35 años	35	24,8	67	13,6	2,10	(1,32 ; 3,32)	0,002
Comorbilidades pregestacionales							
○ Obesidad IMC >30	31	22,0	19	3,9	6,91	(3,78 ; 12,61)	0,000
○ Diabetes mellitus	7	5,0	10	2,0	2,56	(0,98 ; 6,65)	0,089
○ Inmunosupresión	1	0,7	2	0,4	2,02	(0,27 ; 15,96)	0,900
○ Hipertensión arterial	18	12,8	42	8,6	1,58	(0,89 ; 2,83)	0,161
○ Asma	37	26,2	95	19,3	1,49	(0,97 ; 2,30)	0,092
○ Hematológicas	4	2,8	12	2,4	1,26	(0,42 ; 3,75)	0,910
○ Enf. autoinmune	-	-	1	0,2	-	-	-
Comorbilidades gestacionales							
○ Preeclampsia-Eclampsia	14	9,9	5	1,0	10,06	(3,70 ; 27,36)	0,000
○ Diabetes gestacional	20	14,2	8	1,6	9,60	(4,21 ; 21,88)	0,000
Nulípara	53	37,6	222	45,2	0,73	(0,50 ; 1,07)	0,133

Con respecto a los exámenes complementarios realizados al ingreso, en el grupo de pacientes con resultados maternos desfavorables, predominó PCR elevada (92%, OR 37,3), linfopenia (75,8% OR 6,3), neutrofilia (78%, OR 4,28) y el incremento del INL (78,7%, OR 5,74), la anemia (61,7%, OR 2,97), HDL elevado (46%). El aumento de los marcadores de inflamación en este grupo de pacientes se relaciona con la fisiopatología de la COVID-19, que resulta en una hiperinflamación. Estos resultados concuerdan con otros estudios realizados. (11)

Tabla 3 Resultados de exámenes complementarios de pacientes obstétricas con PCR-RT SARS-CoV-2 positiva, al ingreso hospitalario

Pruebas de laboratorio (rango normal)	Resultados maternos adversos graves n=141		No resultados maternos adversos graves n=491		OR	IC 95%	p
	n	%	n	%			
↑PCR (0,1-10 mg/l)	131	92,91	123	25,05	37,37	(19,30 ; 72,36)	0,000
↓Linfocitos (0,20-0,40)	107	75,89	162	32,99	6,32	(4,12 ; 9,68)	0,000
↑INL (<3)	111	78,72	191	38,90	5,74	(3,70 ; 8,90)	0,000
↑Neutrófilos (0,50-0,70)	110	78,01	221	45,01	4,28	(2,78 ; 6,61)	0,000
↓Hb	87	61,70	172	35,03	2,97	(2,02 ; 4,37)	0,000
↑HDL (230 - 460 U/L)	65	46,10	142	28,92	2,10	(1,43 ; 3,08)	0,000
↑AST (6-40 U/L)	28	19,86	64	13,03	1,66	(1,02 ; 2,71)	0,053
↑ALT(6-40 U/L)	28	19,86	74	15,07	1,41	(0,87 ; 2,27)	0,203
↓Plaquetas (150-400 x10 ⁹ /L)	6	4,26	20	4,07	1,10	(0,45 ; 2,72)	0,982
↑Creatinina (47 - 125 μmol/L)	3	2,13	-	-	-	-	-

IV. CONCLUSIONES

Las pacientes obstétricas con resultados adversos graves por Covid-19 se caracterizaron por ser mayores de 35 años, del tercer trimestre de la gestación y por presentar comorbilidades, todos constituyen predictores de riesgo de gravedad.

REFERENCIAS

1. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical journal*. 2020;43(4):328-33. [consulta 5 febrero 2022]
2. (OMS OMS/Europa. Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19): la OMS anuncia que el brote de COVID-19 es una pandemia (en línea). <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-Covid-19/news/news/2020/3/who-announces-Covid-19-outbreak-a-pandemic> [consulta 5 febrero 2022]
3. Coronavirus en Cuba. Información oficial del MINSAP <https://salud.msp.gov.cu/parte-de-cierre-del-dia-31-de-diciembre-a-las-12-de-la-noche-2/> [consulta 5 febrero 2022]
4. Yingxia Liu, Cong Zhang, Fengming Huang, Yang Yang, Fuxiang Wang, et al. Elevated plasma levels of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury, *National Science Review*, Volume 7, Issue 6, June 2020, Pages 1003–1011, [consulta 5 febrero 2022]
7 marzo 2022 <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa037>
<https://academic.oup.com/nsr/article/7/6/1003/5800998>
5. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, Critchley HOD. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021 Jan 1;101(1):303-318. doi: 10.1152/physrev.00024.2020. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32969772; PMCID: PMC76868758
6. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, Choolani M, Mattar C, Su LL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Jun;222(6):521-531. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32217113; PMCID: PMC7270569[consulta 5 febrero 2022]
7. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2020;370:m3320. [consulta 5 febrero 2022]
8. Wang CL, Liu YY, Wu CH, Wang CY, Wang CH, Long CY. Impacto de COVID-19 en el embarazo. *Int J Med Sci*. 2021;18(3):763-767. Publicado el 1 de enero de 2021. doi:10.7150/ijms.49923 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7797535/>[consulta 5 febrero 2022]
9. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. [consulta 5 marzo 2022]
10. Özceylan G, Altuntaş SB. Relationship between initial symptoms and prognosis of patients with Covid-19. *Aten Primaria*. 2022 Jan;54(1):102146. doi: 10.1016/j.aprim.2021.102146. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34757290; PMCID: PMC8226057. [consulta 5 febrero 2022]

11. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine* 55 (2020) 102763. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763> [consulta 7 marzo 2022]