

Infección por COVID-19 en Ginecología y Obstetricia

Miguel Ángel Pérez Guerrero · Marcelino Hernández Valencia



Infección por COVID-19 en Ginecología y Obstetricia

Miguel Ángel Pérez Guerrero • Marcelino Hernández Valencia

Infección por COVID-19 en Ginecología y Obstetricia

DOI: <https://doi.org/10.24245/gom.v88id.4734>

Derechos reservados (esta edición) © 2020 Edición y Farmacia, SA de CV
(Nieto editores®).

Edición y Farmacia
Cerrada de Antonio Maceo 68-C, Col. Escandón, 11800 Miguel Hidalgo,
Ciudad de México.

www.nietoeditores.mx

Prohibida la reproducción parcial o total de esta obra por cualquier media,
sin autorización escrita del editor.

Coordinación editorial y corrección ortotipográfica: Enrique Nieto

Diseño y formación: Diana Gabriela Salazar

Autores

Editores

Marcelino Hernández Valencia

Ginecoobstetra
Especialidad en Ginecología Endocrinológica
Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas
Fellow Research Joslin Diabetes Center, Harvard University
Investigador Médico Titular IMSS, SNI-Conacyt Nivel II
Profesor Titular Escuela Superior de Medicina, IPN
Académico numerario Academia Nacional de Medicina de México
Adscrito Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS
Adscrito al servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General Ecatepec Las Américas, ISEM

Miguel Ángel Pérez Guerrero

Ginecoobstetra
Adscrito al servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de Cuautitlán José Vicente Villada, ISEM.
Jefe de servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango José María Morelos y Pavón.
Profesor adjunto de la residencia en Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango José María Morelos y Pavón y Hospital General de Cuautitlán José Vicente Villada, ISEM.

Autores

Denise Acuña González

Especialista en Ginecología y Obstetricia: Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, (Universidad Nacional Autónoma de México).
Sub-Especialista en Ginecología Oncológica: Instituto Nacional de Cancerología. (Universidad Nacional Autónoma de México).
Fellow en Tumores Ginecológicos en el MD Anderson Cancer Center, Houston Texas.
Diplomado de Cirugía Laparoscópica. Facultad de la Salud de la Universidad Anáhuac Diplomado en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud Pública, México.
Adscrito al servicio de Oncología Quirúrgica en Centro Oncológico de Médica Sur.

Adscrito al servicio de Oncología Quirúrgica del Centro Médico Naval Ciudad de México.

Profesor adjunto del curso de residencia médica en Ginecología y Obstetricia del Centro Médico Naval Ciudad de México.

Lenin Esteban Arias Orozco

Residente de tercer año de Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango, Estado de México.

Maestría en Administración de Hospitales y Servicios de Salud, Universidad Cuauhtémoc, plantel Aguascalientes.

Alberto Bohórquez Serrano

Adscrito al servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango.

Jefe del servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General las Américas, ISEM.

Profesor adjunto de la especialidad de Ginecología y Obstetricia, Hospital General las Américas, ISEM.

Maestrante de Alta Dirección en Servicios de Salud.

Facultado del Curso ALSO (Soporte Vital Avanzado en Obstetricia), PACE México.

Nelly Regina Collazo Araico

Adscrita al servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional de Alta Especialidad Zumpango.

Jefa del servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de Tultitlán Dr. José Severiano Reyes Brito

Especialista en Urología ginecológica.

Maestría en administración de Negocios con especialidad en Salud.

Gisela Cuevas Velasco

Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango, Estado de México.

Mayra Alejandra Estrella Zavala

Residente de primer año de Ginecología y Obstetricia, Universidad Autónoma del Estado de México.

David Hernández Tapia

Residente de tercer año de Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango, Estado de México.

Araceli Islas Carmona

Residente de primer año de Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango, Estado de México.

Diana Alejandra Jiménez Cabrera

Residente de segundo año de Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango, Estado de México.

Brisia Arantxa López Vidargas

Residente de segundo año de Ginecología y Obstetricia, Hospital General Ecatepec Las Américas.

Josué Mora Pérez

Especialista en Medicina interna ISSSTE, Hospital Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez.

Sub Especialista en Oncología Medica ISSSTE, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Fellow en el Instituto Catalá de Oncología en Barcelona España, tumores de cabeza y cuello.

Maestría en Ciencias Médicas por el IPN-ESM.

Adscrito al servicio de Oncología Médica del Centro Médico Naval Ciudad de México.

Nuri Alexandra Ortiz Jiménez

Especialista en Radio-oncología: Hospital General de México (Universidad Nacional Autónoma de México).

Alta Especialidad en Radio-oncología Pediátrica: Hospital Infantil de México Federico Gómez (Universidad Nacional Autónoma de México).

Médico adscrito al servicio de Radioterapia del Centro Médico Naval Ciudad de México.

Zaira Melissa Reyes García

Residente de Cuarto año de Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango, Estado de México

Luis Emilio Reyes Mendosa

Ginecoobstetra, Hospital General de Tlalnepantla, Valle Ceylán.

Especialista en Medicina Crítica en Obstetricia.

Especialista en Medicina Legal, Fiscalía General de Justicia del Estado de México.

Adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos Obstétricos, Hospital Materno Perinatal del Estado de México Mónica Pretelini Sáenz.
Adscrito a Terapia intensiva de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Carlos Andrés Rodríguez Cabral

Jefe del servicio de Urología Ginecológica, Hospital de la Mujer Zacatecana. Especialista en Urología ginecológica.
Profesor titular de la especialidad en Ginecología y Obstetricia, Hospital de la Mujer Zacatecana.

Gamaliel Rodríguez Reyes

Ginecoobstetra
Jefe del servicio de Ginecología Endoscópica y de la Clínica de Endometriosis,
Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.
Profesor titular del Curso de Alta Especialidad en Cirugía Endoscópica Ginecológica, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

Joseph Arturo Rosas Córdova

Adscrito del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Ángeles México
Adscrito del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Star Médica Luna Parc
Adscrito del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango.
Profesor Titular del curso de residencia médica en Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional de Alta Especialidad Zumpango.
Certificado por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia.
Miembro del Colegio Médico del Hospital Ángeles México
Miembro de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio y Menopausia (AMEC)
Especialista en Ginecología y Obstetricia egresado del Hospital General de Ecatepec “Las Américas” (Universidad Autónoma del Estado de México)
Alta especialidad en Colposcopia; Prevención, Detección y Tratamiento de las enfermedades del tracto genital inferior, canal anal y cavidad oral. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
Curso de técnicas quirúrgicas para el control de la hemorragia obstétrica: Ligaduras Vasculares, Suturas compresivas y Ligadura de Arterias Hipogástricas. Hospital General de Ecatepec “Las Américas”.

Luis Emilio Reyes Mendoza

Ginecoobstetra.

Adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos de Ginecoobstetricia, Hospital General de México Eduardo Liceaga. y Médico Adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos de Obstetricia, Hospital Materno Perinatal del Estado de México.

Alejandra Rodríguez Granados

Residente de primer año de Ginecología y Obstetricia, Universidad Autónoma del Estado de México.

Renata Patricia Saucedo García

Doctora en Ciencias Biológicas.

Maestra en Ciencias de la Salud, Epidemiología Clínica, Facultad de Medicina, UNAM.

Investigadora Asociado, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas Diabetes y Metabolismo, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Juan Antonio Saucedo Ramírez

Residente de segundo año de Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango, Estado de México.

Karen Elizabeth Tovar Ávila

Médico Cirujano General por la Universidad de Guanajuato.

Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango, Estado de México, por la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Ricardo Javier Vargas Macías

Adscrito al servicio de Ginecología y Obstetricia-Medicina Fetal, Hospital de la Mujer Aguascalientes.

Especialista en Medicina Materno Fetal.

Especialista en Cirugía endoscópica ginecológica.

Yunuén Velazco Ángeles

Ginecoobstetra

Hospital General General José Vicente Villada, Universidad Autónoma del Estado de México.

Diplomado en Colposcopia y cáncer en la mujer, Universidad Autónoma de Guerrero.

Adscrita a Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional de Alta Especialidad Zumpango y del Hospital General José Vicente Villada.
Profesora titular de pregrado de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango.

Jesús Daniel Soto Acosta

Escuela de Medicina, Los Mochis, Universidad Autónoma de Sinaloa,
Academia Mexicana de Ciencias

Cecilia Karina Sosa González

Escuela de Medicina, Poza Rica, Universidad Veracruzana, Academia
Mexicana de Ciencias

Prólogo

La pandemia que se está viviendo a nivel mundial ha sido en parte sorpresiva porque en las últimas generaciones no se había vivido una situación de esta naturaleza, han pasado muchos lustros desde el último antecedente que causó estragos a la población humana por lo que no se tenía previsto medidas sanitarias, control, seguimiento y aspectos farmacológicos para la atención de un virus de alta letalidad como el descrito con el nombre de COVID-19, a pesar de que se tenía ya el antecedente previo de otros virus de la misma familia Sars-Cov-2 por lo que la mayoría de los centros hospitalarios de alto nivel en el mundo tuvieron que dar pasos agigantados primero en el conocimiento del agente y luego en su forma de atención. Así, todas las especialidades de medicina se vieron involucradas en este aspecto y la ginecología y obstetricia no fue la excepción, por lo que se ha hecho un esfuerzo con esta obra para tratar de resaltar los aspectos más importantes en la atención gineco-obstétrica de la mujer presentando la mejor forma de ofrecer esta atención, salvaguardando la integridad del binomio así como del médico tratante quienes sin lugar a dudas desconocíamos la mejor forma de protección y atención a esta grave pandemia. La mayoría de los médicos se han visto rebasados en el número de casos y la falta de insumos que han hecho sinergia, pero el esfuerzo y dedicación de todos los trabajadores de la salud han logrado llevar a cabo una atención de calidad a los diferentes sectores de la población, aunque en esto ha significado la pérdida de la vida de estos mismos ahora llamados “héroes de la salud” quienes no sólo han dado su mejor esfuerzo, sino ha sido una constante en la atención médica que anteriormente no era valorada. Esperamos todos los autores de esta obra otorgar un poco más de conocimiento en la atención que nos corresponde que es la de ginecología y obstetricia, esperemos cumplir en parte

con este cometido ya que sabemos que como siempre es difícil abordar cualquier aspecto en su más mínimo detalle sobre todo porque este proceso sigue cambiando de forma dinámica. Deseamos contribuir un poco en esta atención médica y esperamos que en breve se cuente con una vacuna o fármaco que logre controlar la gravedad de esta infección viral, mientras tanto deberemos seguir cuidándonos de forma estrecha. Les deseamos lo mejor a todos.

Dr. Marcelino Hernández Valencia

Capítulo 1.	
Control prenatal.....	11
<i>Yunuén Velazco Ángeles, Alejandra Rodríguez Granados, Mayra Alejandra Estrella Zavala</i>	
Capítulo 2.	
COVID-19 y el feto como paciente.....	35
<i>Ricardo Javier Vargas Macías, Diana Alejandra Jiménez Cabrera</i>	
Capítulo 3.	
Complicaciones tempranas durante el embarazo y COVID-19.....	45
<i>Alberto Bohórquez Serrano, Juan Antonio Saucedo Ramírez</i>	
Capítulo 4.	
Trabajo de parto, parto y puerperio en pacientes con COVID-19.....	51
<i>Miguel Ángel Pérez Guerrero, Araceli Islas Carmona</i>	
Capítulo 5.	
Atención médica crítica de la paciente embarazada.....	89
<i>Luis Emilio Reyes Mendosa, Zaira Melissa Reyes García</i>	
Capítulo 6.	
Hormonas sexuales, inmunidad, infección viral y respuesta al tratamiento.....	107
<i>Marcelino Hernández Valencia, Brisia Arantxa López Vidargas, Renata Saucedo-García</i>	
Capítulo 7.	
Patología del piso pélvico.....	133
<i>Nelly Regina Collazo Araico, Carlos Andrés Rodríguez Cabral, Lenin Esteban Arias Orozco</i>	
Capítulo 8.	
Cirugía electiva y COVID-19.....	153
<i>Joseph Arturo Rosas Córdova</i>	

Capítulo 9.	
Cirugía de mínima invasión en Ginecoobstetricia.....	163
(histeroscopia)	
<i>Gamaliel Rodríguez Reyes, Gisela Cuevas Velasco</i>	
Capítulo 10.	
Cirugía robótica.....	165
<i>Gamaliel Rodríguez Reyes, Gisela Cuevas Velasco</i>	
Capítulo 11.	
Sepsis en la paciente obstétrica.....	169
<i>Luis Emilio Reyes Mendoza</i>	
Capítulo 12.	
Cirugía de mínima invasión en Ginecoobstetricia	
(laparoscopia) y SARS-CoV-2 (COVID-19).....	207
<i>Gamaliel Rodríguez Reyes, Gisela Cuevas Velasco</i>	
Capítulo 13.	
Cáncer ginecológico y COVID-19.....	211
<i>Denis Acuña González, Josué Mora Pérez, Nuri Alexandra</i>	
<i>Ortiz Jiménez, Karen Elizabeth Tovar Ávila</i>	
Capítulo 14.	
Datos relevantes de la infección por COVID-19	
asociados con el síndrome de ovario poliquístico.....	245
<i>Jesús Daniel Soto Acosta, Cecilia Karina Sosa González,</i>	
<i>Marcelino Hernández Valencia</i>	



CONTROL PRENATAL

YUNUÉN VELAZCO ÁNGELES,
ALEJANDRA RODRÍGUEZ GRANADOS,
MAYRA ALEJANDRA ESTRELLA ZAVALA

Las mujeres embarazadas no parecen tener más probabilidades de contraer la infección que la población general, sin embargo el embarazo altera el sistema inmunitario del cuerpo y la respuesta a las infecciones virales en general, lo que puede ocasionalmente causar síntomas más severos. Esto es particularmente cierto en el tercer trimestre.¹

Actualmente hay datos limitados sobre el impacto en el feto de la infección materna por COVID-19. Se ha informado que la neumonía viral en mujeres embarazadas se asocia con un mayor riesgo de parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino, una puntuación de Apgar < 7 a los 5 minutos y mortalidad perinatal. Sin embargo la evidencia reporta que el embarazo debe manejarse de acuerdo con los hallazgos clínicos y ecográficos, independientemente de la infección.²

Es fundamental dar continuidad a la atención en el embarazo tanto de las personas sanas, sospechosas, como casos confirmados de COVID-19, ya que la atención prenatal es un servicio esencial, dado que las complicaciones asociadas al embarazo, parto y puerperio son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en las mujeres en edad reproductiva.

Para prevenir el contagio del SARS-CoV-2, es recomendable que las consultas de control prenatal se lleven a cabo en el primer nivel de atención, con las siguientes medidas de prevención:

- Espaciar la frecuencia de las consultas y reducir el número de personas citadas por día (si la paciente no inicia el control prenatal en el primer trimestre, no es necesario agendar citas adicionales).³

- Las consultas se realizarán de la siguiente forma y con las siguientes acciones en cada una:

Consulta inicial <13 semanas de gestación

- Historia clínica completa e identificación de riesgos.
- Evaluación de edad gestacional por fecha de última menstruación
- Evaluación de la presión arterial, peso materno e índice de masa corporal (IMC)
- Verificación de esquema de vacunación
- Referencia al especialista de acuerdo a riesgo obstétrico
- Entre la semana 11.6 a 13.6 ultrasonido para descartar aneuploidias
- Exámenes de laboratorio: biometría hemática completa (BHC), examen general de orina (EGO), glucosa, urocultivo, VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), prueba rápida del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), grupo y Rh sanguíneos y Papanicolaou en caso de no haberlo realizado.
- Asesoramiento sobre ejercicio, nutrición y lactancia materna
- Cese de uso de sustancias tóxicas

Consulta entre 14-24 semanas de gestación

- Revisión de la frecuencia cardiaca fetal
- Altura uterina
- Movimientos fetales
- Evaluación de presión arterial, peso materno e índice de masa corporal.
- Ultrasonido estructural 18-22 semanas de gestación
- Exámenes de laboratorio: determinación de proteinuria por tira reactiva
- Explicación de reportes de pruebas efectuadas

Consulta entre 25-28 semanas de gestación

- Revisión de la frecuencia cardiaca fetal
- Altura uterina
- Movimientos fetales

- Evaluación de presión arterial, peso materno e índice de masa corporal.
- Exámenes de laboratorio: determinación de proteinuria por tira reactiva, biometría hemática completa, curva de tolerancia a la glucosa de 75 g.
- Aplicación de inmunoglobulina anti-D en la semana 28 en pacientes Rh negativas no sensibilizadas
- Signos y síntomas de parto pretérmino
- Síntomas de depresión en el embarazo

Consulta entre 29-34 semanas de gestación

- Revisión de la frecuencia cardiaca fetal
- Altura uterina
- Movimientos fetales
- Evaluación de presión arterial, peso materno e índice de masa corporal.
- Exámenes de laboratorio: determinación de proteinuria por tira reactiva
- Exámenes de gabinete: ultrasonido (para evaluación de crecimiento) o prueba sin estrés de acuerdo a criterio médico y antecedentes obstétricos
- Signos y síntomas de preeclampsia
- Signos y síntomas de parto pretérmino
- Signos y síntomas de depresión en el embarazo

Consulta entre 35-40 semanas de gestación

- Revisión de la frecuencia cardiaca fetal
- Altura uterina
- Movimientos fetales
- Evaluación de presión arterial, peso materno e índice de masa corporal.
- Exámenes de laboratorio: determinación de proteinuria por tira reactiva
- Exámenes de gabinete: ultrasonido o prueba sin estrés de acuerdo a criterio médico
- Signos y síntomas de preeclampsia
- Signos y síntomas de parto pretérmino
- Signos y síntomas de depresión en el embarazo
- Orientación sobre lactancia materna⁴

Si el servicio solo puede proporcionar un solo ultrasonido, se recomienda que éste se realice entre las 18 a 20 semanas.⁵

- En cada consulta solicitar a la paciente que se realice lavado de manos y colocar cubrebocas.
- Si la paciente acude acompañada por algún familiar, esta persona deberá esperar afuera de la unidad, manteniendo la sana distancia de al menos 1.8 metros entre cada persona.
- Proveer agua y jabón o alcohol en gel para el lavado frecuente de manos en la sala de espera.³
- De preferencia se deben evitar las áreas de espera compartidas.¹
- El personal de salud buscará de manera intencionada, factores de riesgo y
- sintomatología para sospecha de COVID-19, en todas las pacientes.
- Se debe definir y señalar desde el acceso al establecimiento, una ruta de traslado
- interno para la atención de pacientes que acuden con síntomas respiratorios, y ubicar un consultorio lo más cercano a la entrada, para estas pacientes.³
- Se recomendará a todas las gestantes que contacten telefónicamente por sospecha de COVID-19, acudir a urgencias para valoración clínica y para realizar el cribado de SARS-CoV-2 con PCR. En casos de clínica leve sin comorbilidades, se darán recomendaciones y prescripción de tratamiento y se programará seguimiento telefónico (llamada telefónica en 24 y 48 horas para valorar la evolución clínica)⁶
- Las pacientes embarazadas con síntomas respiratorios, sin dificultad respiratoria, no deben asistir a su atención

prenatal ni realizarse estudios de gabinete (laboratorio y ultrasonido) en los siguientes 14 días de remitidos los síntomas. Se deberá programar una nueva cita de manera telefónica o a través de la página web institucional para evitar exposiciones innecesarias.⁶

- La vacuna contra la influenza está indicada tanto para las embarazadas, como para el personal de salud.
- Priorizar en la consulta prenatal la atención de mujeres con embarazo de alto riesgo (valorar cuidadosamente si requiere atención en un segundo nivel o Módulo Mater y realizar la referencia correspondiente).³

Las unidades deben emplear teleconferencias y videoconferencias cuando sea posible. Debe reconocerse que las citas virtuales, particularmente por teléfono, pueden causar nuevos desafíos en la construcción de relaciones entre profesionales de la salud y las pacientes, otra de las limitaciones de los métodos de consulta virtual incluyen que algunas mujeres no tendrán acceso a internet en sus dispositivos móviles u otro hardware de computadora.¹

Las complicaciones únicas, limitadas a las pacientes embarazadas, incluyen decisiones de monitoreo fetal, administración de corticosteroides prenatales y parto que deben individualizarse porque aún no hay un consenso estratégico para esta enfermedad en particular. Aún así, la monitorización fetal de pacientes embarazadas con COVID-19 debe seguir las mismas consideraciones que en otras enfermedades críticas; la finalización del embarazo debe considerarse solo después de la viabilidad fetal, cuando no ponga en riesgo la salud de la madre, o como una medida no invasiva del estado materno. Si bien, con base en informes iniciales, la exposición prolongada a los corticosteroides en dosis altas está, teóricamente, asociada con desenlaces adversos en la paciente con COVID-19, los cursos de corticosteroides para la madurez pulmonar fetal son cortos y pueden administrarse solo si la probabilidad de parto prematuro es alta.

Existen datos recientes que sugieren una alta incidencia de complicaciones tromboticas en pacientes embarazadas, hos-

pitalizadas en la sala de cuidados intensivos, con infección por COVID-19. En ellas, las altas dosis profilácticas y terapéuticas de anticoagulantes deben considerarse seriamente debido al estado hipercoagulable conocido del embarazo.⁷

Tomografía computada en pacientes embarazadas

Con el fin de conocer las características clínicas y los desenlaces de las embarazadas confirmadas con COVID-19, se llevó a cabo un estudio retrospectivo que revisó los registros clínicos, de laboratorio, hallazgos y reportes de tomografía computada del tórax de 55 pacientes embarazadas, con sospecha de infección, que ingresaron al Hospital de Salud Materno-infantil de Hubei (Tongji Medical College, Universidad de Huazhong de Ciencia y Tecnología) entre el 20 de enero y el 23 de marzo de 2020.

La tomografía computada pulmonar juega un papel importante en el diagnóstico de la infección por COVID-19 y observación del efecto terapéutico. Las anomalías de imagen se advirtieron, incluso, en pacientes asintomáticas. Las que tuvieron confirmación de neumonía por COVID-19 tenían características de imagen típicas, que pueden ser útiles en la detección temprana de casos con alta sospecha y en la evaluación de la gravedad y extensión de la enfermedad.

Se concluyó que los síntomas clínicos y los indicadores de laboratorio no son obvios para las mujeres embarazadas con COVID-19 asintomáticas y leves. La tomografía computada pulmonar, más el examen de rutina de sangre, son más adecuados para encontrar infección por COVID-19 asintomática o leve, y para detectar a las embarazadas con COVID-19 en el área del brote de infección.

Tomó tiempo confirmar, con estudios de laboratorio, la infección por COVID-19 en las embarazadas que ya estaban en trabajo de parto. La tomografía computada pulmonar y el examen de rutina de sangre de WBC, neutrófilos y linfocitos son los más adecuados para detectar mujeres embarazadas con COVID-19 asintomático o infección leve.⁸

SUSCEPTIBILIDAD FISIOLÓGICA A COVID-19

Sistema cardiorrespiratorio

La rinitis gestacional, debida a estrógenos, la hiperemia de la nasofaringe, la congestión nasal marcada y la rinorrea suelen afectar a 20% de las mujeres sanas, al final del embarazo. Es necesario tener en mente que estas características pueden enmascarar los síntomas de coriza de COVID-19, que conducen a la eliminación viral y la transmisión comunitaria sin control.

La falta de aliento ocurre en 18% de los pacientes con COVID-19. Sin embargo, la disnea fisiológica debida a las mayores demandas de oxígeno de la embarazada y al metabolismo elevado, la anemia gestacional y el consumo de oxígeno fetal, son comunes y deben distinguirse de la disnea patológica.

Además, los volúmenes pulmonares están alterados: la capacidad residual funcional, los volúmenes al final de la espiración y los volúmenes residuales disminuyen de manera constante desde las primeras semanas de embarazo debido a la inmovilización diafragmática por el útero grávido, lo que resulta en disminución de la capacidad pulmonar total e incapacidad para eliminar las secreciones pulmonares de manera efectiva. Esto debe tenerse en mente porque la neumonía por COVID-19 evoluciona rápidamente de la consolidación focal a la bilateral difusa del parénquima pulmonar; esto, en el contexto de los cambios pulmonares descritos característicos del embarazo, fácilmente predispone a la insuficiencia respiratoria hipoxémica.

Sistema inmunológico

Las citocinas, producidas por los linfocitos T-helper (Th), regulan la inmunidad y la inflamación. Las tipo Th1 son microbicidas y proinflamatorias e incluyen, principalmente, interferón- γ (IFN- γ), interleucina (IL) 1a, IL-1b, IL-6 e IL-12. Por el contrario, las citocinas tipo Th2 son antiinflamatorias y comprenden: IL-4, IL-10, IL-13 y el factor de crecimiento transformante b (TGF- β). En el embarazo, la atenuación de la inmunidad celular por las células Th1, debida al cambio fisiológico a un entorno dominante Th2, contribuye a la morbilidad

infecciosa general al aumentar la susceptibilidad de la madre a patógenos intracelulares, como los virus.

En COVID-19 se ha descrito una variedad de respuestas inmunes y la temprana adaptativa puede ser predictiva de gravedad más leve de la enfermedad.

Las mujeres embarazadas son, desproporcionadamente, afectadas por enfermedades respiratorias que se asocian con aumento en la tasa de infecciones, morbilidad y alta mortalidad materna. Si bien las infecciones por coronavirus son leves, el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el síndrome respiratorio de Medio Oriente por coronavirus (MERS-CoV) son las epidemias de las dos últimas décadas y han sido sumamente graves, con alrededor de un tercio de mujeres embarazadas infectadas que fallecieron.⁹

Recomendaciones en la atención de urgencias y seguimiento del embarazo en pacientes con COVID-19

De las 7 a las 14 semanas de gestación se vigilará vitalidad y se recomienda realizar un ultrasonido obstétrico si las condiciones de atención y maternas lo permiten, considerando siempre su comorbilidad.

En segundo trimestre se debe considerar todo lo anterior y de existir alguna indicación materna y/o fetal que requiera interrupción del embarazo, esta debe sesionarse con Neonatología, Obstetricia y de contar con apoyo de Genética y Medicina Materno Fetal, explicando a la paciente señales de alarma.

De las 28 semanas de gestación y en adelante considerar la viabilidad fetal, revisar vitalidad fetal y características del líquido amniótico. Si cuenta con disponibilidad de ultrasonido obstétrico, realizarlo. Además de registro cardiotocográfico para búsqueda de datos ominosos y así normar la conducta obstétrica.

Manejo de la paciente embarazada con sospecha o diagnóstico de COVID-19.

Criterios de ingreso a hospitalización por COVID-19

1. Disnea
2. omqSOFA > 2*
 - Frecuencia respiratoria mayor de 22 lpm
 - Tensión arterial sistólica menor de 100 mmHg
 - Glasgow menor de 13
3. PaO₂ menor de 65 mmHg o saturación de oxígeno menor de 90% al aire ambiente.
4. Radiografía de tórax: neumonía con infiltrados con imagen de vidrio despulido bilateral.

Infección por coronavirus COVID-19 y embarazo en mujeres con condiciones médicas subyacentes

Las series de casos publicados con infección por SARS-CoV-2 y embarazo son escasas y con pocas pacientes. En ninguna se menciona la asociación de alguno de los casos de estudio con condiciones médicas subyacentes o comorbilidades maternas. Por ello se dispone de poca información para poder diseñar un algoritmo de tratamiento de pacientes embarazadas con infección por COVID-19 considerando cada una de las condiciones médicas que confieren mayor riesgo de experimentar las formas severas de la enfermedad. Por ello, la información que se incluye en este documento contempla las recomendaciones de algunos organismos internacionales para pacientes embarazadas con alguna comorbilidad médica e infección por COVID-19.

Se considera enfermedad subyacente a todo padecimiento crónico que pueda deteriorar, de alguna manera, al sistema inmunológico. Se refiere a todo problema médico crónico o relevante que habitualmente requiere tratamiento a largo plazo. El deterioro del sistema inmunológico predispone a la paciente a un riesgo mayor de complicaciones serias o enfermedades infecciosas.

De las enfermedades subyacentes las más frecuentes son las cardiopatías, las pulmonares (asma, fibrosis quística), la diabetes, el cáncer, leucemias, deficiencias inmunitarias congénitas o adquiridas, como el VIH; todas requieren tratamientos prolongados con esteroides o inmunosupresores. Las de

naturaleza autoinmune: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, miastenia gravis, enfermedad renal crónica o hepatopatías crónicas.

Algunas de las organizaciones que han trabajado con el NHS para emitir advertencias específicas relacionadas con el coronavirus son:

- Asthma UK: coronavirus (COVID-19)
- Versus Arthritis: coronavirus (COVID-19)
- British Heart Foundation: coronavirus – what it means for you if you have heart or circulatory disease
- Stroke Association: coronavirus (COVID-19) information for people affected by stroke

Asma

Las pacientes con asma moderada o severa tienen mayor riesgo de experimentar las formas severas de la infección por COVID-19, que puede afectar todos los segmentos del aparato respiratorio, causar neumonía y enfermedad respiratoria aguda.

Tratamiento

En la actualidad no existe un tratamiento específico. La mejor manera de prevenir la enfermedad es evitar la exposición al virus. Se recomienda administrar los medicamentos prescritos para el asma exactamente como fueron indicados, procurar tener las dosis necesarias para 30 días y evitar los factores desencadenantes de crisis.

Es necesario estar atentos a la aparición de nuevos síntomas originados por la COVID-19 o debidos a la exacerbación de la enfermedad subyacente. Lo común son las exacerbaciones de las enfermedades pulmonares crónicas o el asma no se asocian con temperatura alta o fiebre.

Si las condiciones generales son buenas y la disnea no es severa, se recomienda permanecer en casa durante 7 días. En caso de agravarse los síntomas es necesario atenderlos de inmediato. (ASTHMA UK: coronavirus (COVID-19).

Si los síntomas de asma se agravan y se tienen síntomas de COVID-19 será necesario establecer contacto con los médicos del servicio de urgencias, describirles los síntomas y mencionar los medicamentos de los que sí ha tenido una reacción positiva en las últimas 4 horas.

Pacientes con infección por VIH

En la actualidad no se dispone de información específica acerca del riesgo de infección por COVID-19 entre quienes viven con VIH; sin embargo, el riesgo es mayor en quienes tienen conteo bajo de células CD4 (menos de 200 células/mm³) y quienes no están recibiendo tratamiento antirretroviral.

Si la paciente recibe tratamiento antirretroviral altamente activo, es importante que lo continúe y seguir las recomendaciones del médico tratante; esta es la mejor manera de mantener sano el sistema inmunológico. Algunos tipos de fármacos indicados a pacientes con infección por VIH (lopinavir-ritonavir) se han evaluado en el tratamiento de COVID-19. Ensayos clínicos efectuados en China han demostrado que ninguno de los dos fármacos o su uso conjunto disminuyen el tiempo de recuperación o la carga viral en pacientes hospitalizados por COVID-19 y neumonía. Hasta que no disponga de mayor información al respecto, las pacientes con VIH no deben cambiar su esquema de tratamiento en un intento por prevenir o tratar la COVID-19.

Cardiopatías

Algunas pacientes con cardiopatía se consideran con riesgo extremadamente alto de experimentar formas severas de la infección por coronavirus. Las cardiopatías incluidas en esta categoría son: trasplante cardíaco, embarazo y cardiopatía de alguna de las siguientes: cardiopatía isquémica (sintomática), cardiomiopatía hipertrófica (con afectación de la función cardíaca), hipertrofia del ventrículo izquierdo causada por hipertensión arterial, hipertensión arterial pulmonar, estenosis o insuficiencia valvular moderada o severa, insuficiencia cardíaca que afecte la función ventricular izquierda, cardiopatía congénita significativa. Si se tiene alguna de las enfermedades

referidas la recomendación es permanecer en casa durante 12 semanas (CDC. Coronavirus Disease 2019).

Cardiopatías con riesgo no extremadamente alto pero con riesgo particularmente alto son: cardiopatía y enfermedad pulmonar o renal crónicas agregadas; cardiopatía isquémica que restringe la vida diaria; insuficiencia cardíaca con hospitalización en el último año; valvulopatías severas sintomáticas; cardiomiopatía sintomática; cardiopatías congénitas de cualquier tipo si se tiene, además: enfermedad pulmonar, hipertensión pulmonar o cardiopatía congénita compleja.

Cardiopatías con riesgo alto: cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, embarazo, diabetes, asma, IMC mayor de 40, tabaquismo, antecedente de accidente vascular cerebral.

Se recomienda continuar de manera firme con la medicación, a menos que su médico tratante indique algún cambio. Suspender la medicación puede ser sumamente peligroso y condicionar un deterioro en la salud.

En caso de infección por COVID-19 el médico tratante debe decidir, o no, la suspensión de los inhibidores de ECA y los diuréticos (British Heart Foundation).

El 3.45% de los fallecimientos ha sucedido en individuos con una comorbilidad cardiovascular, hasta el día del 31 de marzo de 2020.

Enfermedades reumáticas

Las pacientes no deben suspender su tratamiento, a menos que la indicación sea por su médico tratante. Suspender la medicación incrementa el riesgo de un brote (*flare*) de actividad de la enfermedad que puede condicionar mayor riesgo de infecciones.

En relación con los esteroides y la COVID-19 existe poca información; sin embargo, se tiene la preocupación de que los esteroides pueden afectar a las personas con COVID-19, en parte dificultando la depuración del virus. Las nuevas guías relacionadas con la prescripción de esteroides advierten que

las personas tratadas con esteroides de manera crónica deben continuarlos; si ya no están indicados el médico tratante valorará el reinicio por vía oral o parenteral si no existe otra opción para tratar la condición médica. Deben indicarse a la menor dosis posible y por el menor tiempo; no deberán indicarse los esteroides si existe posibilidad de contraer COVID-19, aun si no hay síntomas en ese momento.

Es por demás peligroso suspender súbitamente el tratamiento con esteroides pues ello puede originar síntomas de deprivación; si el paciente toma esteroides y existe preocupación por la infección por COVID-19, no debe suspenderse la medicación hasta que el médico tratante lo decida (Arthritis Research UK).

El porcentaje de fallecimientos reportado de pacientes con inmunosupresión era de 6.9% hasta el día 31 de marzo.

El porcentaje reportado de enfermedad renal crónica fue de 17.24% de los fallecimientos hasta el día 31 de marzo de 2020.⁶

Conducta ante una embarazada que consulta telefónicamente por síntomas compatibles con infección por COVID-19

A todas las embarazadas debe recomendárseles entrar en contacto telefónico con su médico ante la mínima sospecha de COVID19, acudir a urgencias para valoración clínica y para prueba de confirmación de SARS-CoV-2 con PCR. En casos de síntomas leves, sin comorbilidades, se darán recomendaciones y prescribirá tratamiento y se programará seguimiento telefónico (en 24 y 48 horas para valorar la evolución clínica).

Conducta en el servicio de Urgencias ante una embarazada con sospecha de infección por COVID-19

Las pacientes deberán conducirse con mascarilla quirúrgica, sin acompañante, a la zona de aislamiento establecido y el personal de salud la atenderán siguiendo el protocolo de protección. Se proporcionará mascarilla quirúrgica al acompañante y se le indicará que espere fuera del edificio hospitalario

o en la sala de espera.

Valoración clínica por parte del especialista. La valoración inicial podrá ser telefónica para confirmar que se trata de un contacto estrecho, un caso con sospecha clínica o un caso confirmado.

- Historia clínica y exploración física: incluyendo saturación de oxígeno y frecuencia respiratoria.
- Radiografía de tórax: se tomará si hay indicación clínica conforme a los síntomas y los hallazgos de la exploración clínica (fiebre, saturación de oxígeno, frecuencia respiratoria, dificultad respiratoria). Se pondrán en práctica las medidas habituales de protección fetal (delantal abdominal).
- Análisis de laboratorio: hemograma, bioquímica con Na, K, Ca, Mg, proteínas totales, creatinina, perfil hepático con LDH, urea, PCR, ferritina y dímero D y coagulación. Debe advertirse e insistirse que se trata de un caso en investigación por COVID-19.
- Auscultación frecuencia cardiaca fetal, monitorización y ecografía fetal para confirmar la viabilidad y el bienestar del feto.
- Obtención de muestras respiratorias para PCR de SARS-CoV-2:
 - Frotis de la vía respiratoria superior (nasofaríngeo) e inferior (esputo o lavado broncoalveolar) de forma selectiva en los casos con tos productiva que determine el médico especialista. Para cursar la muestra:
 - Frotis de forma NO urgente en los casos susceptibles de atención ambulatoria, y se informará telefónicamente a la paciente el seguimiento que habrá de efectuarse por este medio. Para la toma de muestras, transporte y medidas de seguridad: se remite al PNT específico.

- Frotis urgente solo en las embarazadas que requieran ser hospitalizadas, por las implicaciones en el embarazo (administración de tratamientos, etc.), el recién nacido y el aislamiento necesario para evitar la transmisión de la infección.
- En temporada gripal se seguirá el protocolo específico “gripe y gestación” con obtención de frotis específico solo en los casos que requieran hospitalización y administración de tratamiento empírico con oseltamivir.
- Durante la espera de los resultados, la paciente deberá permanecer en situación de aislamiento. En caso de gravedad la paciente se trasladará, previo acuerdo con el infectólogo e intensivista, a cuidados intensivos.

Clasificación de la gravedad y criterios de hospitalización para embarazadas con COVID-19

Las pacientes pueden clasificarse según la gravedad de las infecciones respiratorias en casos leves, moderados o severos. Se utilizará la escala de gravedad CURB-65 (**Cuadro 1**) y la de ingreso a UCI ATS/IDSA (**Cuadro 2**) como herramienta de ayuda en la decisión inicial de hospitalización y como apoyo al criterio clínico.

Infección leve

Enfermedad no complicada, que cursa con síntomas locales en las vías respiratorias altas (tos laríngea, rinorrea) y puede cursar con síntomas inespecíficos: fiebre o dolor muscular. Escala CURB-65=0. Alta a domicilio conforme a la situación obstétrica y siguiendo las recomendaciones especificadas:

- Reposo domiciliario y control de la temperatura. Antitérmicos (paracetamol hasta un máximo de 1 g cada 6 h) si es necesario.
- Hidratación adecuada.
- Heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas: está indicado el tratamiento en todas las embarazadas

Cuadro 1. Criterios de ingreso en pacientes embarazadas con COVID-19

Criterios de ingreso	
•	Fiebre persistente, mayor de 38° C aún con paracetamol
•	Radiografía de tórax con signos de neumonía
•	Paciente embarazada con comorbilidades: hipertensión arterial, EPOC, diabetes gestacional, inmunosupresión (trasplante, infección por VIH con concentración <350 CD4), tratamiento prolongado con corticosteroides (equivalente a >20 mg y menor de dos semanas), tratamiento inmunosupresor, neutropenia, etc. Requiere la valoración cuidadosa con el infectólogo
•	Escala de gravedad CURB-65 con puntuación total ≥ 1 (cada ítem puntúa 1):
	C Confusión aguda
	U Urea >19 mg/dL
	R ≥ 30 respiraciones por minuto
	B presión sistólica ≤ 90 mmHg o diastólica ≤ 60 mmHg
	65 Edad ≥ 65 (no aplica)
•	Criterios de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (Cuadro 2)

Tomada de Clinic Barcelona. Protocolo coronavirus (COVID-19) y gestación. Mayo 2020.

Cuadro 2. Criterios de ingreso a la unidad de cuidados intensivos

Criterios de ingreso a la unidad de cuidados intensivos: 1 mayor o 3 menores	
Criterios mayores	<ul style="list-style-type: none"> • Requerimiento de ventilación mecánica invasiva • Choque con requerimiento de vasopresores
Criterios menores	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia respiratoria ≥ 30 • $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ • Infiltrados multilobares • Confusión-desorientación • Uremia (BUN >20 mg/dL) • Leucopenia <4000 cel/mm³ • Trombocitopenia: plaquetas <100,000 cel/mm³ • Hipotermia: temperatura central de 36° C • Hipotensión con requerimiento de administración abundante de fluidos

Tomada de Clinic Barcelona. Protocolo coronavirus (COVID-19) y gestación. Mayo 2020.

asintomáticas o con síntomas leves que no requieren hospitalización y se disponga de PCR positiva. Deberá mantenerse el tratamiento 10 días en las embarazadas que no se disponga del reporte de la PCR. Se prescribirá la heparina de bajo peso molecular y en la consulta telefónica posterior se valorará el inicio de la misma o no en función del reporte de la PCR.

- Aislamiento domiciliario con medidas de higiene de manos y aislamiento del resto de los familiares.
- Dar indicaciones claras de los motivos por los que debe solicitar una nueva consulta a urgencias (entre otros, aparición de dificultad respiratoria o fiebre alta resistente a los antitérmicos).
- Programar la llamada telefónica en 24 y 48 horas para valorar la evolución clínica y e informar el reporte del frotis-PCR. En los casos con PCR negativa y buena evolución clínica a las 48 horas, se dará el alta en la llamada telefónica correspondiente.

Las visitas rutinarias del embarazo, análisis y ecografías de tamizaje se pospondrán, si es posible, incluso 4 semanas después del inicio de los síntomas o ante la negativización de la PCR. Se programará la PCR de comprobación y de serología específica para SARS-CoV-2.

- Inicio de COVID en menos de 6 semanas: a todas las embarazadas que se deban visitar.
- Inicio de COVID entre 6-8 semanas: a todas las embarazadas:
 - Que hayan requerido ingreso a cuidados intensivos por COVID grave.
 - En embarazadas inmunodeprimidas (trasplantadas, infección VIH menos de 350 CD4, tratamientos inmunosupresores o tratamiento con corticoides equiva-

lentes a más de 20 mg prednisona durante más de 2 semanas).

- Con síntomas persistentes más allá de 6 semanas.
- Más allá de las 8 semanas se considerarán COVID negativas y no requerirán frotis de comprobación.

Infección moderada

Neumonía leve: confirmada con radiografía de tórax y sin signos de gravedad. SaO₂ aire ambiente mayor de 90%. Sin necesidad de vasopresores ni asistencia ventilatoria. Escala CURB-65 ≤1.

En el área de maternidad se indicará el ingreso (sala de hospitalización COVID).

Infección grave

Neumonía grave: insuficiencia de ≥ 1 órgano o saturación de oxígeno aire ambiente menor de 90% o frecuencia respiratoria mayor de 30 lpm. Necesidad de vasopresores.

Insuficiencia respiratoria, sepsis o choque séptico

- *Insuficiencia respiratoria:* hallazgos clínicos y radiográficos de infiltrados bilaterales, déficit de oxigenación con índice de SaO₂-FiO₂ ≤ 315, si la PaO₂ no está disponible. Si la PaO₂ está disponible: leve: PaO₂: 200 mmHg (PaO₂/FiO₂); ≤ 300; -moderado: 100 mmHg 2 puntos.

Sepsis: disfunción orgánica que puede identificarse como un cambio agudo en la escala SOFA mayor de 2 puntos. Un *quick SOFA* (qSOFA) con 2 de las siguientes 3 variables clínicas puede identificar a pacientes graves: Glasgow 13 o inferior, presión sistólica de 100 mmHg o inferior y frecuencia respiratoria de 22/min o superior.

- *Choque séptico:* hipotensión arterial que persiste luego del volumen de resucitación y que requiere vasopre-

sores para mantener la presión arterial media en ≥ 65 mmHg y las concentraciones de lactato en ≥ 2 mmol/L (18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia.

Para la valoración de la gravedad de la sepsis puede usarse la escala SOFA (*Sepsis-related, Organ Failure Assessment*).

La identificación temprana de los casos con manifestaciones graves permite indicar, inmediatamente, tratamientos de apoyo optimizados, seguros y rápidos en la unidad de cuidados intermedios-intensivos. Debe tenerse en cuenta que las pacientes con COVID-19 pueden experimentar un deterioro clínico rápido.

Las pacientes con infección grave o escala CURB-65 mayor de 1 se trasladarán, en acuerdo con el anestesiólogo e infectólogo a la unidad de cuidados intensivos.

Criteria de hospitalización de embarazadas con COVID-19

Caso con criterio de ingreso y de investigación COVID-19

Los criterios para considerar un caso en investigación son cambiantes con la evolución de la epidemia. En la actualidad se considerará caso en investigación:

- Embarazada con fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ o signos o síntomas de infección respiratoria que cumpla criterios para hospitalización.
- Cualquier embarazada hospitalizada por causa obstétrica (parto, APP, legrado, etc.) para descartar infección asintomática y poder establecer medidas de aislamiento.

Procedimientos diagnósticos cuando se cumplan los criterios de investigación

- Se practicarán enseguida de haber llegado al acuerdo de internar a la paciente.

Radiografía de tórax: si no se ha tomado previamente. En caso de indicación diagnóstica también se podrá realizar una TAC torácica. Para ambas exploraciones se utilizarán las medidas habituales de protección fetal (delantal abdominal).

Muestra de sangre:

- Perfil COVID-19 para hematología, bioquímica, coagulación, dímero D y marcadores de severidad (perfil de seguimiento COVID: laboratorio, tiempo de coagulación si no se ha solicitado previamente). Debe tenerse en cuenta que el dímero-D puede estar incrementado 2 a 3 veces por la propia gestación. En el momento actual se considera su determinación para valorar la progresión individual.
- En infecciones graves valorar la solicitud de marcadores de severidad (procalcitonina, que es un marcador de sobreinfección bacteriana, troponina I y ferritina).
- En pacientes con inicio de datos clínicos mayor de 7 días deberá solicitarse serología-anticuerpos SARS-CoV-2, porque su reporte puede ayudar a la valoración de la cronología de la infección, sobre todo en pacientes con infección de larga evolución, o pasada.
- Solicitar serologías VIH + VHB y cuantiferón (no urgente) debido a que los tratamientos utilizados pueden tener efecto en estas infecciones. Indicar en la petición que se trata de un caso en investigación por COVID-19.

Pacientes con indicación de hospitalización por caso confirmado o en investigación de COVID-19

5. En casos de infección moderada (fiebre, neumonía leve) o leve con criterios para hospitalización (por comorbilidades) se indicará ingreso al área de maternidad en la sala de hospitalización COVID o en sala de hospitalización.

Las pacientes requerirán monitorización continua de: ECG, presión arterial no invasiva (PANI) y saturación de oxígeno; vigilancia por enfermería especializada.

El especialista en Medicina materno fetal, en conjunto con infectólogo, harán el seguimiento a la embarazada y con el soporte del anestesiólogo si es necesario para valorar la gravedad de la clínica y decidir de común acuerdo la necesidad de traslado.

En la actualidad no existe un esquema de tratamiento específico debidamente establecido para COVID-19. Se iniciará el esquema de tratamiento lo antes posible conforme al protocolo general de actuación vigente en la sala de hospitalización: dos comprimidos de lopinavir-ritonavir (Kaletra®) cada 12 h por vía oral (7 días, posteriormente valorar alargar a 14 días). Puede valorarse la indicación concomitante con interferón beta 1b (interferon BETA-1B, SC, Vial (Betaferon)) (3 dosis de 8 millones de UI en días alternos) solo durante la primera semana a partir del inicio de los síntomas. Estos tratamientos no están contraindicados durante el embarazo, pero requieren consentimiento. En caso de infiltrado alveolar o procalcitonina elevada, valorar el inicio de 1 a 2 g de ceftriaxona cada 24 h por vía intravenosa y 400 mg de teicoplanina cada 12 h (3 dosis) y seguir con 400 mg cada 24 h, por sospecha de sobreinfección bacteriana.

En determinados casos de infección leve, con criterios de ingreso (comorbilidades, o neumonía leve [infiltrado unilateral que solo afecta un segmento pulmonar], con PCR menor de 5 mg/dL, linfocitos más de 1000 células por mm³, dímero D).

Durante el ingreso hospitalario deberá administrarse heparina de bajo peso molecular profiláctica. Los criterios para alta hospitalaria son:

- *Criterios de estabilidad clínica:* saturación de oxígeno basal $\geq 94\%$, sin alteración del estado mental y capacidad para la ingesta oral.
- *Criterios de buena evolución analítica:* recuento linfocitario normal o en aumento respecto al valor basal, PCR, ferritina y LDH normales o en descenso.

Pacientes con indicación de ingreso por causa obstétrica

En toda paciente que requiera hospitalización por motivos obstétricos (trabajo de parto, metrorragia, rotura prematura de membranas, amenaza de parto prematuro, etc.) se comprobará si dispone de frotis-PCR tomado en consulta externa en los últimos 7 días; si no, se hará una toma urgente.

El personal de medicina materno-fetal no deberá actuar hasta que la paciente esté convenientemente aislada y protegida. Un procedimiento obstétrico urgente no deberá demorarse para la obtención de las muestras respiratorias, ni para llevar a cabo el protocolo diagnóstico COVID-19.

La paciente permanecerá en régimen de aislamiento de contacto y gotas hasta que pueda descartarse el caso, de preferencia en una habitación de presión negativa. En caso confirmado mantendrá el régimen de aislamiento mientras dure el ingreso o hasta la negativización de la prueba diagnóstica (PCR respiratoria), siempre que tenga criterios de ingreso por motivos obstétricos. Se hará una observación del estado de la madre que incluya: control de la temperatura, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno. Las decisiones del tratamiento de la infección serán tomadas en conjunto con el infectólogo. Los procedimientos terapéuticos obstétricos (APP, preeclampsia...) serán los habituales, pero de forma muy racionalizada para el control de la madre y del feto, teniendo en cuenta que la atención médica-enfermería se llevará a cabo solo con el personal indispensable. Deberá administrarse heparina de bajo peso molecular profiláctica durante el ingreso hospitalario y al alta médica en función de los factores de riesgo trombóticos individuales.⁶

REFERENCIAS

1. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2020.
2. Instituto Nacional de Perinatología, Lineamiento técnico abordaje de infección por COVID-19 en el periodo perinatal por contingencia.

3. Gobierno de México / Secretaría de Salud, Lineamiento para la prevención y mitigación de COVID-19 en la atención del embarazo, parto, puerperio y de la persona recién nacida. Fecha: abril 2020
4. Guía de Práctica clínica para el Control Prenatal con Enfoque de Riesgo. México: Secretaria de Salud; 2009
5. Guidance for antenatal screening and ultrasound in pregnancy in the evolving Coronavirus (COVID-19) pandemic. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists March 2020.
6. Clinic Barcelona. Protocolo coronavirus (COVID-19) y gestación. Mayo 2020.
7. Hirsberg A, Kern-Goldberger A, Levine L, Pierce-Williams R, Short W, Parry S, Berghella V, Triebwasser J. Care of critically ill pregnant patients with coronavirus disease 2019: a case series. *American Journal Of Obstetrics Gynecology*. 2020.
8. Yan H, Sun G, Tang F, Peng M, Gao Y, Peng J, Xie H, Zhao Y, Jin Z. Clinical features and outcomes of pregnant women suspected of coronavirus disease 2019. *Elsevier*. Abril 2020, 16:3
9. Dashraath P, Lin S, Wong J, Xian Mei, Lim L, Li S, Biswas A, Choolani M, Mattar C, Su L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American Journal Of Obstetrics Gynecology*. Junio 2020.



COVID-19 Y EL FETO COMO PACIENTE

RICARDO JAVIER VARGAS MACÍAS,
DIANA ALEJANDRA JIMÉNEZ CABRERA

INTRODUCCIÓN

En el año 2019 se identificó un nuevo coronavirus llamado SARS-CoV-2, causante de la enfermedad por COVID-19, que empezó a diseminarse por todo el mundo y a volverse un problema de salud pública y generar la primera pandemia del siglo XXI.

El espectro de la enfermedad varía desde una infección asintomática hasta un síndrome respiratorio agudo severo. La tasa de mortalidad es de 0 a 6%, dependiendo de diversos factores, principalmente poblacionales.

La mujer embarazada y, por lo tanto el feto, se consideran población vulnerable debido a la historia natural de la enfermedad, la posible transmisión vertical y las alteraciones inmunológicas y respiratorias.

La COVID-19 ha modificado la vigilancia materna y fetal y se ha vuelto un desafío para el personal de salud implicado en la atención obstétrica.

Trasmisión trasplacentaria de la infección por SARS-CoV-2

En los primeros informes de ensayos de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) para síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) se evidenció que la transmisión vertical intrauterina era poco factible.¹ Hoy día son posibles las

pruebas serológicas de cordón umbilical y sangre neonatal. Sin embargo, hasta ahora, no está claro si el SARS-CoV-2 se transmitir de la madre al feto porque su mecanismo principal de contagio es a través de gotitas que se producen cuando una persona infectada tose, estornuda o habla.² La viremia se encuentra en 1% de los pacientes con síntomas de COVID-19³ y generalmente es baja y transitoria, lo que sugiere que es poco probable que el virus se transmita intrauterino.⁴ Se ha planteado la hipótesis de transmisión perinatal, pero no está claro si ocurre por vía transplacentaria, intraparto o a través de la exposición ambiental.⁵⁻¹⁰

El feto adquiere tempranamente la capacidad de producir inmunoglobulinas séricas debido al paso de la IgG materna a través de la placenta, por lo que el feto muestra anticuerpos IgG maternos. Sin embargo, los anticuerpos maternos de IgM no atraviesan la placenta y su existencia en la sangre fetal es indicativa de una respuesta inmunitaria fetal.¹¹

Existe el reporte de dos casos de inicio temprano, con síntomas leves de COVID-19 y PCR positiva en el segundo y cuarto día de vida extrauterina, pero sin determinación de la transmisión transplacentaria. En otro caso se evidenciaron las concentraciones elevadas de anticuerpos IgM e IgG a dos horas del nacimiento; sin embargo, la RT-PCR se reportó negativa, lo que podría argumentar que los ensayos con IgM son propensos a resultados falsos positivos y negativos.¹²

Hace poco se publicó un caso donde se demostró la transmisión vertical de SARS-CoV-2 a través de la detección del virus en una muestra de líquido amniótico en una bolsa intacta y en muestras sanguíneas del neonato; se encontraron los genes “E” y “S” del SARS-CoV-2.¹³ La muestra del líquido amniótico se obtuvo durante una cesárea practicada a una embarazada con síntomas respiratorios y aparente daño fetal, consistente con alteraciones en el registro cardiotocográfico que justificaron el procedimiento.¹⁴

La RT-PCR de la placenta fue positiva para ambos genes SARS-CoV-2, con mayor carga viral en este tejido que en el de líquido amniótico, sangre materna o fetal. El examen histológico

placentario describe depósitos difusos de fibrina perivelloso con infarto intervelloso agudo y crónico.¹⁴

La infección congénita neonatal por SARS-CoV-2 se considera probada si el virus se detecta en el líquido amniótico antes de la ruptura de membranas o en sangre del recién nacido extraída tempranamente. En este caso reportado se encontró el gen “E” y “S” positivos en las tres muestras.¹⁴ Se han reportado otros casos de posible transmisión perinatal pero sin análisis sistemático; por eso se clasificaron como posibles casos.¹⁵

Se ha sugerido que la viremia materna causa infección placentaria; esto es posible demostrarlo por inmunohistoquímica, ocasionando reacción inflamatoria significativa y, más tarde, viremia neonatal.

Está demostrado que la placenta muestra expresión para la enzima convertidora de angiotensina 2, que es receptor del SARS-CoV-2,¹⁶ por lo que la trasmisión de madre a feto durante el primer trimestre parece poco probable, debido a que la expresión de ARN para el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 en el trofoblasto es baja entre las 6 y las 14 semanas de gestación. Sin embargo, debido a la insuficiencia respiratoria materna y a la hipoxemia que genera la enfermedad, podría generar interrupción del flujo placentario y, a su vez, aborto espontáneo.¹⁷

Complicaciones fetales

Los primeros datos obtenidos de la pandemia sugirieron que el embarazo no aumenta el riesgo de infección por SARS-CoV-2, y no empeora el curso clínico de COVID-19 en comparación con las mujeres no embarazadas de la misma edad.¹⁸⁻²¹ Se advierte que pueden incrementarse las complicaciones perinatales, el riesgo de parto prematuro, ruptura prematura de membranas, alteraciones del crecimiento intrauterino, patrones anormales de frecuencia cardíaca fetal y la incidencia de cesárea.

La hipertermia es un signo común en COVID-19, una preocupación teórica durante la organogénesis en el primer trimes-

tre es su posible asociación con mayor riesgo de teratogénesis, sobre todo defectos del tubo neural o aborto espontáneo. Hasta el momento no se ha demostrado aumento en la incidencia, pero los datos de las infecciones del primer trimestre aún son limitados.^{22,23,24} Se estima que el porcentaje de parto prematuro es de 9% de las mujeres con enfermedad grave y 75% en quienes tienen enfermedad crítica.

Vigilancia fetal en la embarazada con infección por COVID-19

Monitoreo fetal anteparto

La monitorización de la frecuencia cardíaca fetal, la evaluación ultrasonográfica del crecimiento y la cantidad de líquido amniótico se consideran pruebas de bienestar, sobre todo en el tercer trimestre del embarazo. Cada una tiene indicaciones específicas para su aplicación; por lo tanto, el embarazo debe tratarse de acuerdo con los hallazgos ecográficos y las condiciones clínicas de cada paciente.

En mujeres embarazadas con casos confirmados de COVID-19, con síntomas leves, el tratamiento ambulatorio con aislamiento en casa es lo más recomendable, con vigilancia de los movimientos fetales (después de las 28 semanas) una vez al día; con frecuencia de 6 o más movimientos en un lapso de dos horas.

Vigilancia intraparto

Durante el trabajo de parto una práctica común es la vigilancia del patrón de la frecuencia cardíaca fetal con el propósito de disminuir las tasas de morbilidad y mortalidad. En pacientes con infección por COVID-19 se relaciona con hipertermia, hipercoagulabilidad y liberación de citocinas, además de hipoxia materna que pueden ocasionar alteraciones en la frecuencia cardíaca fetal. Se observa una respuesta inflamatoria sistémica que puede conducir a insuficiencia orgánica múltiple.²⁵ Como respuesta a la hipoxia se incrementa la eritropoyetina, que deriva en trombocitosis que ocasiona hipercoagulabilidad y, por lo tanto, datos de coagulación intravascular diseminada.²⁶

Debido a que ya existe un caso confirmado de transmisión transplacentaria es posible que haya una respuesta inflamatoria fetal secundaria al estado inflamatorio materno, que ocasiona irritación al miometrio y reducción de la oxigenación útero-placentaria.^{27,28,29} Tales situaciones afectan la frecuencia cardíaca fetal que deriva en cambios en el trazo del registro tococardiográfico. El feto tiene taquicardia secundaria al paso de citocinas a través de la placenta. Cuando el metabolismo placentario se incrementa puede ocasionar insuficiencia útero-placentaria manifestada con deceleraciones tardías. Si los mediadores inflamatorios maternos llegan a afectar el sistema nervioso central del feto pueden esperarse cambios en la variabilidad fetal secundaria a la inestabilidad del sistema nervioso autónomo.³⁰ Esto sugiere que los cambios observados en los trazos del RCTG son respuestas secundarias a la fisiopatología materna de la infección por COVID-19.³¹

Es frecuente la aplicación de técnicas para mejorar la oxigenación fetal cuando coexiste un patrón no tranquilizador de la frecuencia cardíaca: lateralización materna, administración de líquidos intravenosos y la aplicación de oxígeno complementario. En los casos con sospecha o confirmación de COVID-19 no se recomienda la colocación de máscaras de oxígeno porque son generadoras de aerosoles, con la capacidad de esparcir de forma importante el virus.

Flujometría Doppler en condiciones fetales específicas

La aplicación de pruebas específicas para la vigilancia del bienestar fetal, como la flujometría Doppler, es decisiva para el diagnóstico y seguimiento de fetos complicados con restricción en el crecimiento intrauterino, Anemia (secundaria a inmunización Rh o Parvovirus B19) y patología específica del embarazo múltiple monocorial.

La flujometría Doppler revolucionó la concepción tradicional que se tenía de la medicina perinatal: ayudó a entender el deterioro hemodinámico que sufre el feto en cualquiera de las condiciones mencionadas. Así, pues, permite efectuar intervenciones oportunas y determinar el mejor momento para la finalización del embarazo.

Los protocolos de seguimiento y vigilancia de las condiciones fetales específicas, mediante flujometría Doppler, resultan imprescindibles porque de estas evaluaciones depende la vida del feto. Por tal motivo, en los casos de embarazo y COVID-19 sospechoso o confirmado deberán aplicarse los protocolos de seguridad establecidos para no postergar su vigilancia.

Los profesionales de la salud encargados de aplicar pruebas de vigilancia fetal deben tomar las precauciones necesarias y utilizar el equipo de protección personal pertinente; esto incluye: gafas de seguridad, mascarilla N95, protectores faciales, traje *tybek*, lavado correcto de manos, con agua y jabón y uso de gel antibacteriano. Es de vital importancia que los equipos de monitoreo se saniticen adecuadamente después de su uso.

Momento óptimo de interrupción

En pacientes hospitalizadas con COVID-19, con neumonía sin ventilación mecánica asistida, se ha considerado la finalización del embarazo cuando han transcurrido más de 32 a 34 semanas, antes que la situación pulmonar empeore y la hipoxemia materna ponga al feto en riesgo. No es recomendable finalizar el embarazo antes de las 32 semanas, a pesar de que la situación de la madre puede empeorar en la segunda semana. Siempre que la condición de la madre permanezca estable o mejore, por lo general se sugiere el apoyo continuo con monitoreo fetal para evitar la morbilidad y mortalidad neonatal y, quizá, la morbilidad materna del parto prematuro iatrogénico.³²

El momento de finalizar el embarazo en la paciente hospitalizada intubada y en estado crítico con COVID-19 es un desafío y hasta el momento no hay evidencia de cuál es el óptimo para la finalización. La decisión de finalizar el embarazo depende del estado de salud de la madre y su hijo y debe individualizarse con la intención de disminuir la morbilidad y mortalidad materna y fetal. La vía de finalización dependerá de la condición obstétrica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rasmussen SA, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222: 415-26.
2. Rasmussen SA, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222: 415-26.
3. Wang W, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762997>.
4. Chen S, et al. Pregnant women with new coronavirus infection: a clinical characteristic and placental pathological analysis of three cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020; 49: E005
5. Zeng H, et al. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA* 2020; 323: 1848-49.
6. Dong L, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA* 2020; 323: 1846-48.
7. Zeng L, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics>.
8. Zhu H, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl. Pediatr.* 2020; 9: 51-60.
9. Yu N, et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20: 559-64.
10. Alzamora MC, et al. Severe COVID-19 during Pregnancy and possible vertical transmission. *Am. J. Perinatol.* 2020. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710050>.
11. Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 infection be acquired in utero? More definitive evidence is needed. *JAMA* 2020 [epub ahead of print].
12. Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 infection be acquired in utero? More definitive evidence is needed. *JAMA* 2020 [epub ahead of print].
13. De Luca D, et al. Role of distinct phospholipases A2 and their modulators in meconium aspiration syndrome in human neonates. *Intensiv. Care Med.* 2011; 37: 1158-65.
14. Vivanti AJ, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nature Communications* 2020; 11: 3572.

15. Shah PS, et al. Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2020; 99: 565-68.
16. Li M, et al. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PLoS ONE* 2020; 15: e0230295.
17. Lamouroux AT, et al. Evidence for and against vertical transmission for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2020; 91-93.
18. Rothe C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* 2020; 382: 970.
19. Kupferschmidt K. Study claiming new coronavirus can be transmitted by people without symptoms was flawed. *Science*. February 3, 2020. <https://www.sciencemag.org.pbid1.unam.mx:2443/news/2020/02/paper-non-symptomatic-patient-transmitting-coronavirus-wrong> (Accessed on February 04, 2020).
20. Yu P, et al. A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period. *J Infect Dis* 2020; 221: 1757.
21. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA* 2020.
22. Qian G, et al. A COVID-19 Transmission within a family cluster by presymptomatic infectors in China. *Clin Infect Dis* 2020.
23. He X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26: 672.
24. United States Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Stop the spread in children. Tips to protect children during a COVID-19 outbreak. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019ncov/daily-life-coping/children/protect-children.html>
25. Li X, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* 2020;19:1-7. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>.
26. Terpos E, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020. doi:<http://dx.doi.org/10.1002/ajh.25829>.
27. Rasmussen SA, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know. *Am J Ob-*

stet Gynecol 2020; 2019. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>.

28. Alzamora MC, et al. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. *Am J Perinatol* 2020; 1 (212). doi:<http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1710050>.
29. Chen H, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020; 395 (10226): 809-15, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3).
30. Gracia-Perez-Bonfils A, et al. Does the saltatory pattern on cardiotocograph (CTG) trace really exist? The ZigZag pattern as an alternative definition and its correlation with perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 1-9. doi:<http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1686475>.
31. Gracia-Perez-Bonfils A, et al. Fetal heart rate changes on the cardiotocograph trace secondary to maternal COVID-19 infection. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2020; 252.
32. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Pathol Lab Med* 2020.



COMPLICACIONES TEMPRANAS DURANTE EL EMBARAZO Y COVID-19

ALBERTO BOHÓRQUEZ SERRANO,
JUAN ANTONIO SAUCEDO RAMÍREZ

La mujer embarazada no está inmunodeprimida en el concepto clásico: solo tiene mayor susceptibilidad a los patógenos intracelulares, sobre todo virus, bacterias y parásitos, derivada de las adaptaciones fisiológicas propias de la gestación que se reflejan en mayor morbilidad materna y fetal.

En una revisión sistemática que incluyó a 79 mujeres de las que 41 estaban infectadas por COVID-19, 12 por MERS y 26 por SARS los síntomas más comunes fueron fiebre en 65 de 79, tos en 45 de 79 y disnea en 21 de las 79. Las incidencias obstétricas en todas las infecciones por CoV fueron: aborto espontáneo en 25 de 79, parto prematuro (menos de 37 semana) en 19 de 79, rotura de membranas en 16 de 79 y retraso del crecimiento fetal en 9 de 79. En 66 de las 79 el embarazo finalizó mediante cesárea. En las embarazadas con COVID-19 la complicación obstétrica más frecuente fue el parto prematuro (menos de 37 semanas) en 32 de 79 casos y la tasa de muerte perinatal fue de 7%. En ninguno de los 41 recién nacidos se demostró la transmisión vertical del virus.²

A diferencia de las clasificaciones generales en la mujer embarazada se tiene como consideración que cada una debe considerarse de alto riesgo por la mayor susceptibilidad debido a una

respuesta inmune alterada, sobre todo en el segundo trimestre. Las mujeres embarazadas parecen tener un curso similar de la enfermedad al de la población general. Sin embargo, brotes anteriores con virus respiratorios similares (SARS, MERS) han demostrado que esta población es más vulnerable en el segundo y tercer trimestres. El parto prematuro, la ruptura prematura de membranas y la pérdida del bienestar fetal son las posibles complicaciones de la infección materna por COVID-19. El retraso en el crecimiento intrauterino podría ser una posible complicación a largo plazo en pacientes que se recuperan de la infección por COVID-19. Por lo tanto, es necesario el seguimiento del crecimiento fetal en pacientes embarazadas infectadas con COVID-19, con evaluaciones periódicas mensuales a partir de la semana 24.

El diagnóstico, al igual que en la población general, se establece con base en métodos bioquímicos y pruebas serológicas. No existe contraindicación para la realización de estudios radiológicos. La dosis de radiación para el feto en una radiografía de torax es 0.0005-0.01 mGy y la de una tomografía pulmonar o angiotac es 0.01-0.66 mGy. Los efectos secundarios graves fetales por irradiación son con dosis mayores de 610 mGy.

En cuanto a la hospitalización, los criterios para la embarazada se basan en el *Modified Early Obstetric Warning Score* (MEOWS).

No deben hospitalizarse: las embarazadas con moderada enfermedad y sin comorbilidades, sobre todo con ausencia de disnea y signos vitales estables. El seguimiento puede efectuarse en el domicilio y la indicación de hospitalización debe fundamentarse en los criterios MEOWS.

Hospitalización en Obstetricia: está indicada en embarazadas con enfermedad moderada o con comorbilidades:

1. Neumonía aguda adquirida en la comunidad, con necesidad de administración complementaria de oxígeno.
2. Desaturación menor de 96% con oxígeno con aire ambiente o taquipnea mayor de 21 rpm o evidencia clara de disnea.
3. Signos de infección respiratoria con comorbilidades.

Los criterios de urgencia obstétrica descritos según la FEMECOG (de los que se requiere al menos uno para considerar gravedad obstétrica en una paciente con COVID-19) son:

Hospitalización en cuidados intensivos

En pacientes graves se requiere tratamiento agresivo de hidratación, administración complementaria de oxígeno y fisioterapia torácica. La paciente debe atenderse en una unidad de cuidados intensivos, colocada, de preferencia, en decúbito lateral izquierdo. Permanentemente debe contarse con el apoyo de un equipo multidisciplinario (obstetras, materno-fetales, intensivistas, anestesiólogos, infectólogos). Se recomienda tratamiento con antibióticos cuando se sospeche o confirme una infección bacteriana secundaria. En pacientes con choque séptico se requiere reanimación con líquidos e inotrópicos, para mantener la presión arterial promedio ≥ 60 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) y concentraciones adecuadas de lactato.⁵

Mascio y su grupo, en su estudio con 70 mujeres seleccionadas para revisión, 32 tenían COVID-19, 12 MERS y 26 por SARS. Los investigadores mencionaron que los síntomas de mayor prevalencia fueron: fiebre, tos y disnea en todas las pacientes contagiadas por coronavirus, la proporción agrupada de aborto ocurrió en 8 de 12 pacientes (IC95%: 37.9-87.3), mujeres afectadas por SARS en dos estudios, la proporción agrupada de parto pretérmino en menores de 37 semanas de gestación fue de 24.3%. La ruptura de membranas ocurrió en alrededor de 20.7%, preeclampsia en 16.2%, y restricción del crecimiento en 11.9%. En las infectadas con COVID-19 la complicación más común fue el parto pretérmino, que sucedió en 41% de los casos. Esos autores concluyeron que las pacientes hospitalizadas con infección por coronavirus, incluido COVID-19, más de 90% tenían neumonía y el parto pretérmino fue la complicación más común asociada con esta infección, seguida del parto pretérmino y preeclampsia.¹

Aborto

Hay datos que vinculan a la COVID-19 con aborto. En un artículo se menciona el caso de una mujer de 28 años, con 19 semanas de embarazo y síntomas semejantes a los de la COVID,

razón por la que se hospitalizó. la PCR de diversos fluidos se reportó positiva en la nasofaringe y las membranas maternas. Durante su permanencia en hospitalización tuvo dinámica uterina y datos de trabajo de parto (dilatación de 6 cm), finalmente la expulsión sucedió luego de 10 horas. Los cultivos y PCR para *Candida*, *Gardnerella*, *Chlamydia* y *M. hominis* se reportaron negativos. En la placenta se encontraron infiltrados mixtos, compuestos de neutrófilos y monocitos. Desde luego se trata de un caso aislado del que no puede concluirse que esté directamente asociado con la casusa de la pérdida de la gestación.³

En estudios recientes se menciona que las comorbilidades identificadas en las pacientes infectadas son: diabetes, trastornos hipertensivos del embarazo, anomalías placentarias (placenta previa, placenta acreta y abrupto placentae), hipotiroidismo y anemia, además de anomalías en el cordón. Esas comorbilidades se reportan en, al menos, cierta cantidad de embarazadas con COVI-19, circunstancia que hace necesaria la ventilación mecánica.

Preeclampsia

La preeclampsia es una complicación grave del embarazo que aparece a partir de la semana 20 de gestación y que puede poner en riesgo la vida de la madre y su hijo al no tener tratamiento: la única opción es la finalización del embarazo mediante cesárea.

Se caracteriza por la presión arterial alta y por estar acompañada de proteína en la orina, disminución de plaquetas y elevación de las enzimas hepáticas, entre otros síntomas, que también se dan a menudo en enfermas de la COVID-19.

Ahora, una investigación del citado hospital barcelonés que publica la revista *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* (BJOG) describe este síndrome con importantes implicaciones clínicas y permitirá reducir los diagnósticos erróneos de preeclampsia en las pacientes con COVID-19 y evitar partos prematuros o decisiones precipitadas.

El hospital Vall d'Hebron informó que durante la epidemia se advirtió un aumento en la incidencia de preeclampsia en embarazadas infectadas con SARS-CoV-2 en comparación con las embarazadas sanas.

Manel Mendoza, especialista del servicio de Obstetricia y responsable de la Unidad de Insuficiencia Placentaria del Hospital Vall d'Hebron, señala que la COVID-19 y la preeclampsia tienen características clínicas superpuestas, lo que puede dificultar el diagnóstico e, incluso, en algunos casos que el diagnóstico de preeclampsia sea incorrecto.

Entre los días 13 de marzo y 10 de abril de 2020 los investigadores reclutaron a 42 mujeres embarazadas con más de 20 semanas de gestación que llegaron a Urgencias con infección por COVID-19 confirmada mediante una prueba de PCR.

Las pacientes se clasificaron en dos grupos: COVID-19 grave y no grave, según si la neumonía era grave. La ecografía Doppler de las arterias uterinas y los factores angiogénicos (sFlt-1/PIGF) se evaluaron en mujeres con sospecha de preeclampsia. Estos marcadores son específicos de la preeclampsia y una alteración de sus valores indica que probablemente, se trata de esta afección.

De los 42 casos, 34 se clasificaron como no graves y no se encontraron criterios de diagnóstico de preeclampsia.

Los otros 8 casos, en cambio, se clasificaron graves, con neumonía severa, y 6 de estos tuvieron características propias de la preeclampsia, pero no se encontró ninguno de los marcadores específicos en 5 de esas 6 pacientes. Este hecho demuestra, según Mendoza, que los síntomas de preeclampsia de esas 6 mujeres solo se debían a la preeclampsia en una de ellas y que, en el resto, se debían a la COVID-19.

Por tanto, 62.5 % de las mujeres embarazadas con COVID-19 severa experimentan signos y síntomas que imitan la preeclampsia, pero que pueden distinguirse de la preeclampsia real por medio de los marcadores sFlt-1/PIGF y el estudio Doppler de las arterias uterinas.

Los casos de COVID-19 con síndrome que imita la preeclampsia suelen ser de alivio espontáneo después de la recuperación de la neumonía, por lo que el síndrome en sí no sería indicación para finalizar el embarazo antes de tiempo. De los 8 casos de embarazadas con COVID-19 clasificados como graves, 6 ya tuvieron a sus hijos sin problemas y las otras 2 continúan con su embarazo. Hansen menciona que solo hay un informe de preeclampsia en una paciente con COVID-19.

En la paciente con diagnóstico concomitante de COVID-19 y preeclampsia con criterios de severidad, el embarazo finalizó a las 35 semanas mediante cesárea. Los datos de los efectos de COVID-19 en el embarazo son limitados: este es el segundo caso de preeclampsia informado en la detección de la infección por COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA

1. Di Mascio D, et al. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Mar 25]. *Am J Obstet Gynecol* MFM. 2020;100107.
2. Donders F, et al. ISIDOG recommendations concerning COVID-19 and pregnancy. *Diagnostics* 2020; 10: 243. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10040243>
3. Baud D, et al. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS CoV-2 infection. *JAMA* 2020; 323 (21): 2198-2200. [doi:10.1001/jama.2020.7233](https://doi.org/10.1001/jama.2020.7233)
4. Gajbhiye R, et al. Pregnancy outcomes, Newborn complications, and maternal-fetal transmission of SARS –COV-2, in women with COVID-19: A systematic review (postel april 12,2020), JM Street , Parel , Mubai , 400012 INDIA
5. Guía de SARS-COV-2 y embarazo, Departamento de Medicina Basada en la Evidencia, Iberoamerican Reseach Network in Translational, Molecular And Maternal-Fetal Medicine.
6. Hansen JN, et al. COVID-19 and preeclampsia with severe features at 34-weeks gestation. *American Journal of Emergency Medicine* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.06.052>
7. Mendoza M, et al. Preeclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG* 2020. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16339>



TRABAJO DE PARTO, PARTO Y PUERPERIO EN PACIENTES CON COVID-19

MIGUEL ÁNGEL PÉREZ GUERRERO,
ARACELI ISLAS CARMONA

La actual pandemia por neumonía causada por el coronavirus tipo 2, a su vez origen del síndrome de dificultad respiratoria severo agudo, se está propagando a una velocidad tan rápida y las víctimas son tan numerosas, que personal encargado del servicio y atención médica, en muchos casos, se ha visto rebasado para controlar esta infección. Para mediados de marzo de 2020 se habían confirmado más de 180,000 casos de COVID-19 en todo el mundo, con más de 7000 muertes. El virus SARS-CoV-2 se aisló en pacientes asintomáticos y los afectados continúan con la infección por más de 2 semanas después del cese de los síntomas. La repercusión económica, social y política ha requerido la aplicación de medidas estrictas en todos los continentes, incluidos el cierre del comercio, del transporte y de la industria.

Las pacientes embarazadas, y sus fetos, son un grupo vulnerable y de alto riesgo durante cualquier brote infeccioso. Hasta el 6 de julio de 2020, en la República Mexicana se habían reportado 58 pacientes embarazadas e infectadas con COVID-19 y 46 neonatos sin evidencia definitiva de transmisión vertical.

Los cambios derivados del embarazo en pacientes con susceptibilidad a las infecciones, sobre todo cuando el sistema cardiovascular y respiratorio se afecta, aceleran la evolución a la insuficiencia respiratoria.

Nuestro modelo de servicio clínico se basa en la preservación de la seguridad del personal de atención obstétrica que permi-

ta que siga atendiendo a las pacientes. Lo primero es cumplir con los principios de distanciamiento en el lugar de trabajo, espacio social con responsabilidad, contención de infecciones cruzadas entre el personal de salud, uso razonable de los diferentes equipos de protección personal y telemedicina.

El propósito de este capítulo es compartir un sistema que puedan adoptarlo las unidades de atención obstétrica de segundo y tercer nivel de atención, que atienden a las embarazadas durante la pandemia, para mantener la seguridad de la paciente y del personal de atención médica en un ambiente profesional.

Este documento se diseñó para brindar orientación a los profesionales de la salud que atienden a pacientes embarazadas durante la pandemia de COVID-19 y proporcionar asesoramiento para implementar las guías clínicas existentes y no tener que reemplazarlas.

El asesoramiento en este documento se proporciona como un recurso para los profesionales de la salud, basado en una combinación de evidencia disponible, buenas prácticas y opinión de expertos. Las prioridades son:

- Disminuir la transmisión de COVID-19 a pacientes embarazadas.
- Proveer atención segura, personalizada y centrada en la paciente durante el embarazo, el trabajo de parto, el parto y periodo posnatal temprano durante la pandemia de COVID-19.

Epidemiología

El coronavirus SARS-CoV-2 es una nueva cepa de coronavirus que causa el COVID-19, identificado por primera vez en la ciudad de Wuhan, China. Otras infecciones por coronavirus incluyen el resfriado común (HCoV 229E, NL63, OC43 y HKU1), el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publica un informe diario de la situación internacional y pormenorizada por país.

La cantidad de casos confirmados en la República Mexicana lo informa diariamente la Secretaría de Salud a través de la Dirección General de Epidemiología (<https://www.gob.mx/salud/documentos/coronavirus-covid-19-comunicado-tecnico-diario-238449>).

La orientación más actualizada puede encontrarse en las páginas web de las Guías de práctica clínica y lineamientos técnicos del sistema de salud.

El 31 de diciembre de 2019 las autoridades de salud de Wuhan, provincia de Hubei, China, informaron la existencia de un conglomerado de 27 casos de síndrome respiratorio agudo de causa desconocida: establecieron un vínculo con un mercado de venta de mariscos y animales. El 7 de enero de 2020 las autoridades chinas informaron el hallazgo de un nuevo coronavirus (2019-nCoV) identificado como posible causa del síndrome. El 13 de enero de 2020, el Ministerio de Salud Pública de Tailandia reportó el primer caso confirmado por laboratorio de 2019-nCoV en un paciente de 61 años residente de Wuhan, China.

El 14 de enero Japón reportó un caso de neumonía con antecedente de viaje a Wuhan, que se confirmó por laboratorio para 2019-nCoV.

El 20 de enero Corea del Sur notificó un caso de 2019-nCoV, con antecedente de viaje a Wuhan, China. El 21 de enero, el CDC de Estados Unidos reportó el primer caso confirmado en la región de las Américas. El paciente tenía antecedente de viaje a Wuhan, China.

El 24 de enero el Ministerio de Solidaridad y Salud de Francia confirmó tres casos en su territorio, que fueron los primeros reportados en Europa. El 26 de febrero, el Ministerio de Salud de Brasil informó del primer caso de coronavirus en São Paulo, en un paciente masculino con antecedente de viaje a la región de Lombardía, Italia: fue el primer caso que se reportó en Latinoamérica.

El 28 de febrero se confirmó el primer caso en México, en un hombre de 35 años, residente en la Ciudad de México, con

antecedente de viaje a Italia. Al 15 de marzo México tenía 41 casos confirmados, todos con antecedente de viaje a: Italia, Estados Unidos, España y Alemania. Al 15 de marzo de 2020 en el mundo se habían reportado 153,517 casos confirmados de COVID-19 y 5735 defunciones. La tasa de letalidad global era de 3.7%. En China se han confirmado 81,048 casos y 3204 defunciones, distribuidas en los 34 territorios que conforman ese país. La provincia de Hubei es la más afectada, con 67,794 casos y 3085 defunciones.

Para el 6 de junio de 2020 se habían detectado en el mundo 6,663,304.

Acciones llevadas a cabo en México

Al 6 de junio de 2020 se habían confirmado 113,619 casos de COVID-19, con 13,511 defunciones.

La identificación de casos es cada vez mayor en todos los estados de la República. En seguimiento de la búsqueda intencionada de posible circulación de SARS-CoV-2 en el país se habían analizado 310,944 muestras de IRAG negativas a influenza y a otros virus respiratorios, provenientes del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza: su resultado fue negativo.

El 15 de marzo de 2020 la Dirección General de Epidemiología actualizó el Aviso Preventivo de Viaje a países con transmisión local de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) causada por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) que sugiere evitar viajes no esenciales. Si viajar se impostergable se sugiere aplicar medidas preventivas específicas: lavado frecuente de manos, con agua y jabón, consumir solo alimentos debidamente cocinados y agua simple potable o embotellada, evitar el contacto con animales vivos o muertos, consumo de carne cruda y, en lo posible, evitar el contacto con personas enfermas. Evitar lugares concurridos o congregación numerosa de personas o utilizar cubrebocas que abarque la nariz y la boca.

En el corto plazo, el modelo de vigilancia epidemiológica para COVID-19 será de tipo centinela, con el que se buscará identificar casos de la enfermedad en la comunidad para conocer

oportunamente su dispersión, magnitud y espectro clínico en los diferentes escenarios que hasta el momento se han planteado.

El 21 de abril el Gobierno de México anunció el inicio de la fase 3 de la pandemia por COVID-19 a través del Consejo de Salubridad General, con base en la evidencia de brotes activos y propagación en el territorio nacional con más de mil casos.

Para el mes de junio en el Estado de México se habían registrado 1548 defunciones con 17,815 casos confirmados. En el municipio de Zumpango 160 casos confirmados y 14 defunciones al día, según el reporte de la Secretaría de Salud. Se habían registrado 296 muertes maternas de las que 28 se confirmaron por COVID-19. De las enfermedades respiratorias que complican el embarazo, parto y puerperio se habían reportado 22 muertes. Esto implicó que la COVID-19 pasara a ocupar la tercera causa de muerte.

Recomendaciones en México

1. Informar al personal de primer contacto en unidades médicas públicas y privadas de todo el país los alcances de la COVID-19.
2. Ante la identificación de casos sospechosos deberán llevarse a cabo las acciones establecidas en el Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de enfermedad por COVID-19 en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/aviso-epidemiologico-casos-de-infeccion-respiratoria-asociados-a-nuevo-coronavirus-2019-ncov>.
3. La notificación de los casos sospechosos se hará a través de la máscara de captura en línea COVID-19: (El correo ncov@dgepi.salud.gob.mx, se mantendrá activo para seguimiento de contactos y uso exclusivo del personal del Sector Salud).
4. El registro de los reportes emitidos por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública se hará conforme a lo

establecido en la Coordinación de la Red Nacional de Laboratorio de Salud Pública.

5. Participar y estimular en las medidas de prevención y control ante casos sospechosos.
6. Difundir esta información a todas las unidades de salud para orientar la detección y tratamiento adecuado de posibles casos, a los Comités Jurisdiccionales y Estatales para la Vigilancia Epidemiológica, a las Delegaciones Estatales o Regionales de las instituciones del Sector Salud.
7. La Dirección General de Epidemiología, a través de la UIES y la Dirección de Información Epidemiológica, da seguimiento puntual al evento y a las nuevas comunicaciones y publicaciones al respecto.

La Red Nacional de Laboratorios en Salud Pública y el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) cuentan con los procedimientos e insumos necesarios para confirmar la existencia del virus SARS-CoV-2 en las muestras biológicas de los casos sospechosos.

La Dirección General de Epidemiología, a través del Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica (CONAVE), se encuentra trabajando en la actualización del Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de COVID-19 para la difusión y aplicación en todas las instituciones del sector salud.

Esta situación está cambiando natural y rápidamente; para obtener el consejo más actualizado, consulte los consejos locales de Protección de la Salud. La protección de la salud es un asunto delegado y hay enlaces a guías locales. Al momento de escribir este capítulo, la Dirección General de Epidemiología y Salud Pública de la República Mexicana están trabajando en las definiciones de casos, evaluación, prevención y control de infecciones y pruebas.

Repercusiones de la COVID-19 en la paciente embarazada

Si bien las embarazadas no son necesariamente más susceptibles a la enfermedad viral, los cambios fisiológicos y en el sistema inmunológico propios del embarazo pueden asociarse con síntomas más graves. Esto es particularmente cierto en el tercer trimestre.

La infección puede expresarse con síntomas muy evidentes, leves o sin ellos y, simplemente, ser portador. La mayoría de las pacientes embarazadas experimentarán solo síntomas leves o moderados de resfriado-gripe. La tos, la fiebre, la falta de aliento, el dolor de cabeza, la anosmia y la pérdida del gusto son otros síntomas relevantes.¹⁵ Los síntomas más graves que sugieren neumonía e hipoxia marcada se describen, ampliamente, con COVID-19 en personas mayores, inmunodeprimidos y con enfermedades crónicas: diabetes, cáncer o enfermedad pulmonar crónica.¹⁶ Los síntomas de infección grave no son diferentes en pacientes embarazadas y la identificación y evaluación tempranas para tratamiento de apoyo inmediato es decisiva.

Los clínicos han publicado dos series de casos en Nueva York que sugieren posibles patrones de la enfermedad en pacientes embarazadas. El primero describe a 43 embarazadas que dieron positivo para el SARS-CoV-2 e informaron un patrón similar de gravedad de la enfermedad que los pacientes sin esta condición: 86% leve, 9% grave y 5% crítico, aunque el tamaño de la muestra era demasiado pequeño para llegar a una conclusión definitiva y no se hicieron comparaciones por edad, sexo o individuos con comorbilidad combinada.¹⁷ El segundo describe los resultados del tamizaje de las 215 pacientes que asistieron a unidades de maternidad para trabajo de parto y parto durante un lapso de 2 semanas.¹⁸ De estas pacientes, 13% (n = 33) dieron positivo para SARS-CoV-2 de los hisopos nasofaríngeos al asistir al hospital, aunque solo 4 (1.9% de todos pacientes) tuvieron síntomas de COVID-19 en la asistencia. El 88% de los que dieron positivo eran asintomáticos.

Cuadro 1, Figura 1

Cuadro 1. Características de COVID-19 en embarazo estratificado contra SARS y MERS (continúa en la siguiente página)

Características	COVID-19	SARS	MERS
No. de casos	55	17	12
Edad (años)	23-40	27-44	31-39
Edad gestacional en la infección (semanas)	Todas cursaban el tercer trimestre, excepto dos pacientes que tenían menos de 28 semanas de embarazo	4-32	4-38
Comorbilidades respiratorias (n)	Ninguna	Asma (1)	Asma (1), fibrosis pulmonar (1)
Síntomas			
Fiebre (%)	84 ^b	100	58
Tos (%)	28 ^b	76	67
Disnea (%)	18 ^b	35	58
Estudios ^a			
RxT/TAC con evidencia de neumonía	76 ^b	100 ^b	100 ^b
Leucocitosis (%)	38 ^b	40 ^b	50 ^b
Linfopenia (%)	22 ^b	67 ^b	50 ^b
Trombocitopenia (%)	13 ^b	36 ^b	50 ^b
Complicaciones maternas			
Mortalidad (%)	0	18	25
Ventilación mecánica (%)	2	35	41
Complicaciones fetales			
Aborto espontáneo-muerte fetal (%)	2	25 ^c	18 ^b
RCIU (%)	9	13 ^c	9 ^b

Cuadro 1. Características de COVID-19 en embarazo estratificado contra SARS y MERS (continuación)

Características	COVID-19	SARS	MERS
Parto prematuro (%)	43	25 ^c	27 ^b
Complicaciones neonatales			
Muerte neonatal (%)	2	0 ^c	9 ^b

Los datos se agrupan a partir de las referencias^{18, 35, 36, 37, 38, 39, 75, 76, 77} (COVID-19);^{1, 78, 79, 80, 81, 82} (SARS);^{2, 27, 29, 83, 84, 85, 86, 87} (MERS). COVID-19, enfermedad por coronavirus 2019.

TAC: tomografía computada; RxT: radiografía de tórax; RCIU: restricción de crecimiento intrauterino; MERS: síndrome respiratorio del Medio Oriente; SARS: Síndrome respiratorio agudo severo.

^aRxT/TAC con evidencia de neumonía incluyó opacidades en vidrio esmerilado, sombreado irregular focal o bilateral y anomalías intersticiales. La leucocitosis se definió con el recuento de glóbulos blancos $>11,000/\text{mm}^3$. La linfopenia con de linfocitos $<1,000/\text{mm}^3$ y la trombocitopenia con plaquetas $<150,000/\text{mm}^3$. ^bLos pacientes cuyos datos no se informaron fueron excluidos de los cálculos. ^cUna paciente que abortó fue excluida de los cálculos. Dashraath. COVID-19 pandemic and pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2020.

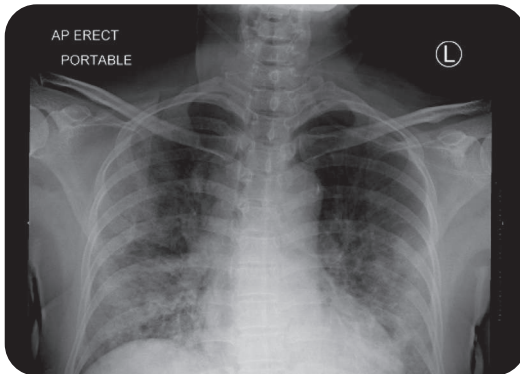


Figura 1. Radiografía de tórax en COVID-19. Radiografía simple de tórax del pecho de una mujer no embarazada de Singapur confirmada con laboratorio para COVID-19 demuestra opacidades del espacio aéreo bilateral y periféricamente distribuido. Dashraath. COVID-19 pandemic and pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2020.

El viernes 20 de marzo de 2020, UKOSS lanzó un registro para todas las pacientes ingresadas en hospitales del Reino Unido, Estados Unidos e Italia con COVID-19 confirmado en el embarazo. Un informe provisional, aún no revisado por pares, se publicó el lunes 11 de mayo de 2020.¹³

El estudio UKOSS es la cohorte poblacional más grande publicada de pacientes embarazadas admitidas en el hospital con COVID-19. En el momento del informe provisional había datos completos disponibles para 427 pacientes embarazadas admitidas en hospitales del Reino Unido con SARS-CoV-2 confirmado, infección entre el 1 de marzo y el 14 de abril de 2020. Esto representa una tasa de admisión de 4.9 (IC95%: 4.5-5.4) por cada 1000 maternidades.¹³ Las pacientes incluidas en el informe pudieron haber requerido hospitalización por muchas razones, incluidas los síntomas graves de COVID-19 u otras indicaciones obstétricas (por ejemplo, trabajo de parto y nacimiento) donde la infección coexistía. Se desconoce la proporción de admisiones debidas a COVID-19. De las 427 pacientes embarazadas informadas en el estudio UKOSS, el 9% requirió hospitalización en hospitales de tercer nivel de atención. Cuatro pacientes (menos de 1%) recibieron oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Cinco pacientes incluidas en el estudio murieron, lo que implica una tasa de mortalidad materna asociada al SARS-CoV-2 de 5.6 (IC95%: 1.8-13.1) por cada 100,000 maternidades *versus* la tasa de mortalidad materna en el Reino Unido de 9.2 por 100,000 en 2015-2017.^{13,19} Si esas muertes fueron consecuencia directa de la infección por COVID-19 no está suficientemente claro, pero quizá esos datos se actualicen más adelante.

En los datos de UKOSS, la mayoría de las pacientes se hospitalizaron al llegar al tercer trimestre o periparto (n = 342; 81%). La mediana de edad gestacional al ingreso hospitalario fue de 34 semanas completas (rango intercuartil 29-38). De las admitidas, 42% no requirió nacimiento iatrogénico del hijo; estas pacientes se dieron de alta mientras aún estaban embarazadas. De las que dieron a luz durante el periodo de recopilación de datos, 59% tuvo cesárea; aproximadamente la mitad fue

por daño materno o fetal. El resto fue por razones obstétricas (progreso en el trabajo de parto, cesárea previa) o solicitud de la madre (6%). De las pacientes que finalizaron el embarazo mediante cesárea, 20% requirió anestesia general debido a los síntomas graves de COVID-19 o la urgencia del parto.

En el Reino Unido, el informe semanal del Centro Nacional de Auditoría e Investigación de Cuidados Intensivos (ICNARC) de pacientes internados en cuidados críticos, con COVID-19, se actualizó el 29 de mayo de 2020. Describieron los primeros 9347 pacientes ingresados en entornos de cuidados críticos con diagnóstico de COVID-19. De estos, 23 estaban embarazadas y 34 con embarazo reciente (en las últimas 6 semanas). También ha habido casos de informes de pacientes con infección grave por COVID-19 en el momento del nacimiento que requirieron ventilación y ECMO,²⁰ y de muerte materna.^{13,21,22,23} Sin embargo, los números generales son pocos. En México se habían registrado 296 muertes maternas de las que 28 se confirmaron con COVID-19. Enfermedades respiratorias que complican el embarazo, parto y puerperio: 22 muertes, probables COVID-19 un total de 7. En la semana epidemiológica 22 se registraban como tercera causa de muerte. No dudamos que se convierta para el siguiente mes en la primera causa de muerte materna en México.

Factores de riesgo para admisión hospitalaria con infección por COVID-19 en embarazo

Los factores de riesgo que al parecer están asociados con la necesidad de hospitalización por COVID-19 incluyen:

1. Etnia negra, asiática o minoritaria en donde se incluye a los latinoamericanos.
2. Sobrepeso u obesidad.
3. Comorbilidad preexistente.
4. Edad de la madre mayor de 35 años.

Las características de las pacientes ingresadas al hospital con COVID-19 en los datos del estudio UKOSS se compararon con los controles derivados de una cohorte histórica de pacientes que dieron a luz entre el 1 de noviembre de 2017 y el 30 de

octubre de 2018 (n = 694).¹³ Las pacientes embarazadas, admitidas en los hospitales con COVID-19 durante la pandemia de 2020, tenían más probabilidades de ser de etnia negra u otra minoría (razón de momios ajustada [RMA]: 4.49, IC95%: 3.37-6.00), con comorbilidad preexistente (RMA: 1.52, IC95%: 1.12-2.06), tener más de 35 años (RMA: 1.35, IC95%: 1.01-1.81) o tener sobrepeso (IMC de 25-29 kg/m²) u obesidad (IMC 30-39 kg/m²; RMA: 1.91, IC95%: 1.37-2.68 y 2.20; IC95%: 1.56-3.10, respectivamente). Esto sugiere que las pacientes con estos factores de riesgo estuvieron representadas, desproporcionadamente, en los ingresos hospitalarios con o para COVID-19. La asociación con BAME es particularmente evidente y se hace eco de los hallazgos anteriores de que las pacientes embarazadas de UK BAME tienen peores desenlaces en la maternidad.¹⁹ Además, 13% de la población total del Reino Unido se identifica como de origen BAME, pero 55% de todas las personas admitidas en cuidados críticos del Reino Unido para la enfermedad COVID-19 son de fondos BAME y estos tienen más probabilidades de morir de COVID-19.^{6, 19, 24, 25, 26} En el caso de COVID-19 se ha postulado que esta asociación puede estar relacionada con factores socioeconómicos o genéticos, o diferencias en respuesta a la infección; sin embargo, se necesita más investigación.^{13,27}

Deficiencia de vitamina D

Se estima que la deficiencia de vitamina D afecta a más de mil millones de personas en todo el mundo. Ésta se asocia con el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) que se observa en la infección por COVID-19. Deficiencia estimada incluso en 94% de la población del sur de Asia. En el Reino Unido la deficiencia de vitamina D se acentúa en el invierno.³⁰ Recientemente se sugirió que la complementación con vitamina D tiene algún beneficio en la reducción del riesgo de infecciones respiratorias, aunque los datos son limitados.³¹ El consejo actual del Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango recomienda la complementación con vitamina D a todas las personas con antecedentes BAME, independientemente de la pandemia de COVID-19.³²

Además del estudio UKOSS, que demostró que las pacientes embarazadas con IMC ≥ 25 kg/m² tenían más probabilidades de ingresar al hospital con COVID-19 que los controles históricos. Otros estudios en poblaciones no embarazadas han mostrado una tendencia similar, en términos de peores desenlaces para individuos con IMC > 25 kg/m². El informe semanal ICNARC del Reino Unido también encontró que 74% de los pacientes admitidos tenían sobrepeso u obesidad. El 35% de las personas admitidas tenían un IMC de 25-29 kg/m² (sobrepeso), 31% IMC de 30-39 kg/m² (obesidad) y 7.7% IMC ≥ 40 kg/m².²⁶

La diabetes mellitus, o diabetes gestacional preexistente, afecta a 5% de las pacientes embarazadas en Estados Unidos y el Reino Unido, aunque 88% de las pacientes con diabetes en el embarazo se ven afectadas por la diabetes gestacional.³³ En el estudio UKOSS, la diabetes se asoció con el ingreso de pacientes embarazadas al hospital con COVID-19.¹³ En un estudio efectuado en el Reino Unido con 20,133 pacientes hospitalizados en cuidados intensivos con COVID-19 encontraron que la diabetes no complicada era una de las comorbilidades más comunes (21%, 3650 de 17.599); otro 7% (n = 1299) de individuos tenía diabetes complicada.³⁴

Se recomiendan medidas de estilo de vida: ejercicio regular, dieta saludable y complementos de vitamina D en el embarazo y durante toda la vida para prevenir la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la deficiencia de vitamina D.

Repercusiones en el feto

En la actualidad se carece de datos que sugieran mayor riesgo de aborto espontáneo o pérdida temprana del embarazo en relación con COVID-19. Los informes de casos de estudios de embarazo temprano con SARS y MERS no demuestran una relación convincente entre la infección y mayor riesgo de aborto espontáneo o pérdida del segundo trimestre.¹⁷

En la cohorte UKOSS, la mediana de edad gestacional al nacer fue de 38 semanas (RIC 36-39 semanas). De las pacientes que dieron a luz, 27% tuvo partos prematuros: 47% de ellos iatrogénicos por daño materno y 15% iatrogénicos por daño fetal,

y 10% de los recién nacidos a término requirieron ingreso a la unidad neonatal. Seis (2.5%) recién nacidos tuvieron una prueba positiva para SARS-CoV-2 durante las primeras 12 horas después del nacimiento; tres nacieron por cesárea. Uno de estos recién nacidos requirió ingreso a cuidados intensivos. En el informe no estaba claro si dos muertes perinatales estaban relacionadas con COVID-19 materna coexistente.¹³

Una revisión de 71 neonatos hijos de madres con COVID-19 en el tercer trimestre informó que la infección neonatal se diagnosticó en 4 casos (5.6%) en las 48 horas posteriores al parto mediante pruebas de PCR de muestras de sangre del cordón umbilical.⁷

Consideraciones para trabajo de parto y parto en pacientes asintomáticas positivas para SARS-CoV-2

- Para las pacientes de bajo riesgo sin síntomas de COVID-19, pero que han dado positivo para SARS-CoV-2 (en los 7 días anteriores al parto) y desean dar a luz en el hogar o en una unidad dirigida por médico general, se recomienda que se lleve a cabo una discusión informada acerca del lugar de nacimiento, de conformidad con las políticas locales.
- Para las pacientes asintomáticas de COVID-19 y positivas para SARS-CoV-2 no se recomienda la monitorización electrónica fetal continua (CEFM), durante el trabajo de parto mediante cardiotocografía (CTG) de forma rutinaria, a menos que haya otra razón (cesárea anterior).
- Las opciones de monitoreo fetal deben discutirse con la paciente, reconociendo la evidencia que se describe enseguida.
- Puede ofrecerse monitorización electrónica fetal continua después de una discusión acerca de las incertidumbres actuales en pacientes asintomáticas con prueba positiva para SARS-CoV-2.

Si bien algunas series de casos han informado afectación del feto en pacientes sintomáticas de COVID-19, la necesidad de monitorización electrónica fetal continua cuando son asintomáticas de COVID-19 y de otro modo bajo riesgo de parto (por ejemplo, la monitorización electrónica fetal continua no estaría indicada por la guía de práctica clínica, ACOG y NICE relativa al cuidado intraparto) es un área de incertidumbre clínica debido a la falta de evidencia sólida.^{60,61} En la actualidad no hay evidencia que relacione la infección asintomática con COVID-19 con anomalías en la monitorización fetal continua o daño fetal. Mientras que hoy es tranquilizador que no haya evidencia clara del aumento de las tasas de daño fetal en la población asintomática, las pacientes deben seguir teniendo los riesgos y beneficios de la monitorización electrónica fetal continua discutidos con ellas.

En ausencia de otra evidencia deben seguirse las pautas actuales de las guías de práctica clínica.

Atención a una paciente asintomática con sospecha-confirmación de COVID-19 para trabajo de parto

- Las pacientes con síntomas leves de COVID-19 pueden ser alentadas a permanecer en casa en el parto temprano (fase latente) de acuerdo con la atención de rutina descrita en la *Guía de práctica clínica para la atención del parto de bajo riesgo*. Si las pacientes tienen síntomas sugerentes de COVID-19 pueden autorreferirse para la prueba.
- Si no hay inquietudes con respecto a la salud de la paciente o del feto, las pacientes que asisten a la unidad de maternidad suele recomendárseles el regreso a casa hasta que se establezca el trabajo de parto, también puede aconsejarseles que no lo hagan, si no hay transporte privado disponible.
- El médico debe aconsejar a su paciente en relación con los signos y síntomas del trabajo de parto y de los que pueden sugerir un deterioro relacionado con COVID-19.

- Se recomienda a las pacientes con COVID-19 sintomático confirmado o sospechado concluyan el embarazo en una unidad obstétrica.
 - Al ingreso debe hacerse una evaluación completa de la madre y el feto que incluya:
 - Evaluación de la gravedad de los síntomas de COVID-19 por parte del médico más avanzado disponible.
 - Registrar la temperatura, frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno.
 - Confirmación del inicio del parto, según la atención estándar.
 - CEFM (monitorización cardiaca fetal continua) con un cardiotocógrafo (CTG).
- Los siguientes miembros del equipo de respuesta inmediata obstétrica, a través del voceo intrahospitalario como “Código mater COVID” deben ser informados de la admisión de la paciente: obstetra COVID, anestesista COVID, residente y médico adscrito de Obstetricia de guardia COVID, pediatra-neonatólogo (a) COVID, médico internista o intensivista COVID y cirujano general. Debe informarse en qué sala y cama ha quedado la paciente y la condición al ingreso.
- Deben efectuarse observaciones y evaluaciones maternas convencionales cada hora (según las recomendaciones de las guías de práctica clínica, OMS, ACOG y NICE sobre atención intraparto),⁶² con la adición de saturación de oxígeno por hora.
- El oxígeno debe ajustarse para alcanzar una saturación superior al 94%. Esto asegurará una presión arterial de oxígeno materno de 70 mmHg, lo que a su vez asegura una adecuada entrega de sangre oxigenada al feto.

- A las pacientes con COVID-19 sintomático confirmado o sospechado debe ofrecérseles monitorización electrónica fetal continua durante el parto o cesárea.
- Deben hacerse esfuerzos para minimizar la cantidad de miembros del personal que ingresan a la sala y las unidades deben implantar una política local que especifique cuál es el personal decisivo en situaciones de urgencia.
- No se recomiendan los nacimientos en agua debido al riesgo potencial de transmisión de enfermedades a través de las heces (contraindicados, también, en cualquier otra situación).

El American College y el Royal College tienen documentos de orientación clínica para la reorganización temporal del intraparto.⁶³

Atención de maternidad durante la pandemia de coronavirus

La guía de control e infección por COVID-19 contiene consejos para evitar la transmisión de la enfermedad.⁴³ La OMS ha elaborado una guía de atención clínica para individuos con COVID-19.

En las pacientes con COVID-19 sintomático puede haber mayor riesgo de daño fetal en el trabajo activo,^{60,61} aunque los datos en esta área son escasos, parece prudente recurrir a la monitorización fetal de la infección sistémica materna, incluido la COVID-19.

Muchas de las declaraciones de consejos anteriores son recomendaciones de puntos de buenas prácticas derivadas del consenso de expertos.

Se ha aconsejado a las pacientes que eviten el parto en el agua debido al riesgo de transmisión de enfermedades a través de las heces, aunque los estudios se realizan en pequeñas cantidades con cargas virales quizá bajas en las muestras de heces.^{64,65}

Consideraciones acerca del trabajo de parto y finalización del embarazo en pacientes recuperadas de COVID-19

- En las pacientes recuperadas de COVID-19, sin requerir admisión al hospital, y que han completado el autoaislamiento conforme a la orientación de salud pública, no debería haber cambios en la atención planificada durante el trabajo de parto y el parto.
- Para las pacientes que se han recuperado después de un ingreso hospitalario por enfermedad grave o crítica de COVID-19, que requieren terapia de apoyo, el lugar del nacimiento debe discutirse y planificarse con la paciente, su familia, si lo desea, y un obstetra para que sea en un hospital. Una evaluación personalizada debe tener en cuenta el crecimiento fetal y la decisión de la paciente.
- Las discusiones informadas con las pacientes acerca del monitoreo fetal deben reconocer que la evidencia de sufrimiento fetal se basa en una pequeña cantidad de recién nacidos y riesgos teóricos extrapolados de embarazos afectados por restricción del crecimiento fetal en pacientes con otros coronavirus.

No existe evidencia de esta situación. Lo anterior se basa en el consenso de expertos.

Las parejas biológicas durante la pandemia de COVID-19

- Si es sintomático, o en un periodo de autoaislamiento por infección confirmada por SARS-CoV-2, las parejas biológicas deben permanecer en el autoaislamiento en el hogar y no asistir al hospital.
- Si se asiste a la unidad de obstetricia a todas las parejas biológicas debe preguntárseles si han tenido algún síntoma sugerente de COVID-19 (fiebre, tos aguda persistente, ronquera, anosmia, secreción nasal-congestión,

falta de aliento, dolor de garganta, cambios o pérdida del sentido del olfato o del gusto, sibilancias o estornudos, en los 7 días anteriores).

- Si los síntomas comenzaron en los 7 días previos o menos, o si siguen siendo sintomáticos (tos persistente) debe pedírseles que abandonen la unidad de maternidad de inmediato y se aíslen en casa.
- La orientación de las pruebas para pacientes y sus parejas biológicas se discute en el documento RCOG de pacientes que buscan atención de maternidad en un hospital.
- Las restricciones de otros visitantes deben seguir la política del hospital local.

Es sabido que tener una pareja biológica de confianza durante todo el parto marca una diferencia significativa en la seguridad y el bienestar de las pacientes durante el parto.^{66, 67,68} Debe cumplirse con la orientación general de las autoridades de salud y el control de infecciones del hospital local y las políticas de visitas.

Información que deberían tener las pacientes acerca del momento y el modo de nacimiento durante la pandemia de COVID-19

- La información acerca de la vía de nacimiento durante la pandemia de COVID-19 debe discutirse con la paciente y su familia, teniendo en cuenta sus preferencias y cualquier indicación obstétrica para la intervención.
- La orientación para evaluar a todas las pacientes que asisten a los servicios de Obstetricia se resume en los “Principios de la guía de práctica clínica de la OMS para la evaluación y clasificación de pacientes que buscan atención de maternidad en entornos hospitalarios, durante la pandemia de COVID-19”.

- Debe hacerse una evaluación individual para determinar si es benéfico, en general, retrasar la finalización del embarazo mediante cesárea electiva o inducir el trabajo de parto, en pacientes que permanecen en autoaislamiento debido a la sospecha de COVID-19.
- Las evaluaciones personalizadas para considerar la demora del parto electivo para pacientes en autoaislamiento deben tener en cuenta la urgencia del parto y el riesgo de transmisión infecciosa a otras pacientes, trabajadores de la salud y al recién nacido.
- Si la cesárea planificada no puede retrasarse debe seguirse el consejo de los servicios que ofrecen atención a las pacientes hospitalizadas cuando tienen sospecha o confirmación de COVID-19. Se decidirá por el ERIO COVID la atención del parto o cesárea en la sala de quirófano COVID, ubicada en Admisión continua atendida por médicos asignados a salas COVID.
- En las pacientes con síntomas que se están agotando o están hipóxicas debe discutirse y decidir, en forma individual e informada, si se acorta la duración de la segunda etapa del parto instrumentado.
- Cuando el nacimiento es urgente para ayudar a la atención de apoyo de una paciente con COVID-19 grave o crítico y el parto no es inminente es necesario evaluar las ventajas de la cesárea de urgencia, que puede superar cualquier riesgo para la paciente.
- Las pacientes y sus familiares deben concientizarse del protocolo de uso de ropa de protección personal adecuada para permanecer en la sala de partos. Debe respetarse el principio básico de: “en una pandemia no hay urgencias que deban atenderse sin un equipo de protección personal para el personal de salud”.
- No hay evidencia que favorezca un modo u otro de nacimiento en pacientes con COVID-19. De lo que sí hay

es evidencia directa limitada para demostrar la transmisión vertical intrauterina de SARS-CoV-2.⁶⁹ En el estudio UKOSS, 12 recién nacidos dieron positivo para infección por SARS-CoV-2; 6 en las primeras 12 horas (2 nacieron por parto sin asistencia y 4 por cesárea) y 6 después de 12 horas (2 nacieron por parto y 4 por cesárea).¹³

Consideraciones específicas para la analgesia o anestesia intraparto

En el parto temprano debe informarse a las pacientes con COVID-19 sintomático o confirmado la ventaja potencial de la analgesia epidural para minimizar la necesidad de anestesia general si se requiere una intervención urgente, de modo que pueda tomar decisiones informadas acerca del tipo de analgesia-anestesia.

Los consejos publicados de las consideraciones para la analgesia o anestesia intraparto se basan en la opinión de expertos. No hay evidencia de que la analgesia o anestesia epidural o espinal esté contraindicada en pacientes con coronavirus.⁷⁰

La intubación, requerida para la anestesia general en el caso de cesárea, es un agente generador de partículas de aerosol, lo que aumenta significativamente el riesgo de transmisión de coronavirus al personal médico y de enfermería.

Equipo de protección personal recomendado para la atención de pacientes durante el trabajo de parto y parto

El equipo de protección personal requerido para la atención de cesárea requiere una discusión multidisciplinaria para decidir si es o no necesaria la anestesia general.⁴³

Para la minoría de cesáreas, donde la anestesia general se planifica desde el principio, todo el personal en el escenario debe usar equipo de protección personal, incluida una máscara y visor FFP3. El equipo de protección personal debe colocarse antes de comenzar la anestesia general.

Deben implementarse procedimientos operativos convencionales, locales, para determinar el tipo de equipo de protección personal para casos de anestesia regional fallida.

La complejidad del equipo de protección personal requerido por el personal médico y de enfermería que atienden a una paciente con COVID-19 para una cesárea debe determinarse en función del riesgo de requerir anestesia general sin dejar de lado que este procedimiento incrementa, significativamente, el riesgo de transmisión de coronavirus al equipo médico y auxiliar.

La posibilidad de requerir la conversión a anestesia general durante una cesárea que se inició con anestesia regional es mínima; sin embargo, esta posibilidad se incrementa con la urgencia de la cesárea. En situaciones en las que existen factores de riesgo, que hacen que la conversión a anestesia general sea más probable, la decisión de qué tipo de equipo de protección personal de usarse debe determinarse en función de las circunstancias individuales. Si el riesgo de requerir la conversión a anestesia general se considera significativo (por ejemplo, “reposición” de una epidural subóptima del parto), el equipo en dicho escenario debe usar equipo de protección personal apropiado para anaestesia general en la preparación.

Cuidados en una paciente con sospecha-confirmación de COVID-19 con deterioro clínico rápido

- Los obstetras deben estar familiarizados con los protocolos locales para la investigación inicial y atención de pacientes con posible COVID-19. Los protocolos deben seguirse en la medida de lo posible para las embarazadas (incluidas las investigaciones iniciales, la reposición del equilibrio de líquidos y la escalada de cuidado para implicar al equipo de cuidados críticos).
- La prioridad de la atención médica debe dirigirse a estabilizar la condición de la paciente con los tratamientos convencionales.

- Las observaciones por hora deben incluir la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno, con vigilancia de los valores absolutos y las tendencias.
- Los signos de descompensación incluyen: aumento de los requerimientos de oxígeno o FiO_2 mayor de 40%, frecuencia respiratoria mayor de 30 lpm, reducción en la producción de orina o somnolencia, incluso si las saturaciones de oxígeno son normales.
- Si sobrevienen signos de descompensación ello debe considerarse una urgencia.
 - Las pacientes jóvenes y en forma pueden compensar el deterioro de la función respiratoria y son capaces de mantener saturaciones normales de oxígeno hasta una descompensación repentina.
 - Los signos de descompensación incluyen: aumento de los requerimientos de oxígeno, de la frecuencia respiratoria (a pesar de la oxigenoterapia), lesión renal aguda o somnolencia, incluso si las saturaciones son normales.
- Valorar el flujo de oxígeno para mantener las saturaciones mayores de 94%.
- Valorar el inicio del tratamiento con antibiótico(s) mediante una revisión temprana si se confirma COVID-19.
- La sospecha de COVID-19 no debe retrasar la administración de los esquemas antibióticos intravenosos en pacientes con fiebre y ruptura prolongada de membranas.
- Hasta que los reportes de la prueba estén disponibles, una paciente con sospecha de COVID-19 debe ser tratada como si estuviera confirmada.
- Ante cualquier paciente con sospecha-confirmación de COVID-19 debe solicitarse, de inmediato, la intervención del internista, obstetra, residente en turno, pedia-

tra-neonatólogo, anestesiólogo, cirujano e intensivista. Deben tomarse en cuenta las siguientes consideraciones:

- Prioridades clave para la atención médica de la paciente y su recién nacido, y sus preferencias de nacimiento.
- Lugar de atención más apropiado (unidad de cuidados intensivos, sala de aislamiento en sala de enfermedades infecciosas u otra sala de aislamiento adecuada) y especialidad.
- Preocupaciones entre el equipo con respecto a las consideraciones especiales en el embarazo, particularmente la salud del recién nacido.
- En las pacientes con trombocitopenia (menos de 50 plaquetas) debe suspenderse la profilaxis y trombo profilaxis con aspirina y buscar asesoramiento hematológico.
- Tener en mente la posibilidad de una lesión miocárdica y que los síntomas son similares a los de las complicaciones respiratorias de COVID-19.
- La administración de líquidos intravenosos debe hacerse con base en las indicaciones establecidas:
 - Las pacientes con síntomas moderados a severos de COVID-19 deben ser monitoreadas utilizando gráficos de entrada-salida de líquidos por hora.
 - Los esfuerzos deben estar dirigidos a conseguir el equilibrio neutro de líquidos en el trabajo de parto.
 - Probar los bolos en volúmenes de 250 a 500 mL y, enseguida, evaluar la sobrecarga de líquidos antes de continuar con la reanimación de líquidos.
- La frecuencia y la idoneidad de la monitorización de la frecuencia cardíaca fetal deben considerarse de forma

individual, teniendo en cuenta las semanas de embarazo y la condición de la madre.

- El equipo médico debe efectuar una evaluación individualizada de la paciente para decidir si está indicada la cesárea de emergencia, ya sea para ayudar a los esfuerzos en la reanimación materna o cuando existan serias preocupaciones con respecto a la afección del feto.
 - La evaluación individual debe considerar: la condición de la madre (incluidos los cambios en las saturaciones de oxígeno, los cambios radiológicos y la frecuencia respiratoria), la condición del feto, el potencial de mejora después del parto iatrogénico y la gestación. La prioridad siempre debe ser el bienestar de la paciente.
 - Si la intervención urgente para el parto está indicada por razones fetales, la cesárea debe acelerarse conforme a las indicaciones obstétricas normales, siempre que la condición de la paciente sea estable.
 - Si se requiere estabilizar a la paciente antes de la intervención para el nacimiento, ésta será la prioridad, como lo es en otras urgencias de maternidad (por ejemplo, preeclampsia grave).
- Los esteroides prenatales, para la maduración pulmonar fetal, deben administrarse cuando lo indique la guía de práctica clínica, pero la intervención urgente para el nacimiento no debe postergarse.
- Considere administrar una cubierta de sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal, independientemente del estado de los esteroides, pero no se demore en administrar el sulfato de magnesio si se indica un parto urgente, independientemente de la condición respiratoria de la madre. La dosis indicada para neuroprotección no es suficiente para deprimir el sistema respiratorio.

La OMS ha publicado un resumen útil para la atención de apoyo a adultos diagnosticados con COVID-19.⁷⁵ NICE, ACOG y SIGN han publicado una guía específica de atención de pacientes con COVID-19 que ingresan a cuidados críticos.⁷⁷

En un estudio observacional, retrospectivo, de 12 pacientes embarazadas con enfermedad grave de COVID-19, 9 necesitaron asistencia respiratoria; 8 de estas pacientes fueron entregadas con dificultad respiratoria materna. Siete de ellas no requirieron intubación, y dos tuvieron una mejor oxigenación en el transcurso de 2 horas posteriores al parto, lo que demuestra que el nacimiento no empeoró el estado respiratorio.⁷⁸

La COVID-19 severa puede asociarse con trombocitopenia. Cuando se prescribe aspirina como profilaxis para la preeclampsia debe suspenderse porque esto puede aumentar el riesgo de hemorragia en pacientes con trombocitopenia.⁷⁹

La lesión miocárdica y sus complicaciones se observaron en 9.5% de todos los pacientes que fallecieron en Italia hasta el 13 de abril de 2020.^{80,81} En la guía rápida ACOG y NICE de diagnóstico de lesión miocárdica en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 se encuentran más detalles de la investigación y tratamiento.⁸¹

Los corticosteroides prenatales están debidamente indicados en pacientes con amenaza de parto prematuro.⁸² No hay evidencia de que los esteroides en las dosis prescritas para la maduración pulmonar fetal causen algún daño en el contexto de COVID-19.⁸³ Se recomienda sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal en prematuros, conforme a las pautas de guías de práctica clínica de parto pretérmino, ACOG y RCOG.⁸⁴

Para anestesiólogos no especializados y médicos implicados en el cuidado de pacientes embarazadas con COVID-19 y otras enfermedades, se dispone de información útil en las pautas de cuidado especializado¹⁵ de pacientes embarazadas críticamente enfermas del CDC y otras instancias internacionales.^{85, 86}

Atención neonatal del recién nacido durante la pandemia de COVID-19

Las pacientes y sus recién nacidos sanos que, de otro modo, no requieren cuidados críticos maternos o neonatales deben permanecer juntos durante el posparto inmediato.

- Se recomienda una discusión de riesgos y beneficios con neonatólogos y familias para individualizar la atención en bebés que pueden ser más susceptibles.
- Todos los recién nacidos de madres positivas al SARS-CoV-2 deben atenderse conforme a las indicaciones de la Guía de atención de recién nacidos de madres con COVID-19 nacionales e internacionales de los distintos colegios de pediatría.⁸⁷
- Está disponible una guía específica de reanimación neonatal durante la pandemia de COVID-19 del Consejo de Reanimación.
- Se dispone de datos limitados para guiar la atención neonatal de hijos de madres positivas para SARS-CoV-2 en el tercer trimestre.^{88,89}

Consejos a los padres o cuidadores con respecto a la alimentación infantil durante la pandemia de COVID-19

- Los padres deben recibir apoyo e información en relación con la alimentación para que conozcan los riesgos y beneficios de alimentar al bebé en las proximidades, sobre todo a las madres con sospecha o confirmación de COVID-19.
- Informar a los padres que la infección con COVID-19 no es una contraindicación para la lactancia materna.
- Deben tomarse las siguientes precauciones para limitar la propagación viral al recién nacido:

- Pedir ayuda para que otra persona alimente al recién nacido.
- Lavarse las manos antes de tocar al niño, el extractor de leche o los biberones. Evitar toser o estornudar junto al niño mientras se le alimenta.
- Se recomienda el uso de una máscara facial o resistente a los fluidos mientras alimenta o cuida al hijo.
- Cuando las pacientes extraen leche materna en el hospital debe hacerse con un extractor de uso individual.
- Cuando se usa un extractor de leche deben seguirse las recomendaciones de limpieza posteriores a cada uso.
- Para los niños alimentados con biberón con fórmula o leche extraída, se recomienda el estricto cumplimiento de las pautas de esterilización.

Las ventajas de la lactancia materna superan cualquier riesgo potencial de transmisión del virus a través de la leche humana. Es tranquilizador que una revisión sistemática reciente descubra que, en 24 casos, la leche humana dio negativo para COVID-19; sin embargo, en virtud de la limitada cantidad de casos, esta evidencia debe interpretarse con precaución.¹² El principal riesgo de amamantar es el contacto cercano entre el recién nacido y la paciente, que es probable que comparta gotitas infecciosas.

A la luz de la evidencia actual se reitera que los beneficios de la lactancia materna superen cualquier riesgo potencial de transmisión del virus a través de la leche humana.

Las recomendaciones específicas para minimizar el riesgo de transmisión cuando se alimenta al recién nacido las emitieron expertos.⁸⁷

En el hospital existen pautas establecidas por el Comité local de lactancia materna en las que debe basarse la atención de la

paciente con COVID-19 dentro del hospital. Los obstetras están obligados a comunicarse con los miembros de ese Comité.

Consideraciones para la atención posnatal de la madre y su hijo posterior a la hospitalización por COVID-19

- Recomendar el aislamiento familiar en casa, durante 14 días después del nacimiento de un hijo de madre con COVID-19 actual.
- Debe insistirse en los consejos habituales de sueño seguro y ambiente libre de humo, junto con la provisión de consejos claros de higiene de las manos y medidas de control de infecciones durante el cuidado y alimentación del hijo.
- Se debe proporcionar a las familias orientación para saber identificar los signos de enfermedad en su recién nacido o el empeoramiento de los síntomas de la madre, y proporcionar los datos de contacto apropiados en caso de dudas o preguntas acerca del bienestar de del hijo.
- A cualquier paciente o recién nacido que requiera readmisión para atención obstétrica o neonatal posnatal, durante un periodo de autoaislamiento por COVID-19 sospechoso o confirmado, se le recomienda que llame a su unidad local antes de su llegada.

El Royal College of Paediatrics publicó una guía para el cuidado neonatal de hijos de pacientes con COVID-19⁸⁷ en la que se propone aislarlos durante 14 días para garantizar un periodo completo de aislamiento en caso de incubación del virus en el recién nacido. Estas propuestas de asesoramiento se han extrapolado de la guía para la atención de hijos de madres con COVID-19 y se han desarrollado utilizando la opinión de consenso de expertos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Educational and support resources for coronavirus (COVID-19). <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/>

- coronavir us-covid-19-pregnancy-and-womens-health/educational-and-support-resources-for-coronavirus-covid-19/] accessed 1 June 2020.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Implementation Support. Implementation Support. <https://www.sign.ac.uk/implementation-support.html>] accessed 1 June 2020.
 3. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>] accessed 1 June 2020.
 4. Centers for Disease Control and Prevention. Human Coronavirus Types. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html>.
 5. Docherty AB, et al. Features of 16,749 hospitalized UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol. doi: 10.1101/2020.04.23.20076042
 6. ICNARC. Report on COVID-19 in critical care. 2020. <https://www.icnarc.org/Our-Audit/Latest-News/2020/04/10/Report-On-5578-Patients-Critically-Ill-With-Covid-19>.
 7. Lamouroux A, et al. Evidence for and against vertical transmission for SARS-CoV-2 (COVID-19). *Am J Obstet Gynecol* 2020; doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.039.
 8. Wang C, et al. Intrauterine vertical transmission of SARS-CoV-2: what we know so far. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; doi: 10.1002/uog.22045.
 9. Dong L, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA* 2020; doi: 10.1001/jama.2020.4621.
 10. Zeng H, et al. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 Pneumonia. *JAMA* 2020; doi: 10.1001/jama.2020.4861.
 11. Schwartz D, Dhaliwal A. Infections in pregnancy with COVID-19 and other respiratory RNA virus diseases are rarely, if ever, transmitted to the fetus: Experiences with coronaviruses, HPIL, hMPV RSV, and influenza. *Arch Pathol Lab Med* 2020; doi: 10.5858/arpa.2020-0211-SA.
 12. Martins-Filho PR, et al. To breastfeed or not to breastfeed? Lack of evidence on the presence of SARS-CoV-2 in breastmilk of pregnant women with COVID-19. *Rev Panam Salud Publica* 2020; 44: e59. doi: 10.26633/RPSP.2020.59.

13. Knight M, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women hospitalized with confirmed SARS-CoV-2 infection in the UK: a national cohort study using the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). 2020 <https://www.npeu.ox.ac.uk/downloads/files/ukoss/annual-reports/UKOSS%20COVID-19%20Paper%20pre-print%20draft%2011-05-20.pdf>.
14. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63 (6): 425-33. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x.
15. Public Health England. COVID-19: investigation and initial clinical management of possible cases. 2020. <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-initial-investigation-of-possible-cases/investigation-and-initial-clinical-management-of-possible-cases-of-wuhan-novel-coronavirus-wn-cov-infection>] accessed 1 June 2020.
16. Guan WJ, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
17. Breslin N, et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020;100118. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100118.
18. Sutton D, et al. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N Engl J Med* 2020; 382 (22): 2163-64. doi: 10.1056/NEJMc2009316.
19. Knight M, et al. Saving Lives, Improving Mothers' Care. <https://www.npeu.ox.ac.uk/downloads/files/mbrance-uk/reports/MBRRACE-UK%20Maternal%20Report%202019%20-%20WEB%20VERSION.pdf>.
20. Liu Y, et al. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infect* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.028>.
21. VallejoV, Ilagan JG. A Postpartum Death Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Obstet Gynecol* 2020; doi: 10.1097/AOG.0000000000003950.
22. Hantoushzadeh S, Shamshirsaz AA, Aleyasin A, et al. Maternal Death Due to COVID-19 Disease. *Am J Obstet Gynecol* 2020; doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.030.
23. Karami P, Naghavi M, Feyzi A, et al. Mortality of a pregnant patient diagnosed with COVID-19: A case report with clinical, ra-

- biological, and histopathological findings. *Travel Med Infect Dis* 2020;101665. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101665.
24. Henderson J, Gao H, Redshaw M. Experiencing maternity care: the care received and perceptions of women from different ethnic groups. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13(1):196. doi: 10.1186/1471-2393-13-196.
 25. Raleigh VS, Hussey D, Seccombe I, et al. Ethnic and social inequalities in women's experience of maternity care in England: results of a national survey. *J R Soc Med* 2010;103(5):188-98. doi: 10.1258/jrsm.2010.090460.
 26. Office for National Statistics. Coronavirus (COVID-19) related deaths by ethnic group, England and Wales: 2 March 2020 to 10 April 2020. 2020 [Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/articles/coronavirusrelateddeathsbyethnicgroupenglandandwales/2march2020to10april2020>] accessed 11 May 2020.
 27. Khunti K, Singh AK, Pareek M, et al. Is ethnicity linked to incidence or outcomes of covid-19? *BMJ* 2020;369:m1548. doi: 10.1136/bmj.m1548.
 28. Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Med Drug Discov* 2020:100041. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100041.
 29. Mitchell F. Vitamin D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; doi:10.1016/S2213-8587(20)30183-2.
 30. Pal BR, Marshall T, James C, et al. Distribution analysis of vitamin D highlights differences in population subgroups: preliminary observations from a pilot study in UK adults. *J Endocrinol* 2003;179(1):119-29. doi: 10.1677/joe.0.1790119.
 31. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 2020;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988.
 32. National Health Service. Vitamin D. 2017 [Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/vitamins-and-minerals/vitamin-d/>] accessed 1 June 2020.
 33. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. 2015 [Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng3] accessed 1 June 2020.

34. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020;369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985.
35. Zhang JP, Wang YH, Chen LN, et al. [Clinical analysis of pregnancy in second and third trimesters complicated severe acute respiratory syndrome]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2003;38(8):516-20.
36. Dowswell T, Carroli G, Duley L, et al. Alternative versus standard packages of antenatal care for low-risk pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(7):CD000934. doi: 10.1002/14651858.CD000934.pub3.
37. Knight M, Bunch K, Tuffnell D, et al. Saving Lives, Improving Mothers' Care. Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2014–16. In: MBRRACE-UK, ed., 2018.
38. Knight M, Bunch K, Tuffnell D, et al. Saving Lives, Improving Mothers' Care. Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2014–16. 2018 [updated November].
39. UK Government. Staying alert and safe (social distancing). 2020 [Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/staying-alert-and-safe-social-distancing/staying-alert-and-safe-social-distancing>] accessed 1 June 2020.
40. Peahl AF, Smith RD, Moniz MH. Prenatal Care Redesign: Creating Flexible Maternity Care Models Through Virtual Care. *Am J Obstet Gynecol* 2020;doi:10.1016/j.ajog.2020.05.029.
41. NHS England. Clinical guide for the management of remote consultations and remote working in secondary care during the coronavirus pandemic. 2020 [Available from: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/C0044-Specialty-Guide-Virtual-Working-and-Coronavirus-27-March-20.pdf>] accessed 27 May 2020.
42. UK Government. Guidance on shielding and protecting people who are clinically extremely vulnerable from COVID-19. 2020 [updated 18 May. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/guidance-on-shielding-and-protecting-extremely-vulnerable-persons-from-covid-19/guidance-on-shielding-and-protecting-extremely-vulnerable-persons-from-covid-19>] accessed 1 June 2020.
43. Public Health England. COVID-19: Infection, prevention and control guidance. 2020 [Available from: <https://www.gov>].

- uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-infection-prevention-and-control/wuhan-novel-coronavirus-wn-cov-infection-prevention-and-control-guidance] accessed 1 June 2020.
44. Knight M, Bunch K, Tuffnell D, et al. Saving Lives, Improving Mothers' Care. 2019 [Available from: <https://www.npeu.ox.ac.uk/downloads/files/mbrance-uk/reports/MBRRACE-UK%20Maternal%20Report%202019%20-%20WEB%20VERSION.pdf>] accessed 1 June 2020.
 45. Higginbottom GMA, Evans C, Morgan M, et al. Experience of and access to maternity care in the UK by immigrant women: a narrative synthesis systematic review. *BMJ Open* 2019;9(12):e029478. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029478.
 46. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis* 2020;18(March):20. doi: 10.18332/tid/119324.
 47. NHS England. Saving babies' lives care bundle Version 2: COVID-19 information. 2020 [Available from: <https://www.england.nhs.uk/publication/saving-babies-lives-care-bundle-version-2-covid-19-information/>] accessed 1 June 2020.
 48. Wu Y, Zhang C, Liu H, et al. Perinatal depressive and anxiety symptoms of pregnant women along with COVID-19 outbreak in China. *Am J Obstet Gynecol* 2020; doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.009.
 49. Corbett GA, Milne SJ, Hehir MP, et al. Health anxiety and behavioural changes of pregnant women during the COVID-19 pandemic. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.04.022.
 50. Saccone G, Florio A, Aiello F, et al. Psychological Impact of COVID-19 in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2020; doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.003.
 51. Royal College of Midwives. Domestic Abuse. 2020 [Available from: https://www.rcm.org.uk/media/4067/identifying-caring-for-and-supporting-women-at-risk-of_victims-of-domestic-abuse-during-covid-19-v1__13052020final.pdf] accessed 27 May 2020.
 52. Fraser E. Impact of COVID-19 Pandemic on Violence against Women and Girls. 2020 [updated 16 March. Available from: <https://www.svri.org/sites/default/files/vawg-helpdesk-284-covid-19-and-vawg.pdf>] accessed 1 June 2020.
 53. UK Government. Coronavirus (COVID-19): support for victims of domestic abuse. 2020 [Available from: <https://www.gov.uk/>

government/publications/coronavirus-covid-19-and-domestic-abuse/coronavirus-covid-19-support-for-victims-of-domestic-abuse] accessed 1 June 2020.

54. Royal College of Midwives. Personal Protective Equipment: Know your rights Guidance from the Royal College of Midwives. 2020 [Available from: <https://www.rcm.org.uk/media/4060/ppe-know-your-rights-may-2020.pdf>] accessed 1 June 2020.
55. Swartz D, Graham A. Potential Maternal and Infant Outcomes from Coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses* 2020;1-16.
56. Alserahi H, Wali G, Alshukairi A, et al. Impact of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome. *BMC Infect Dis* 2016;16:105. doi: 10.1186/s12879-016-1437-y.
57. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16(2):153-68. doi: 10.1016/s1521-6926(03)00021-5.
58. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. 2015 [updated April. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>] accessed 1 June 2020.
59. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020; doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
60. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020;395(10226):809-15. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
61. Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020;9(1):51-60. doi: 10.21037/tp.2020.02.06.
62. National Institute for Health and Care Excellence. Intrapartum Care for healthy women and babies. 2017 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg190>] accessed 1 June 2020.63. NHS England. Clinical guide for the temporary reorganisation of intrapartum maternity care during the coronavi-

- rus pandemic. 2020 [updated 9 April. Available from: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/04/C0241-specialty-guide-intrapartum-maternity-care-9-april-2020.pdf>] accessed 1 June 2020.
63. Amirian ES. Potential fecal transmission of SARS-CoV-2: Current evidence and implications for public health. *Int J Infect Dis* 2020;95:363-70. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.057.
 64. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020;323(18):1843-44. doi: 10.1001/jama.2020.3786.
 65. Bohren MA, Hofmeyr GJ, Sakala C, et al. Continuous support for women during childbirth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7(7):CD003766. doi:10.1002/14651858.CD003766.pub6.
 66. Bohren MA, et al. Perceptions and experiences of labour companionship: a qualitative evidence synthesis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3(3):CD012449. doi: 10.1002/14651858.CD012449.pub2.
 67. Shakibazadeh E, et al. Respectful care during childbirth in health facilities globally: a qualitative evidence synthesis. *BJOG* 2018; 125 (8): 932-42. doi: 10.1111/1471-0528.15015.
 68. Yang Z, Liu Y. Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *Am J Perinatol* 2020. doi: 10.1055/s-0040-1712161.
 69. Morau E, et al. Anaesthesia and intensive care in obstetrics during the COVID-19 pandemic. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2020; doi: 10.1016/j.accpm.2020.05.006.
 70. Royal College of Anaesthetists. Obstetric Anaesthesia Guidance. <https://icmanaesthesiacovid-19.org/obstetric-anaesthesia-guidance>.
 71. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Bacterial sepsis in pregnancy. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_64a.pdf.
 72. Yang H, et al. Effects of SARS-CoV-2 infection on pregnant women and their infants: A retrospective study in Wuhan, China. *Arch Pathol Lab Med* 2020; doi: 10.5858/arpa.2020-0232-SA.
 73. Shi L, et al. Laboratory abnormalities in pregnant women with novel Coronavirus Disease 2019. *Am J Perinatol* 2020; doi: 10.1055/s-0040-1712181.
 74. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. <https://www.who.int/publications-> de-

tail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected.

75. The National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: critical care in adults. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng159>.
76. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. COVID-19 position statement: Maternal critical care provision. https://www.sign.ac.uk/assets/sg_maternal_critical_care_provision.pdf.
77. McLaren RA Jr, et al. Delivery for respiratory compromise among pregnant women with COVID-19. *Am J Obstet Gynecol* 2020; doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.035.
78. Mathilde G, et al. Should we stop aspirin prophylaxis in pregnant women diagnosed with COVID-19? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; doi: 10.1002/uog.22063.
79. SARS-CoV-2 Surveillance Group. Characteristics of SARS-CoV-2 patients dying in Italy. Report based on available data on April 13th, 2020. https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_13_april_2020.pdf.
80. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: acute myocardial injury. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng171>.
81. National Institute for Health and Care Excellence. Preterm labour and birth. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>.
82. McIntosh JJ. Corticosteroid Guidance for Pregnancy during COVID-19 Pandemic. *Am J Perinatol* 2020(EFirst); doi: 10.1055/s-0040-1709684.
83. Thomson AJ, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of Women Presenting with Suspected Preterm Labour Rupture of Membranes from 24(+0) Weeks of Gestation: Green-top Guideline No. 73. *BJOG* 2019;126(9):e152-e66. doi: 10.1111/1471-0528.15803.
84. Royal College of Anaesthetists. Care of the critically ill woman in childbirth; enhanced maternal care. <https://www.rcoa.ac.uk/sites/default/files/documents/2019-09/EMC-Guidelines2018.pdf>.
85. Royal College of Physicians. Acute care toolkit 15: Managing acute medical problems in pregnancy. www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/acute-care-toolkit-15-managing-acute-medical-problems-pregnancy.
86. Royal College of Paediatrics and Child Health. COVID-19 - guidance for paediatric services. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/covid-19-guidance-paediatric-services>.

87. Stuebe A. Should infants be separated from mothers with COVID-19? First, Do No Harm. *Breastfeed Med* 2020; 15 (5): 351-52. doi: 10.1089/bfm.2020.29153.ams.
88. Royal College of Midwives. Optimizing mother-baby contact and infant feeding in a pandemic. Rapid analytic review. <https://www.rcm.org.uk/media/4096/optimising-infant-feeding-and-contact-rapid-review-19th-may-2020-submitted.pdf>.
89. Williams J, et al. The importance of continuing breastfeeding during COVID-19: in support to the WHO statement on breastfeeding during the pandemic. *J Pediatr* 2020; doi: 10.1016/j.jpeds.2020.05.009.
90. UNICEF Baby Friendly Initiative. Statements on supporting infant feeding during the coronavirus (Covid-19) outbreak. 2020 [Available from: <https://www.unicef.org.uk/babyfriendly/infant-feeding-during-the-covid-19-outbreak/>].



ATENCIÓN MÉDICA CRÍTICA DE LA PACIENTE EMBARAZADA

LUIS EMILIO REYES MENDOSA,
ZAIRA MELISSA REYES GARCÍA

El síndrome respiratorio agudo severo (SARS) es un proceso infeccioso emergente causado por un coronavirus (SARS-CoV). Como lo describe Woloshin y su grupo, el SARS-CoV se ha demostrado mediante la reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa (RT-PCR) y, también, por el aislamiento del virus de las secreciones respiratorias, heces, orina y muestras de tejido de biopsias pulmonares. Esto revela que la infección por este agente causal no se limita solo a la vía respiratoria. Otros patógenos, como los metaneumovirus humano y clamidia también se ha detectado junto con SARS-CoV en algunos pacientes con el SARS; estos hallazgos no han sido consistentes.

Hasta el momento de enviar el escrito a publicación, algunas instituciones, como The Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, señalan que las mujeres embarazadas no parecen ser más susceptibles a las consecuencias de la infección con COVID-19 que la población general. Los datos son limitados, pero una consideración especial se debe a las mujeres embarazadas con enfermedades concomitantes que podrían estar infectadas con COVID-19. En el Hospital Materno-Perinatal Monica Pretelini Sáenz, coincidente con este trabajo académico, se registraron tres muertes de mujeres puérperas mediatas con prueba para COVID-19 positiva, y tomografía de tórax con las imágenes características sugerentes de COVID-19. En las publicaciones recientes se reporta que la mayoría de las pacientes obstétricas experimentan solo síntomas leves o moderados: es-

calofrío, resfriado común, tos y fiebre. En cambio, otras experimentan síntomas graves, como la dificultad respiratoria; estas últimas son las que pueden requerir ser atendidas en unidades de cuidados intensivos, y cuando la dificultad es severa pueden requerir intubación orotraqueal y ventilación mecánica asistida.

Se requerirá de más tiempo de observación para poder determinar si existe mayor susceptibilidad de la paciente embarazada para adquirir SARS-CoV-2 o si, aunque esta sea igual que la población general, la severidad de la presentación sea mayor. Muchos investigadores mencionan una disminución de la respuesta inmunitaria frente a ciertas infecciones en el curso del embarazo. Se reporta incremento en el riesgo de padecerlas y la posibilidad de que esas infecciones adquieran mayor gravedad con incremento de la morbilidad y mortalidad materna y fetal. La inmunidad celular y humoral está representada por los linfocitos T derivados del timo, y los linfocitos B bursa-dependientes, respectivamente. Esto puede deberse a los cambios inmunológicos requeridos para la permisividad inmunológica necesaria en el embarazo.¹⁻⁴

La acción inmunitaria de los linfocitos T se expresa a través de dos subgrupos: células colaboradoras (Th1) que producen interferón gamma, interleucina 2 y factor de necrosis tisular; y la oponente a la anterior, ejercida por el subgrupo Th2 que libera interleucinas 4, 5, 6, 9 y 10. Las citocinas del subgrupo Th1 intervienen en la activación de los macrófagos, en las reacciones inmunitarias frente a patógenos intracelulares, en las reacciones de hipersensibilidad de tipo tardío y citotóxicas. Las citocinas del subgrupo Th2 facilitan la producción de anticuerpos, imprescindibles ante una invasión por microorganismos extracelulares. Ambos grupos de citocinas se inhiben mutuamente. El interferón gamma inhibe la proliferación de células Th2, mientras que la interleucina-10 inactiva la síntesis de citocinas por parte de las células Th1. Hay informes que demuestran una disminución de la cantidad y acción de los linfocitos T y de las células Killer en el curso del embarazo, que se correlacionan con reducción de la inmunidad celular (no confirmada del todo).

Además, no se descarta la posible influencia de los factores hormonales. Los motivos de esta adaptación materna se comprenden si se considera al feto un alotrasplante que requiere sobrevivir en un medio extraño. Para evitar el riesgo de rechazar el alotrasplante se cambia el tipo de respuesta materna de Th1 a predominantemente Th2.

Esta situación expondría a la madre a mayor susceptibilidad para contraer infecciones por microorganismos intracelulares. La respuesta del subgrupo Th2 tiene un papel fundamental en la unión feto-placentaria, que constituye una firme línea de defensa para evitar la propagación de la infección al feto. En consecuencia, ante una infección el sistema inmunitario de la embarazada establece un equilibrio entre una respuesta predominantemente de tipo Th1 que pondría en peligro la vida del feto, y una respuesta predominantemente del tipo Th2 que lo protege pero expone a la madre a una infección de mayor gravedad. Algunas pacientes tienen predisposición genética a la sepsis e incremento del riesgo de mortalidad cuando surge una infección. Está demostrado el polimorfismo genético en ciertos genes vinculados con la producción de, por ejemplo, IL-10 y factor de necrosis tisular que, en respuesta a la infección, tienen mayor riesgo de mortalidad.

Los cambios endoteliales que puede inducir la infección se asocian con la función de barrera alterada en otros órganos. Los capilares pulmonares más permeables resultan en la acumulación de fluido de edema rico en proteínas en los espacios intersticiales del pulmón, y en disfunción de la barrera epitelial alveolar inducida por la infección; el fluido del edema intersticial inunda los alvéolos. Como lo describió Rubenfeld,⁵ y en investigaciones más recientes en las que se comparan los hallazgos de una dificultad respiratoria clásica *versus* la inducida por COVID-19,^{6,7} estos cambios tienen como desenlace un desajuste en la ventilación-perfusión, hipoxemia arterial y función pulmonar reducida, que ocasionan el síndrome de dificultad respiratoria aguda.

La combinación de disfunción de ambas barreras, epitelial y endotelial, se extiende más allá de los pulmones y es un punto clave en el mecanismo que amplifica la disfunción orgánica

letal. El epitelio intestinal tiende a volverse más permeable al inicio de la hipercitocinemia. Este incremento de la permeabilidad da comienzo, a su vez, a un círculo vicioso de translocación bacteriana, que provocando un daño intestinal por el contenido luminal que contiene enzimas pancreáticas que generan auto-digestión y empeoran la inflamación sistémica que puede perpetuar el síndrome de disfunción orgánica múltiple.⁸

La paciente obstétrica reúne características muy peculiares que pueden agravar la fisiopatología del SARS-CoV-2 porque las modificaciones respiratorias que se inician, sobre todo a partir de las 20 semanas de gestación⁹ implican un incremento de la presión intraabdominal y la consecuente elevación diafragmática, y peor adaptación a las demandas de oxígeno que provoca el síndrome (**Cuadro 1**). El embarazo incrementa 15 a 20% el consumo de oxígeno. La mitad de ese incremento se asocia con los requerimientos de la unidad feto-placentaria; la mitad restante es secundaria al aumento del metabolismo de los órganos de la madre (corazón, pulmones y riñones). El incremento del gasto cardíaco y de la ventilación por minuto explican cómo el consumo de oxígeno se incrementa a pesar de no haber cambios significativos en la presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2) y un decremento en la diferencia arterio-venosa de oxígeno ($Da-vO_2$), debido al aumento en el suministro de éste. La disfunción respiratoria se ha reconocido a lo largo de tres décadas como un problema de alta mortalidad, a pesar de los avances conseguidos en su tratamiento. La causa es multifactorial y, en ocasiones, algunos de estos factores pasan inadvertidos.

El agua pulmonar total se incrementa y disminuye la capacidad residual funcional, que se manifiesta por hipoxemia progresiva no corregida por los aumentos secuenciales de la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2), y por alteraciones radiológicas características.

Desde la definición del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SDRA) formulada por Ashbaugh¹⁰ se han propuesto varias modificaciones, en donde la Conferencia del Consenso Americano-Europeo propuso una nueva definición que perduró casi 2 décadas y fue operativa para la investigación y de

Cuadro 1. Cambios inmunológicos y fisiológicos en el embarazo que favorecen el desarrollo de neumonía (Ramírez-Crescencio MA, Soto Hernández JL. 2007)

Alteración en la inmunidad celular:

- Disminución en la respuesta de proliferación de linfocitos (especialmente durante el segundo y tercer trimestre del embarazo)
- Disminución de la actividad de las células NK
- Disminución en el número de linfocitos T CD4 circulantes
- Reducción de la actividad citotóxica linfocitaria
- Producción por el trofoblasto de sustancias que bloquean el reconocimiento materno de antígenos de histocompatibilidad fetal
- Inhibición de la función inmune mediada por células por la progesterona, gonadotropina coriónica humana

Alteraciones anatómicas:

- El crecimiento del útero causa elevación del diafragma por más de 4 cm y comprime la caja torácica
- Hay un aumento de más de 2 cm en el diámetro transversal del tórax e incremento de 5 a 7 cm en la circunferencia de la caja torácica

Alteraciones pulmonares:

- Disminución de la habilidad de la madre para eliminar secreciones
- Disminución de la capacidad residual funcional
- Aumento en el consumo de oxígeno

Otros Factores de riesgo

- La intervención obstétrica y anestésica, la intubación endotraqueal y los riesgos relacionados a la posición, incrementan la posibilidad de neumonía por aspiración.
- Anemia
- Historia de asma
- Uso de betametasona para maduración pulmonar
- El uso de agentes tocolíticos puede ocasionar edema
- Tabaquismo

utilidad para los clínicos. En 2011, en Berlín, se propuso una nueva definición del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, que incluyó varias modificaciones del concepto. La primera y más importante es que el síndrome se gradúa en tres categorías: leve, moderado y grave según el grado de hipoxemia coexistente. Una relación $\text{PaO}_2\text{-FiO}_2$ de 201-300 mmHg

se considera leve; en cambio, una $\text{PaO}_2\text{-FiO}_2 \leq 200$ mmHg se considera síndrome de insuficiencia respiratoria moderado y una $\text{PaO}_2\text{-FiO}_2$ de ≤ 100 mmHg es grave. La presión positiva al final de la espiración (PEEP) puede afectar, notablemente, la $\text{PaO}_2\text{-FiO}_2$; por tanto, un nivel mínimo de PEEP (5 cm H_2O) en cualquier nivel de gravedad se incluyó en la definición de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. En segundo lugar, los tres criterios obligatorios para cualquier nivel de gravedad del síndrome fueron mejor definidos:

1. *Tiempo de inicio*: debe ser agudo y estar dentro de una semana de conocerse la lesión o los síntomas respiratorios nuevos o que empeoran.
2. *Imagen torácica*: se advierten opacidades bilaterales en consonancia con edema pulmonar en la radiografía de tórax.
3. *Origen del edema*: los pacientes pueden calificar como síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, siempre que tengan insuficiencia respiratoria que no está completamente explicada por una insuficiencia cardíaca o la sobrecarga de líquidos. No obstante, si no hay algún factor de riesgo del síndrome evidente, se requiere algún tipo de evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para descartar la posibilidad de edema hidrostático.

Los autores también evaluaron y validaron la nueva definición de Berlín en una cohorte retrospectiva de 4188 pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, que se comparó con la antigua definición del síndrome. Ellos encontraron que con la nueva definición de Berlín, los estratos del síndrome leve, moderado y severo se asociaron con incremento en la mortalidad (27, 32, y 45% respectivamente; $p < .001$) e incremento en la duración promedio de la ventilación mecánica en los supervivientes (5, 7 y 9 días, respectivamente; $p < .001$). Comparado con la definición de la Conferencia del Consenso Americano-europeo, la nueva definición de Berlín tuvo un aumento del poder predictivo de mortalidad, pero este aún sigue siendo bajo, con un área bajo la curva de tan solo 0.577, frente a los 0.536 de la antigua definición.¹¹

En relación con lo anterior es importante destacar algunos aspectos del síndrome de dificultad respiratoria y en SARS-CoV-2. La OMS lo declaró una amenaza significativa para la comunidad internacional. La COVID-19 se asoció con afectación temprana del sistema respiratorio y, en algunos pacientes, se observó un deterioro rápido de la función respiratoria; otras funciones orgánicas estuvieron menos involucradas. Los ancianos e individuos con comorbilidades tienen mayor riesgo de muerte. La muerte parecía estar relacionada con el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. A pesar de que varios estudios han informado las características clínicas de COVID-19, nuestro entendimiento al respecto sigue siendo limitado. Estos hallazgos han generado la duda, de si el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda generado por COVID-19 podrían considerarse una enfermedad respiratoria aguda.

Características propias del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda asociadas con infección por SARS-CoV-2

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda sobreviene como consecuencia de una inflamación sistémica aguda. Esta reacción puede originarse por agresiones pulmonares directas o indirectas. La etapa exudativa temprana tiene un daño alveolar difuso, con destrucción del epitelio y células endoteliales (Grupo De Trabajo Mexicano COVID-19/COMMEC 2020). La COVID-19 afectó, principalmente, las vías respiratorias con daños menores a otros órganos. En esos estudios se informó que la lesión miocárdica aguda ocurrió en 7.2 a 17% y la lesión renal aguda en 2.9 a 15%, en los pacientes críticamente enfermos; la incidencia del síndrome fue del 15.6 a 31%; es decir, esta última falla fue más prevalente que la de otros sistemas. El síntoma respiratorio más común de la COVID-19 es la tos seca (59.4-82%) con esputo en menor proporción; explicado quizá por la menor lesión endotelial.

Algunos pacientes tenían un índice de oxigenación bajo (presión arterial de oxígeno-fracción inspirada de oxígeno ($\text{PaO}_2\text{-FiO}_2$)), lo que indica insuficiencia respiratoria grave. Los hallazgos de las imágenes del tórax sugirieron la participación de ambos pulmones. Las tomografías computadas de tórax casi

siempre muestran sombras irregulares bilaterales multifocales u opacidades en vidrio esmerilado; algunos pacientes mostraron un patrón mixto de opacidades y consolidación de vidrio esmerilado. Los reportes de la tomografía indicaron: lesión pulmonar difusa y grave; sin embargo, las manifestaciones clínicas fueron relativamente leves en algunos pacientes.

Es posible que esos pacientes no tengan disnea pero sí frecuencia respiratoria normal o discretamente aumentada. En varios artículos se menciona que la hemodinamia y los biomarcadores séricos de perfusión tisular, como el lactato, también fueron relativamente estables. En el Hospital Materno Perinatal del Estado de México Monica Pretelini Sáenz las pacientes que llegaron con dificultad respiratoria severa y ameritaron ingreso de la unidad de cuidados intensivos obstétricos tenían datos de choque séptico, que ameritó el uso de uno y en ocasiones doble vasopresor para mantener presiones arteriales medias de perfusión adecuadas. Los síntomas clínicos fueron inconsistentes con la gravedad de los hallazgos de laboratorio y de imagen. Sin embargo, esas pacientes pueden deteriorarse rápidamente y deben controlarse permanentemente. Las concentraciones de dióxido de carbono en la sangre pueden ser un indicador significativo para la ventilación mecánica invasiva. Este último rubro destacó de una manera importante en nuestras pacientes porque varias de ellas tenían concentraciones severamente elevadas de hipercapnia ($\text{CO}_2 = 160$ mmHg). Este hecho y la insuficiencia respiratoria obligaron a la intubación orotraqueal y ventilación mecánica. **Figura 1**

Otro punto importante que marca la diferencia del síndrome respiratorio agudo por COVID-19 es el momento de inicio^{12,13} porque, de acuerdo con el criterio del síndrome del consenso de Berlín, para que un paciente se diagnostique con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, el inicio debe ser en el trascurso de una semana de una manifestación clínica conocida o síntomas respiratorios nuevos o que empeoran. En cambio, en la mayor parte de los reportes de SARS-CoV-2 se informa una media de aparición del cuadro clínico de 9 días, con límites que van de 8 a 15 días. Destaca como punto discrepante de suma relevancia en SARS-CoV-2 *versus* síndrome de insuficiencia



Figura 1. Paciente con diagnóstico de COVID-19, que ameritó intubación orotraqueal y posterior traqueostomía por intubación prolongada. La imagen muestra el momento en que está siendo aspirada por personal de enfermería del área COVID de la UCIO- del HMPMPS con equipo de protección personal. (Fotografía propiedad del autor).

respiratoria aguda, el de la insuficiencia pulmonar, que podría ser relativamente normal en algunos pacientes con el síndrome relacionados con COVID-19 que cumplieron con los criterios de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda de Berlín que era inconsistente con el síndrome causado por otros factores, incluso, la distensibilidad pulmonar fue relativamente alta en algunos pacientes con el síndrome relacionados con COVID-19, lo que fue inconsistente con la gravedad de la hipoxemia.

Por último, y muy relacionado con el punto anterior, y que cobra relevancia clínica destacable, es la estadificación de la gravedad basada en el $\text{PaO}_2\text{-FiO}_2$, porque, de acuerdo con la definición de Berlín, el síndrome se divide en tres etapas.

Una variante que puede utilizarse cuando no se cuenta con gasómetro es el índice saturación (saturación de oxígeno-fracción inspirada de oxígeno ($\text{SaO}_2\text{-FiO}_2$)). **Cuadro 2**

Cuadro 2. Puntaje según el grado de alteración del índice $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$ (Gómez A, León A, Gómez C. et al, 2002, Diaztaglle, Rodríguez, Spröckel, 2017)

$\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$	Compromiso pulmonar	Puntaje
>300	ninguno	0
201-300	Leve	1
142-220	Moderado	2
67-141	Severo	3
>67	Muy severo	4

Diagnóstico SARS-CoV-2 en la paciente embarazada

El cuadro clínico puede no ser muy diferente al de otras neumonías virales y la intensidad de la enfermedad varía de leve a grave. Aproximadamente 80% de los pacientes tienen enfermedad leve, 14% enfermedad grave y 5% enfermedad crítica. La gravedad de los cuadros se asocia con la edad avanzada y con las comorbilidades o con las características propias de la paciente.¹⁴ A las embarazadas que con sospecha de COVID-19 se les hará una valoración clínica que incluya constantes de saturación de oxígeno y frecuencia respiratoria. Deben solicitarse de acuerdo con la disponibilidad:

- Radiografía de tórax-tomografía de tórax: según los síntomas y la exploración clínica. Se utilizarán las medidas habituales de protección fetal. Algunos hallazgos posibles son: neumonía bilateral en 75% de los casos, neumonía unilateral en 25% de los casos, patrón moteado o en vidrio despulido en 14% de las pacientes, respectivamente.
- Hemograma, bioquímica con Na, K, Ca, Mg, proteínas totales, creatinina, perfil hepático con LDH, urea, PCR y coagulación. El recuento de glóbulos blancos puede variar. No proporciona información precisa de la COVID-19, puede haber leucopenia, leucocitosis y linfopenia. Ésta última es más común; se observa en más de

80% de los pacientes. Suelen tener trombocitopenia leve, que se considera un signo de mal pronóstico.

- Gasometría arterial, en la que deberá revisarse el pH, PaO₂, SaO₂, PCO₂, para valorar el grado de disfunción respiratoria; déficit de bases y bicarbonato para descartar que se estén agregando insuficiencias orgánicas de otros sistemas: hepático o renal.
- Auscultación de la frecuencia cardíaca fetal-monitorización-ecografía fetal o valoración por los especialistas en Medicina materno fetal.
- Obtención de muestras respiratorias para PCR de SARS-CoV-2 o frotis de la vía respiratoria en pacientes con tos productiva. La sepsis se define como el padecimiento con características clínicas de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) en respuesta a un proceso infeccioso, en este caso de origen pulmonar. Más recientemente, en el Tercer Consenso Internacional de Definiciones para Sepsis y Choque Séptico, el grupo de trabajo definió a la sepsis como una disfunción orgánica potencialmente mortal debida a una respuesta desregulada del hospedero a la infección.¹⁵

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica es muy frecuente en pacientes críticamente enfermos, puede manifestarse en múltiples y muy variadas condiciones clínicas, además de la sepsis: traumatismos, cirugía, pancreatitis, etc. Los signos clínicos y de laboratorio de inflamación sistémica incluyen: cambios en la temperatura corporal, taquicardia o leucocitosis que no son ni sensibles, ni específicos para establecer el diagnóstico. Esta respuesta inflamatoria se manifiesta como un proceso lesivo de constante evolución que, de no limitarse, culmina en la aparición del síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM), éste último puede conducir a un desenlace fatal.

El diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se caracteriza por la coexistencia de dos o más de las siguientes manifestaciones clínicas:

- Temperatura corporal de mayor de 38 °C o menor de 36 °C.
- Frecuencia cardiaca mayor de 90 latidos por minuto.
- Taquipnea: frecuencia respiratoria mayor de 20 ciclos por minuto, o hiperventilación evidenciada por una PaCO₂ menor de 32 mmHg.
- Alteración del recuento leucocitario mayor de 12,000 por mm³, o menos de 4000 c/mm³, o más de 10% de bandas.

En ese mismo consenso se propuso una nueva puntuación clínica de cabecera, denominada quickSOFA (qSOFA): frecuencia respiratoria de 22 lpm o mayor, alteración mental o presión sistólica de 100 mmHg o menos. Estos autores concluyeron que, en las salas de urgencias u hospitales generales, los pacientes adultos con sospecha de infección pueden identificarse rápidamente como más propensos a tener desenlaces pobres típicos de sepsis, si tienen al menos dos de los criterios mencionados para qSOFA.¹⁶

Para esta valoración se creó una adaptación para la paciente obstétrica, que se denominó omq-SOFA (obstetrically modified quick-Organ Failure Assessment Score [Sistema de puntuación rápido modificado en obstetricia, para la evaluación rápida de la insuficiencia orgánica]) para establecer la insuficiencia orgánica y el estado fetal, contemplando en casos determinados y en forma individual la posibilidad de finalizar el embarazo, considerando que la neumonía viral se asocia con mayor riesgo de parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino y mayor morbilidad y mortalidad perinatal. **Cuadro 3**

Cuadro 3. Secuencia Rápida para la Evaluación de la Falla Orgánica modificada para obstetricia (omqSOFA) (Bowyer L y cols., 2017)

Variable	Puntos	
	0	1
Presión Arterial Sistólica	≥ 90 mmHg	<90 mmHg
Frecuencia respiratoria	< 25 ciclos/min	25 ciclos/min o más
Estado neurológico	Alerta	No alerta

Min, minuto; mmHg, milímetros de mercurio.

La coexistencia de 2 o 3 puntos en el omqSOFA en una paciente obstétrica, con sospecha de COVID-19, la hace idónea para una valoración más detallada, por lo que se hará apta para la aplicación de la escala omSOFA, que ya requiere de parámetros de laboratorio, a diferencia del omqSOFA que es meramente clínico (**Cuadro 4**). La calificación de 2 puntos en el omSOFA la considera una paciente con disfunción orgánica que, en este caso, quizá esté asociada con SARS-CoV2 y la clasifica como paciente críticamente enferma, con posibilidades altas de mortalidad que requiere atención en cuidados intensivos.

Tratamiento de pacientes embarazadas con SARS-CoV-2

Debe procurarse, en caso de decidir la hospitalización, contar con una habitación con presión negativa, efectuar monitoreo materno-fetal y seguimiento del estado clínico utilizando el criterio omSOFA, para establecer una posible insuficiencia

Cuadro 4. Secuencia para la Evaluación de la Falla Orgánica modificada para obstetricia (omSOFA) (Bowyer L y cols., 2017)

Variable omSOFA	Puntos		
	0	1	2
Respiración: PaO ₂ /FiO ₂	≥400	300-400	<300
Plaquetas	≥150 000 mm ³	100,000-150,000 mm ³	<100,000 mm ³
Bilirrubinas (mg/dL)	≤1.17	1.17-1.87	>1.87
Presión arterial media (mmHg)	PAM ≥ 70	<70	Necesidad de uso de vasopresor para mantener PAM
Estado de consciencia	Alerta	Despierta al estímulo verbal	Despierta solo al estímulo físico o dolor
Creatinina sérica (mg/dL)	<0.9	1.0-1.36	>1.36

PaO₂ (Presión arterial de oxígeno); mg/dL (miligramos decilitro); PAM (presión arterial media); mmHg (milímetros de mercurio)

orgánica y valorar el estado en que se encuentra el feto; en algunas pacientes, por su condición, será necesario finalizar el embarazo en virtud de que la neumonía viral se asocia con mayor riesgo de parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino y mayor morbilidad y mortalidad perinatal. No existe tratamiento específico, pero se dispone de fármacos en fase de estudio o con indicación para tratamiento en general de pacientes con síndrome de dificultad respiratoria sin contraindicación durante el embarazo, como los inhibidores de proteasas lopinavir-ritonavir. Otra propuesta menciona un inhibidor de la ARN polimerasa: remdesivir, aún sin resultados concluyentes. El tratamiento se basará en la optimización del estado de salud de la madre y el feto, con un seguimiento estrecho. En el Hospital Materno Perinatal del Estado de México Mónica Pretelini Sáenz se está estudiando la nitazoxanida pero todavía sin resultados concluyentes, además de la recomendación de dexametasona, como se recomienda en los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud.

La resolución obstétrica siempre se valora en forma individual, tomando en cuenta: edad y vía de nacimiento. Los casos severos se tratan en forma multidisciplinaria tomando en cuenta: insuficiencia orgánica, insuficiencia respiratoria con oxígeno complementario o apoyo con ventilación mecánica invasiva, sepsis en la madre con sospecha de infección bacteriana y requerimiento de antibióticos. Es necesario insistir en el equipo de protección adecuado para el personal de salud (gorro, caretas, batas antifluido, guantes y cubre bocas de alta seguridad).

Tratamiento hemodinámico del choque séptico en pacientes con COVID-19

La paciente obstétrica puede evolucionar a choque séptico. Si a pesar de la reanimación con líquidos no hay una reacción satisfactoria es necesario administrar vasopresores para mantener la presión arterial media en menos de 65 mmHg y las concentraciones de lactato sérico en más de 2 mmol/L. Se recomienda iniciar la administración de vasopresores. Los pacientes con COVID-19 pueden padecer síndrome de dificultad respiratoria aguda, con las salvaguardas señaladas en el apartado de las modificaciones obstétricas y en el de las diferen-

cias del síndrome inducido por la COVID-19, del que no lo es, y tiene cuatro momentos críticos en términos hemodinámicos. El primero de ellos es la vasoconstricción pulmonar hipóxica, que puede ocasionar hipertensión pulmonar y, a su vez, disfunción del ventrículo derecho. Estas dos últimas situaciones pueden hacer que el paciente sea muy poco tolerante a las cargas de volumen intravascular.

Ventilación mecánica invasiva en SARS-CoV-2

Se sugiere elegir una sola modalidad ventilatoria (volumen o presión) *Volumen corriente*: se sugiere usar volúmenes corrientes bajos, 6 mL por kg de peso predicho.¹⁷ Frecuencia respiratoria inicial 15-20 respiraciones por minuto con meta inicial de PaCO₂ menor de 50 mmHg, mantener la meta de presión meseta ≤ 30 cmH₂O. Flujo inicial 60 L/min y luego ajustar para evitar la existencia de auto-PEEP, relaciones inversas (2:1) o ambas situaciones. Rampa descendente. FiO₂ 100%, que debe disminuir lo más pronto posible en el transcurso de la primera hora.

No se recomiendan descensos rápidos de la FiO₂, mayores de 15% cada 15 minutos. Se recomienda la meta inicial de SaO₂ mayor de 88% la primera hora, posteriormente meta PaO₂-FiO₂ mayor de 150 mmHg o su equivalencia en SaO₂-FiO₂ mayor de 190 en las primeras 6 horas. PEEP inicial de 10 cm de H₂O buscando las metas de SaO₂ mayor de 88% en la primera hora, PaO₂-FiO₂ mayor de 150 mmHg o su equivalencia en SaO₂-FiO₂ mayor de 190 en las primeras 3 horas (o ambas situaciones). Si la SaO₂ es menor de 88% en la primera hora, PaO₂-FiO₂ menor de 150 mmHg o su equivalencia en SaO₂-FiO₂ menor de 190 en las primeras 3 horas (o ambas situaciones) se recomienda PEEP con 15 cm de H₂O. Para lograr las metas de oxigenación PaO₂-FiO₂ mayor de 150 mmHg o su equivalencia en SaO₂-FiO₂ mayor de 190 en las siguientes 3 horas. En caso de SaO₂ menor de 88% en la primera hora, PaO₂-FiO₂ menor de 150 mmHg o su equivalencia en SaO₂-FiO₂ menor de 190 en las primeras 6 horas (o ambas situaciones) se deberá considerar evaluar la posición prona o una leve maniobra de reclutamiento alveolar. Esa maniobra se recomienda en un protocolo sumamente rápido; es decir, colocar PEEP en 20 cm de H₂O durante 2 minutos y descender 2 cm

de H₂O cada 2 minutos hasta encontrar la PEEP que aporte una presión meseta de 30 cm de H₂O. En caso de ser necesaria la posición prona o maniobra de leve reclutamiento alveolar, se recomienda la infusión continua de relajante muscular durante 48 horas. En caso de requerir la posición prona, deberá haber PEEP mayores de 1 cm de H₂O cada 8 horas o más de 2 cm de H₂O en 12 horas. Tampoco deberá evitarse disminuir los parámetros de PEEP mientras la paciente permanezca en posición prona. Se exhorta, de igual manera, a no disminuir el apoyo hasta 24 horas después de revertida la posición prona y el paciente continúe con mejoría clínica. Por último, no es prudente disminuir el apoyo con base solo en la mejoría de los parámetros de oxigenación.

REFERENCIAS

1. Lee Ch, et al. What is trophoblast? A combination of criteria define human first-trimester trophoblast. *Stem Cell Reports* 2016; 6: 257-72. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2016.01.006>
2. Delyea C, et al. CD71+ erythroid suppressor cells promote fetomaternal tolerance through arginase-2 and PDL-1. *J Immunol.* 2018; 200 (12): 4044-58. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800113>
3. Schoots MH, et al. Oxidative stress in placental pathology. *Placenta* 2018; 69: 153-61. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.03.003>
4. Wu Z, et al. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239-42. doi:10.1001/jama.2020.2648
5. Rubenfeld GD. Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: E1-E8. doi:10.1001/jama.2012.5669
6. Li Xu Ma, et al. Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS? *Critical Care* 2020; 24: 198.
7. Lefkou E, et al. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. *J Clin Invest.* 2016; 126: 2933-40.
8. Varga Z, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1417-18.

9. Ramírez-Crescencio MA, et al. Neumonía durante el embarazo. *Perinatol Reprod Hum*: 2007; 21(3): 155-62.
10. Ashbaugh DG, et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 290: 319-23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(67\)90168-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(67)90168-7)
11. Diaztagle Fernández JJ, et al. La diferencia venoarterial de dióxido de carbono en la reanimación de pacientes con sepsis grave y shock séptico: una revisión sistemática. *Med Inten* 2017; 41 (7): 401-10.
12. Li X, et al. Hallmarks of endothelial cell metabolism in health and disease. *Cell Metab*. 2019; 30: 414-33.
13. Mehta P, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395: 1033-34.
14. Narang K, et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 during pregnancy: A multidisciplinary review. *Mayo Clinic Proceedings* 2020.
15. Vincent JL, et al. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis; *Critical Care* 2016; 20: 210 <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1389-z>.
16. Guía COVID-19 para la atención del paciente crítico con infección por SARS-CoV-2. *Med Crit* 2020; 34 (1): 7-42.
17. Gutiérrez-García A, et al. Manejo del paciente críticamente enfermo. *Med Int Méx*. 2020; 36 (Supl 2): 544-48. <https://doi.org/10.24245/mim>.



HORMONAS SEXUALES, INMUNIDAD, INFECCIÓN VIRAL Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

MARCELINO HERNÁNDEZ VALENCIA,
BRISIA ARANTXA LÓPEZ VIDARGAS,
RENATA SAUCEDO GARCÍA

ANTECEDENTES

Durante la vida fetal se inicia la actividad de los ovarios, que prosigue después del nacimiento y la etapa prepuberal. Al comenzar la edad reproductiva se inicia una serie de modificaciones en el sistema de señales hormonales del eje cerebro-hipófisis anterior-ovario que aseguran la correcta producción hormonal y funcionamiento de los ovarios para que se efectúe la síntesis hormonal y la ovulación cíclica mensual. En cada ciclo se recluta una cohorte de folículos que se desarrollan hasta que uno de ellos completa su maduración y libera al óvulo. Ese mismo folículo se transforma en un cuerpo amarillo que se mantiene activo, sintetizando progesterona y estradiol, pero si el óvulo que transita por la salpinge no es fecundado y se implanta, entonces involuciona y suspende su funcionamiento, lo que condiciona un descenso rápido de progesterona y, en forma armónica, provoca la menstruación.¹

Por lo tanto, en la etapa reproductiva debe mantenerse una conexión precisa y secuencial entre el cerebro, la adenohipófisis y el ovario mediante un sistema de señales interdependientes que aseguran, finalmente, la regularidad de la esteroidogénesis y la ovulación. Esto se consigue en una descripción muy general, porque el núcleo arcuato localizado en el hipotálamo actúa como un marcapaso que determina que la secreción pulsátil de la neurohormona estimuladora de gona-

dotropinas (GnRH), sea vertida a la circulación que comunica con la hipófisis anterior y alcanza al gonadotropo, en donde induce la síntesis y secreción de ambas gonadotropinas, conocidas como hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH). Estos dos polipéptidos viajan por la circulación hasta llegar al ovario para estimular la producción de hormonas esteroideas y proteicas que, a su vez, completan el mecanismo de retroalimentación (*feed back*) en el cerebro y la pituitaria.² El estradiol proveniente del ovario es el principal factor que controla la liberación de LH porque la FSH queda bajo el mando de la inhibina, que es una proteína que también es secretada por el ovario. Así, cualquier asincronismo entre todos estos mensajeros interrumpe la regularidad de la interconexión gonadal-cerebral. Recientemente se descubrió un nuevo regulador del circuito cíclico, que es una proteína hipotalámica de nombre kisspeptina, que determina y modula la secreción pulsátil y rítmica de la GnRH.³ El aparato folicular del ovario va menguando porque en cada oleada de desarrollo mensual una cantidad importante de folículos se destruye y, en la menopausia, solo persisten algunos pocos.

La cuantificación de la hormona antimülleriana circulante puede predecir la edad a la que se iniciará la menopausia e, incluso, servir de indicador de la reserva de folículos ováricos. La producción de hormona antimülleriana por los folículos ováricos se inicia cerca de la pubertad y las concentraciones circulantes empiezan a descender progresivamente en la etapa de la premenopausia, coincidiendo con la pérdida folicular. Por eso se ha propuesto que la medición de la hormona antimülleriana pudiera tener más utilidad clínica porque las cifras de FSH, estradiol e inhibina-B son inconsistentes. Al aproximarse la menopausia, descienden las concentraciones de hormona antimülleriana y esto parece reflejar el deceso de los folículos ováricos y las células de la granulosa. Esta hormona es una glicoproteína con una estructura parecida a las otras moléculas proteicas que se producen en el ovario, con el propósito de modular a la hipófisis en cuanto a la secreción de FSH y LH - inhibina y activa, como constituyentes del circuito de retroalimentación.^{3,4}

Hasta hace poco se había aceptado que la menopausia era provocada por el agotamiento del aparato folicular ovárico que,

progresivamente, llevaba a una deficiencia en la producción hormonal de esteroides; sin embargo, ahora se ha propuesto que es en el cerebro donde se origina el proceso de involución endocrina gonadal. El déficit hormonal, en general, afecta el metabolismo con repercusiones inmunitarias que hacen más susceptible al individuo a los padecimientos virales sistémicos.⁵

Modificaciones colaterales de la hormona de crecimiento

La síntesis y secreción de hormona de crecimiento por el lóbulo anterior de la hipófisis se regula por dos hormonas hipotálamicas con acción contraria: una estimuladora (GHRH) y una supresora (somatostatina), pero existen otros factores que también influyen en la secreción de hormona de crecimiento: ingestión de alimentos, estrés y el sueño. La hormona de crecimiento se produce en mayor cantidad durante el periodo de sueño y se secreta en forma de pulsos regulares. Cuando llega al hígado estimula la producción de otra hormona, con propiedades semejantes a la insulina, por lo que se denomina IGF-I, también denominada somatomedina, que ejerce la acción biológica a nivel celular. En esta forma, en el ovario participa en la producción de esteroides y, consecuentemente, en la ovulación.⁶

Funcionamiento adrenal

La dehidroepiandrosterona (DHEA), que se produce en las células reticulares de las suprarrenales, junto con otros esteroides de tipo sexual, sufre un decremento fisiológico durante el avance de la edad que funciona como un modelo biológico de sus cambios, lo que se ha asociado con alteraciones en la masa muscular, la energía general y algunos trastornos emocionales, y en pereza sexual. Esto se ha confirmado con la reversión de estos cambios al utilizar DHEA o algún andrógeno en forma exógena, como terapia de sustitución, mejorando, además, el bienestar general con la modificación favorable en los neurotransmisores.⁷

El cerebro y los neurotransmisores

Las hormonas sexuales, particularmente el estradiol y testosterona, tienen un efecto directo neuronal que se manifiesta, prácticamente, durante toda la vida porque intervienen en la creación de interconexiones y en la plasticidad neuronal. Asimismo, intervienen en la transformación del impulso nervioso de los neurotransmisores químicos, que son los encargados de la comunicación sináptica. Con base en este principio se ha propuesto el mecanismo de aparición de manifestaciones emotivas: estado emocional, ánimo, memoria, energía, sociabilidad, afecto, libido, sueño y capacidad cognoscitiva, que están relacionadas, directamente, con la función neuroceptiva del cerebro.

La mayor parte de los neurotransmisores y neuromoduladores posee propiedades excitatorias e inhibitorias, dependiendo de ciertos factores: composición del neurocircuito, estado del desarrollo corporal a lo largo de la vida y del ambiente hormonal. Se ha establecido que una de las causas del origen del síndrome de ovario poliquístico durante la pubertad es una consecuencia de la irregularidad en el control de liberación de GnRH.⁸

Existe otro mecanismo de regulación neuroendocrina, con efecto inhibitor o estimulador en el hipotálamo, que actúa a través de los neurotransmisores, como el ácido gammaaminobutírico (GABA), neuropéptido Y (NPY) y melatonina que inhiben la actividad hipotalámica; además de otros como el glutamato, ácido aspártico (N-methyl-d-aspartic acid, NMDA), norepinefrina y células de la glía que tienen actividad estimuladora.⁹

El embarazo y enfermedades virales

La fertilización es la unión del ovocito con un espermatozoide, lo que se convierte en un cigoto que experimenta una serie de divisiones mitóticas y morfogénesis para dar paso al blastocisto, una etapa embrionica con dos distintos linajes celulares: el trofoectodermo, que es el progenitor del trofoblasto y la masa celular interna responsable de la organogénesis fetal. Esta serie de eventos están sincronizados con la proliferación

y diferenciación de ciertos tipos celulares del útero dirigidos por los estrógenos ováricos y la progesterona que le confieren un fenotipo receptivo al endometrio para poder alojar al blastocisto.¹⁰ La implantación sucede gracias a la correcta interacción entre el blastocisto y el útero receptivo, la que solo puede llevarse a cabo durante un breve periodo denominado “ventana de la implantación”. Esta interacción requiere diversos mensajeros: hormonas esteroideas, citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento. En respuesta a la implantación, las células estromales circundantes experimentan una transformación, conocida como decidualización, para dar cabida a la invasión trofoblástica y al crecimiento embrionario, es entonces cuando se inicia la placentación.¹¹

El trofoblasto, como parte del recambio y reparación de la superficie placentaria, libera desechos: nudos sinciciales, trofoblasto mononuclear, micropartículas del sincitiotrofoblasto y nanopartículas del trofoblasto hacia la circulación de la madre. Se ha observado que estos desechos interactúan con las células del endotelio y del sistema inmunitario en circulación y se considera una extensión de la segunda interface materno-fetal, periodo en el que un correcto desarrollo de la tolerancia inmunitaria materna al feto semialogénico es un punto crítico para el éxito del embarazo. Complicaciones del embarazo como abortos recurrentes y la asociación con padecimientos virales se manifiestan por falla en el desarrollo de esta tolerancia.¹²

Las concentraciones de hormonas sexuales circulantes varían en ambos sexos a lo largo de la vida, con las concentraciones más altas de estrógenos y progesterona en las mujeres y testosterona en los hombres, durante los años reproductivos. En el embarazo, los estrógenos y la progesterona alcanzan concentraciones significativamente más altas. Los cambios importantes en las concentraciones de hormonas sexuales en la pubertad se correlacionan con cambios en la función inmunitaria y la susceptibilidad a la enfermedad inmunomediada.

Infecciones virales

El virus del papiloma humano (VPH) es una de las infecciones de transmisión sexual más comunes. Se considera, en general,

un virus relativamente inofensivo porque puede desaparecer en forma espontánea, en respuesta a una buena actividad inmunológica de defensa del individuo afectado. Sin embargo, existen algunos genotipos virales que pueden provocar verrugas genitales (lesiones exofíticas), incluso algunos genotipos de esta familia de virus puede provocar cáncer de cuello uterino, vagina o de la región vulvar.¹³

La infección de transmisión sexual más común. Alrededor de 60% de las personas sexualmente activas se contagian del VPH en algún momento de su vida, con la característica que la mayoría es asintomática, circunstancia que la hace pasar inadvertida. Cuando el virus entra en contacto con las células del hospedero, el virus permanece en estado de latencia por largo tiempo hasta que se reúnen ciertas condiciones exógenas favorables para su replicación: desnutrición, estrés, embarazo, enfermedades metabólicas que lleven a inmunosupresión muchas veces inadvertidas. Los activadores virales interrumpen la latencia y condicionan la evolución de la enfermedad, favorecen la expresión de una serie de genes que activan la insuficiente maquinaria viral como el factor de necrosis kappa B (*NFκ-B*). Normalmente éste se encuentra en constante degradación, pero en condiciones de inflamación o estrés oxidativo es potencialmente activado, por lo que situaciones que activan *NFκ-B* también activan al VPH; algunos antioxidantes pueden inhibir la actividad viral y permitir que el organismo se recupere.¹⁴

Se han descrito más de 100 genotipos del VPH, de los que alrededor de 40 tipos pueden infectar el área genital, el recto, el ano, pene, escroto, boca y la garganta. Estos genotipos de VPH se propagan durante el contacto sexual aunque también existen genotipos de VPH que causan verrugas comunes en las manos y plantas de los pies, que no se transmiten a través de contacto sexual.

Cuando el cuerpo, a través de su sistema inmunitario, no puede eliminar la infección viral, el virus se hace visible en forma de verrugas. Hay dos genotipos de VPH asignados con los números 6 y 11 que causan la mayor parte de los casos de verru-

gas genitales. Las verrugas no son nada agradables, pero son causadas por VPH de bajo riesgo porque no provocan cáncer ni otros problemas graves de salud. Sin embargo, algunos genotipos, sobre todo el 16 y 18, pueden provocar cáncer en la mayoría de los casos, por lo que se les clasifica de alto riesgo.

En general, se había considerado que la infección por VPH no tiene curación; sin embargo, recientemente se han desarrollado una serie de fármacos (5-fluoracilo, podofilina, imiquimod) que han demostrado la desaparición y expresión de los genotipos por técnicas moleculares, que han abierto la posibilidad de considerar curados a los pacientes. También continúan ensayándose una serie de fármacos (ácido glicirricínico) que refuerzan el sistema inmunitario que evitan su replicación y rechazo a la incorporación del agente al ADN de las células del tejido afectado. Además, se han desarrollado algunas vacunas (bivalente, tetravalente) que se han considerado preventivas del contagio del VPH, pero aún están en fase de aplicación y seguimiento. Será hasta después de algunos años que pueda establecer si la tasa de ocurrencia de infección y cáncer secundario disminuyen, lo que demostrará que, efectivamente, la aplicación evita la infección en forma definitiva.

Las lesiones exofíticas causadas por estos virus se eliminan mediante procedimientos quirúrgicos (conización, electrofulguración, crioterapia) o con agentes quelantes (ácido tricloroacético) y ante la sospecha de esta infección se llevan a cabo estudios de laboratorio: pruebas de hibridación de VPH, con lo que se establece si el paciente está infectado y se inicia el tratamiento.¹⁵

Infección en grupos especiales por COVID-19

El coronavirus es una familia de virus conocida hace muchos años, causante del síndrome respiratorio agudo severo de donde se originan las siglas SARS-CoV-2 virus. Éste es una sola hebra de ARN viral, con afinidad por las células de revestimiento endotelial. Para propósitos de identificación de esta nueva mutación del coronavirus se ha usado el término COVID-19 que significa “coronavirus descrito en diciembre de 2019” para representar esta nueva enfermedad respiratoria viral.

Esta enfermedad respiratoria se ha descrito, recientemente, en mujeres embarazadas, razón por la que se carece de información suficiente y se considera una emergencia de salud pública mundial. Se dispone de algunas series de casos en las que se han evaluado las características clínicas y los desenlaces en el embarazo y el potencial de transmisión vertical de la infección.

En un análisis retrospectivo, clínico, de 116 mujeres embarazadas con neumonía COVID-19 de 25 hospitales en China, en el año 2020, se evaluó la posibilidad de transmisión vertical con pruebas de SARS-CoV-2 en muestras de líquido amniótico, sangre de cordón umbilical y de faringe neonatal, con 38 semanas de embarazo. Las pacientes cursaron con fiebre (50.9%), tos (28.4%) pero sin síntomas (23.3%), con hallazgos radiológicos anormales (96.3%), de las que 8 (6.9%) tuvieron neumonía grave, sin casos de muerte materna. En 8 de los casos hubo amenaza de aborto en las semanas iniciales y 1 terminó en aborto. En 21 pacientes (21.2%) se registró parto prematuro, en las que 6 experimentaron rotura prematura de membranas. La tasa de parto prematuro espontáneo, antes de las 37 semanas, fue de 6.1% (6/99), un caso de asfíxia neonatal grave que culminó en muerte neonatal.

Los desenlaces mostraron que no hay evidencia de transmisión vertical de la infección por SARS-CoV-2 cuando se manifiesta durante el tercer trimestre del embarazo.¹⁶

Estado androgénico del síndrome de ovario poliquístico

El paso inicial en la biosíntesis de todas las hormonas esteroideas es la conversión de colesterol a pregnenolona, mediante dos vías que implican la cadena de anclaje lateral de colesterol o la proteína reguladora modificable por la esteroidogénesis. La pregnenolona es, después, convertida en dehidroepiandrosterona a través de dos pasos dependientes de la enzima D5 esteroidea y la conversión es catalizada por el citocromo P450c17a. La progesterona experimenta una transformación paralela a la androstenediona por la vía D4-esteroide (D⁴⁻⁵ isomerasa); sin embargo, en el humano al parecer estas vías son

más dependientes de la enzima 17-20 liasa para llegar, por ambas síntesis a la androstenediona, antes de la actividad de la 17-cetorreductasa a testosterona o estradiol.

Se ha observado que el inicio del síndrome de ovario poliquístico se debe al incremento de andrógenos, que es consecuencia de una desregulación esteroideogénica. Así, también, el exceso en la producción de andrógenos es consecuencia de un desorden en este proceso de foliologénesis, que se expresa con una pobre maduración folicular e incremento en la atresia folicular.¹⁷

La LH tiene un papel crítico en la regulación y la síntesis de andrógenos. Como consecuencia de este aumento existe una respuesta limitada estrogénica. La sobreestimulación de LH, en tiempo y en dosis dependiente, resulta de la regulación negativa de los receptores de LH, reduce la actividad de anclaje del colesterol y la actividad de 17-20 liasa. Finalmente, la disminución de la actividad de la 17-hidroxilasa con el subsecuente incremento en la 17-hidroxiprogesterona a andrógenos. En pacientes con síndrome de ovario poliquístico se encuentran concentraciones significativamente elevadas de LH en 40-60%, comparada con los controles. Esto se debe al aumento de amplitud o frecuencia en los pulsos de LH.¹⁸

El desarrollo de las células de la granulosa, y de este modo el incremento de la actividad de la aromatasa, también determina la producción de andrógenos. Un folículo sano ≥ 8 mm de diámetro convierte, eficientemente, la androstenediona en estradiol. Por el contrario, los folículos atrésicos o quísticos convierten una alta proporción de androstenediona en estradiol. La acción de la FSH en las células de la granulosa determina el crecimiento de los folículos sanos hasta los 2.5 mm de diámetro, en parte mediado por el sistema IGFs (*insulin-like growth factors*) y las concentraciones fisiológicas de insulina, en conjunto estimulan la producción de estradiol. La proteína transportadora de IGF (*IGF-binding proteins*) inhibe la bioactividad de la FSH y son marcadamente expresados en folículos atrésicos. La inhibina-B es un péptido que, recíprocamente, está regulado por la FSH con una retroalimentación negativa, pero es esencial para promover la síntesis de andró-

genos desde las células de la teca, mientras que los mismos andrógenos, sucesivamente, estimulan la producción de ésta. Aunque aún no es claro, porque normalmente la FSH en forma predominante parece reducir las concentraciones de testosterona. Además, las prostaglandinas y la angiotensina también son promotoras, mientras que la hormona liberadora de corticotropinas, factor de crecimiento- β , factor de crecimiento epidermoide, factor de necrosis tumoral y las citocinas tienen un papel inhibitorio en la biosíntesis de andrógenos. Esto puede deberse a que los factores de crecimiento y epidermoides inhiben la aromataza, mientras que la activina promueve a las células granulosas a producir estrógenos, al mismo tiempo que inhibe la secreción de andrógenos de la teca. Cuando se pierde esta regulación predomina el estado hiperandrogénico característico del síndrome de ovario poliquístico.¹⁹

El hiperandrogenismo suprarrenal es un tipo de disfunción androgénica que se caracteriza por una hiperrespuesta de la DHEA e hipersensibilidad a la ACTH; sin embargo, los estudios experimentales con análogos de GnRH han demostrado una leve disminución, aunque significativa, de los andrógenos, contrario a la dexametasona, donde se ha visto que no hay cambios en las concentraciones de andrógenos. Esto puede sugerir que el origen de los andrógenos en el síndrome de ovario poliquístico es de origen ovárico, aunque ello no ha quedado totalmente esclarecido.

Lo que está establecido es que en la glándula suprarrenal, la 17-hidroxiprogesterona es convertida ya sea en cortisol o en hormonas sexuales, dependiendo si se utiliza la vía 21-hidroxilasa a cortisol ó 17,20-liasa a 17-cetosteroides. La acción de la 17- β -hidroxidehidrogenasa es esencial para la conversión de los 17-cetosteroides a testosterona, dihidrotestosterona y el estradiol.²⁰

Hiperandrogenismo relacionado con enfermedad por COVID-19

Se ha descrito que la vulnerabilidad individual para el síndrome respiratorio agudo severo está relacionada con la morbilidad preexistente en cada hospedero, por lo que el riesgo individual puede tener múltiples situaciones: enfermedad pulmonar

obstructiva crónica, trastornos metabólicos, enfermedad cardiovascular y pulmonar.²¹

Los modelos de riesgo de mortalidad no han podido explicar la disparidad por géneros por Covid-19. En un análisis reciente de 5700 pacientes en Nueva York mostró una diferencia importante incluso 6 veces más del desenlace fatal en hombres en edad económicamente productiva (40-49 años) y de dos veces más en ingresos hospitalarios masculinos (30 a 49 años).²²

En Alemania, la proporción de mortalidad en hombres vs mujeres es de 1.5 vs 1.0 en la población analizada. Llama la atención que la población mayor de 70 años es predominantemente femenina, por lo que al analizar a los menores de 70 años, la proporción de mortalidad en hombres vs mujeres fue 3.0 vs 1.0 entre unas y otros.²³

Los hombres tienen mayor riesgo de síntomas severos por SARS-CoV-2. El único estudio que utilizó un análisis multivariado demostró que el género masculino fue la variable independiente más relevante como factor de riesgo de complicaciones por COVID-19. Esto ha llevado a la posible explicación de la alta mortalidad por severidad de la enfermedad entre pacientes masculinos y la extremada proporción de mortalidad entre preadolescentes que puede estar relacionada con la acción de los andrógenos en los tejidos blanco, como el pulmón. Estas diferencias, basadas en el sexo del paciente que los hace vulnerables a la infección y al incremento en la carga viral en los pulmones en los hombres se han reportado en experimentos in vivo en roedores.²⁴

El mecanismo modulador de los andrógenos intracelulares para infección SARS-CoV-2 se ha descrito, pero aún la función de los medicamentos anti-androgénicos profilácticos o indicados después de la infección por SARS-CoV-2 se desconocen; sin embargo, el mecanismo celular de la infección SARS provee importantes pistas para el desarrollo de terapias; por ejemplo, el primer paso biológico requerido para la infección viral de SARS-CoV-2 es mostrar, en forma de engaño, las proteínas virales de superficie en forma de espinas para la proteasa transmembrana “serina 2 (TMPRSS2)”; esta serina-2 es

expresada en la superficie del neumocito tipo II en el tejido pulmonar humano, aunque también otras proteasas, in vitro, se ha encontrado que se activan por la proteína en espina. La serina-2, además, se puede unir a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para aumentar la entrada viral, como lo ha demostrado SARS-CoV-1.^{25,26}

El gen de serina-2 se encuentra en el cromosoma humano 21q22.3, que codifica un polipéptido de 492 aminoácidos. La actividad del receptor de andrógenos es necesaria para la transcripción de la serina-2; para esto, hasta el momento no se ha descrito ningún otro promotor para esta transcripción. El promotor de serina-2 humana tiene 15-pb como elemento de respuesta androgénica en la posición 148, relacionado con la transcripción específica asignada como sitio de arranque. Además, la expresión del ARNm de serina-2 se encontró que es regulado por andrógenos en células de la próstata y que el receptor de andrógenos es responsable de la sobrerregulación del ARNm de serina-2. También se ha observado que el tratamiento con andrógenos incrementa la actividad enzimática de serina-2 en cultivo de células y en ratones del modelo xenograft, lo que sugiere que los andrógenos regulan a la serina-2 en su transcripción y postranscripción.²⁷

El gen de serina-2 es expresado, principalmente, en la próstata del adulto, pero también puede hacerlo en otros múltiples tejidos: el colon del adulto, intestino delgado, páncreas, riñón, pulmón y el hígado. También se ha encontrado, en el pulmón y riñón fetal. Por lo tanto, la serina-2 se expresa en los órganos blanco del COVID-19: pulmón, hígado y riñones. En este sentido, la expresión de la enzima ACE2 comparte muchas similitudes con TMPRSS2, que también se expresan en el pulmón, hígado, riñón y en la próstata. La ACE2 está implicada en el anclaje viral de SARS-CoV-2 de la superficie celular. Así, también, la ACE2 resulta afectada por los andrógenos, con una elevada actividad encontrada en el género masculino. Si bien la evidencia directa que el gen de serina-2 es regulado por el receptor de andrógenos (AR) en el pulmón, está aún pendiente esclarecer el mecanismo. Lo que se conoce es que la transcripción de serina-2 ocurre en los pulmones a un alto nivel en adultos masculinos y femeninos.^{28,29}

La sensibilidad a los andrógenos puede ser un factor importante para la severidad de la enfermedad en hombres, quienes son más propensos para este efecto porque el gen del receptor de andrógenos se encuentra encendido en el cromosoma X. Múltiples estudios han demostrado que la sensibilidad a los andrógenos se asocia con el repetido del triplete CAG que lleva al polimorfismo en el primer exón del gen para el receptor de andrógenos. Las disminuciones en el repetido del triple CAG predispone al hombre a la alopecia androgénica, acné y piel grasosa. En forma similar, se cree que la disminución en los repetidos del triple CAG del gen para el receptor de andrógenos puede asociarse con el incremento en la severidad y mortalidad de la enfermedad por COVID-19. Esta interesante observación respalda la teoría en la desproporcionada relación de la mortalidad observada en la población afroamericana por COVID-19.³⁰

Al considerar los precursores adrenales, que son excesivamente metabolizados hacia andrógenos: testosterona (T) y dihidrotestosterona (DHT), los estudios sugieren que el género femenino con deficiencia de 21-hidroxilasa tiene un elevado riesgo de padecer esta enfermedad. Así, algunas mujeres con deficiencia de 21-hidroxilasa se ajustan a los criterios diagnósticos para síndrome de ovario poliquístico. Una característica común del síndrome de ovario poliquístico es el hiperandrogenismo y el síndrome es una enfermedad muy común en las mujeres en edad reproductiva. Dependiendo de los criterios diagnósticos, la prevalencia de síndrome de ovario poliquístico es de 4 a 21% en población general.³¹

El metabolismo tiene una relación directa con el hiperandrogenismo en estas mujeres, en quienes también, genéticamente, se han asociado altas concentraciones de testosterona con incremento del riesgo de diabetes tipo 2 (razón de momios = 1.37; IC95%: 1.22-1.53) y con síndrome de ovario poliquístico (RM = 1.51; IC95%: 1.33-1.72), mientras que las concentraciones de testosterona elevadas en el hombre reducen el riesgo de diabetes tipo 2 (RM = 0.86; IC95%: 0.76-0.98). Coincidentemente, el síndrome de ovario poliquístico se asocia con disminución en los repetidos de CAG en el gen del receptor de andrógenos. Por lo tanto, esta asociación podría tener una re-

lación directa con la mortalidad incrementada por COVID-19 en pacientes con estados de hiperandrogenismo.³²

Después la replicación de SARS-CoV-2 en las células del epitelio respiratorio e intestinal puede inducir una respuesta inmunitaria que causa varias alteraciones en el pulmón, incluida la inflamación y la insuficiencia respiratoria. La unión de la proteína COVID-19 a ACE-2 se ha demostrado que regula, negativamente, su actividad enzimática y disminuye la producción de angiotensina. Este mecanismo puede estar implicado en la patogénesis de la hipertensión pulmonar e insuficiencia causada por la infección por SARS-CoV-2.³³

El proceso inflamatorio se acompaña de la activación del sistema de coagulación y, como se observa en casos severos de sepsis, podrían conducir a una coagulación intravascular diseminada, además de disfunción vascular y trombosis.

Según algunas observaciones, la patogénesis de COVID-19 se puede dividir en tres etapas. La primera se considera asintomática y ocurre cuando el virus SARS-CoV-2 inhalado comienza a replicarse en las células epiteliales de la cavidad nasal. La segunda fase tiene lugar cuando el virus migra a través del pulmón y se desencadena una respuesta inmunitaria innata más vigorosa. La última fase se manifiesta por hipoxia, infiltrado de vidrio esmerilado y progresión a insuficiencia respiratoria. Entre 20 y 30% de los pacientes infectados evolucionarán a la etapa 3 de la enfermedad y tendrán infiltrados pulmonares que, también, pueden evolucionar hacia síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). En términos de diagnóstico el síndrome de dificultad respiratoria aguda se caracteriza por una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ igual o inferior a 200 mmHg, donde en parte del daño al epitelio alveolar y endotelio capilar hay liberación de altas concentraciones de citocinas proinflamatorias y activación de macrófagos, especies reactivas de oxígeno y nitrógeno.³⁴

Diferencias de sexo en la respuesta inmunitaria e inflamación

Las hormonas sexuales esteroideas pueden afectar la respuesta del sistema inmunitario e, incluso, pueden depender

de la variación hormonal durante el ciclo sexual femenino. La información disponible indica que las hormonas sexuales femeninas mejoran la respuesta inmunitaria al incrementar la citocina Th2 y reducir la Th1. El desenlace de estas diferencias puede observarse al comparar la incidencia de enfermedades autoinmunitarias que es mayor en las mujeres y las concentraciones casi iguales en incidencia de sepsis en varones con concentraciones plasmáticas altas de citocinas Th1 que en mujeres posmenopáusicas. En las mujeres, el ciclo ovárico también influye en las poblaciones de células T con mayor cantidad cuando las concentraciones de estradiol son más altas; estas diferencias afectan las respuestas inmunitarias a la infección. Además, el estradiol ejerce efectos antiinflamatorios en el sistema inmunitario innato reduciendo la liberación de monocitos y macrófagos y citocinas, retrasando la apoptosis de neutrófilos y mayor cantidad de receptores tipo toll conocidos como puertas permisibles.³⁵

Diferencia de sexo en la respuesta inmunitaria innata e infección respiratoria viral

A pesar de las barreras químicas y estructurales del pulmón para la entrada de patógenos, muchos virus subvierten estas barreras e infectan y se replican, eficientemente, dentro de las células epiteliales pulmonares. El daño a los pulmones del huésped puede inducirse directamente por el virus o ser secundario a una fuerte respuesta inmunitaria. Después de la infección del virus respiratorio, las células inmunitarias suelen participar en tres fases: *I*) las células inmunitarias innatas perciben la existencia del virus e inician respuestas antivirales tempranas y preparan la respuesta adaptativa; *II*) las células inmunitarias efectoras o adaptativas eliminan el virus al matar las células infectadas y producir anticuerpos antivirales, seguido de la conversión de un subconjunto en linfocitos de memoria; y *III*) las células inmunitarias innatas actúan, en conjunto, con las vías de regeneración epitelial para reparar el tejido lesionado y producir mediadores que devuelven el sistema inmunitario a la homeostasis. Los estudios epidemiológicos de humanos y modelos experimentales con roedores muestran que es difícil llegar a un paradigma universal de los efectos de las hormonas sexuales en las respuestas inmunitarias a los vi-

rus respiratorios. Dependiendo del papel de la hormona sexual para promover o inhibir la inflamación o la inmunidad, pueden surgir diferencias sexuales debido al predominio o la ausencia de estrógenos o andrógenos en un sexo.³⁶

En la fase de inicio, las células dendríticas (DC) y los macrófagos (alveolar e intersticiales) residentes en los pulmones reaccionan a las moléculas virales (ácidos nucleicos y glicoproteínas) a través de la superficie celular o los receptores intracelulares que están unidos a las vías de señalización que inician la producción de interferones (IFN), citocinas y quimiocinas.

Junto con estos “patrones moleculares asociados con patógenos” virales, el daño a las células huésped da como resultado la liberación de moléculas huésped: ATP, proteínas de choque térmico o HMGB1, denominadas “patrones moleculares asociados al peligro” que, también, desencadenan receptores inmunitarios innatos. Los linfocitos innatos reaccionan a las citocinas producidas por las células mieloides activadas o las alarmas liberadas por el tejido dañado y, a su vez, producen citocinas tipo 1 (IFN, IL-12, IL-1 β , TNF α) o tipo 2 o reguladoras (IL-5, IL-10) que dirigen respuestas innatas o adaptativas posteriores. Los interferones de tipo I y III provocan la expresión de moléculas que son directamente antivirales. Las células dendríticas adquieren y presentan antígenos virales, migran a los ganglios linfáticos activos y preparan las respuestas adaptativas a través de interacciones con células T sin exposición previa, luego regresan al pulmón donde interactúan, nuevamente, con las células mieloides residentes o reclutadas, producen citocinas proinflamatorias o antiinflamatorias y lisan las células infectadas.³⁷

Los virus respiratorios, típicamente, provocan fuertes respuestas inmunitarias tipo 1 que implican la producción de células mieloides de IFN tipo I y III y mediadores proinflamatorios: IL-12, TNF α y CCL2 y la producción de IFN γ por linfocitos. Durante la infección del virus respiratorio existe cierta evidencia de diferencias sexuales (o regulación de la hormona sexual) en la función de las células mieloides y los linfocitos innatos. Sin embargo, con mayor frecuencia, los informes de diferencias

sexuales o regulación de hormonas sexuales implican estudios de células inmunitarias en otros sitios de tejidos, en modelos autoinmunes u otros patógenos o realizados in vitro.

Por lo anterior puede decirse que la síntesis del IFN tipo I es promovida por la señalización de estrógenos y ER α , y múltiples informes muestran que las células dendríticas plasmacitoides femeninas (pDC) producen más IFN tipo I que los pDC masculinos. La regulación de las hormonas sexuales de las citocinas proinflamatorias (IL-12, IL-6, IL-1 β) parece más compleja, pero varios estudios muestran que las concentraciones fisiológicas más bajas de estrógenos mejoran su producción, mientras que las concentraciones fisiológicas más altas disminuyen su producción y, en su lugar, promueven las citocinas reguladoras, como IL-10. En contraste, los informes muestran que la testosterona disminuye las citocinas como IFN γ y TNF α y aumenta la IL-10. Las respuestas inmunitarias reguladoras y de tipo 2 son importantes en las etapas posteriores de la infección viral respiratoria.³⁸ **Figura 1**

Ahora se reconoce que, si bien las respuestas tipo 1 son importantes para el aclaramiento viral, las respuestas tipo 2 también se obtienen y promueven la reparación del tejido lesionado y la resolución de la respuesta inmunitaria. Estas vías reguladas por estrógenos y andrógenos también pueden ser importantes en la infección del virus respiratorio como, por ejemplo, la elevación crónica de las respuestas de tipo 2 en individuos asmáticos puede conducir a un curso más leve de infección por el virus de la influenza y reducir la lesión pulmonar, mientras que la actividad ILC2 en la infección por el virus de la influenza puede exacerbar el asma.

Coagulación por COVID-19 e influencia del estradiol

Si bien una de las consecuencias graves del COVID-19 es el inicio del síndrome de dificultad respiratoria aguda, se observaron en autopsias en casos de COVID-19 fatal, pequeños trombos fibrinosos en las arteriolas pulmonares pequeñas y tumefacción de endotelio. Esto podría indicar la activación de la cascada de coagulación en estos pacientes. La reactividad

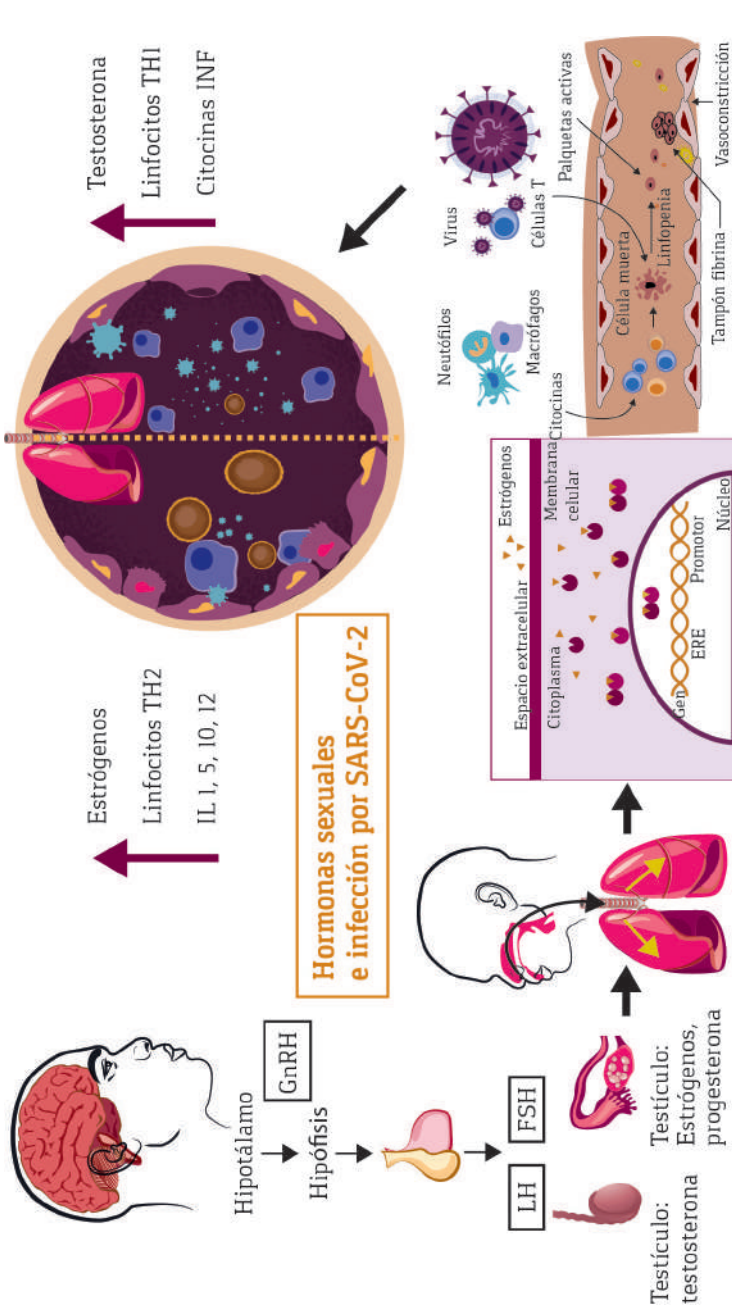


Figura 1. Relación entre las concentraciones hormonales y la actividad inmunitaria (los cambios hormonales en el huésped pueden repercutir en la respuesta a la permisividad y gravedad de la infección por COVID-19).

plaquetaria juega un papel fundamental en la formación de trombos y los datos in vitro sugieren que las mujeres tienen mayor magnitud de reactividad plaquetaria, mostrando que la función plaquetaria alterada asociada con el envejecimiento fue más profunda en las mujeres vs los hombres, lo que podría tener implicaciones por el descenso hormonal de estrógenos.

Las hormonas sexuales pueden actuar, directamente, en las células inmunitarias innatas o sus precursores para promover o atenuar su función, pero también es probable que las células innatas sean moduladas indirectamente por las acciones de otras células inmunitarias o no inmunitarias que reaccionan a las hormonas sexuales. Es probable que la regulación diferencial de las células innatas por las hormonas sexuales durante la fase proinflamatoria-efectora y la fase de resolución-reparación moldeen los mecanismos de eliminación viral y la capacidad del huésped para inhibir la inflamación y reparar el tejido dañado. Por ejemplo, la señalización de estrógenos y receptores de estrógenos puede promover la producción de interferón por las células dendríticas y células natural killer después de la infección, pero también las respuestas reguladoras tipo 2 son importantes para la desaparición óptima de la infección.³⁹

Respuesta al tratamiento

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2) se ha registrado en más de 3 millones de personas en todo el mundo y no hay tratamiento que haya demostrado ser efectivo hasta la fecha. Se han publicado diversos datos acerca del comportamiento y tratamiento de la enfermedad; algunos han demostrado que hay diferencias en prevalencia y mortalidad con respecto al sexo. Hay un mayor predominio de hombres afectados en varios países, en México al 12 agosto de 2020 se habían registrado 492 mil casos confirmados con 53 mil defunciones, de los cuales 44.4% eran mujeres y 55% hombres.¹

Existe evidencia que la respuesta inmunitaria innata y adaptativa difiere entre hombres y mujeres. Los estudios clínicos muestran que las mujeres tienen menor incidencia de neumonía, sepsis e insuficiencia orgánica múltiple que los hombres

y hay informes de la participación de hormonas sexuales femeninas en la mediación de las repercusiones causadas por traumatismo seguido de choque hemorrágico. En contraparte existen diferencias importantes en epidemiología, fisiopatología y tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como de la enfermedad de la arteria coronaria, hipertensión, miocardiopatía e insuficiencia cardíaca que son más severos en mujeres. Las hormonas sexuales también se encuentran en el útero inmediatamente después del nacimiento; esto puede influir en la diferenciación de las células inmunitarias y la inmunidad neonatal. Los macrófagos activados pueden aumentar las concentraciones locales de estrógenos porque la señalización del receptor de citocinas induce su síntesis de aromatasas, la enzima que convierte la testosterona en estradiol. Se dispone de pocos estudios de células inmunitarias en tejidos que correlacionen las concentraciones tisulares de hormonas sexuales con la función inmunitaria.

La respuesta inflamatoria es un mecanismo de defensa natural del cuerpo para eliminar estímulos nocivos, como los patógenos, e iniciar el proceso de recuperación; por esto los antiinflamatorios y glucocorticoides potentes son los de primera línea de acción terapéutica. También comenzaron a indicarse antivirales: como la ribavirina y oseltamivir, que no tienen el efecto antiviral esperado. Otro fármaco prescrito es la hidroxiclороquina que, finalmente se descartó su indicación por los reportes de quienes lo incluyeron en el tratamiento, al parecer se incrementó la mortalidad en los usuarios. Más recientemente se han indicado tocilizumab y tenofovir con desenlaces favorables en los reportes preliminares.

Se está pensando que, de acuerdo con las observaciones de hiperandrogenismo asociado a la gravedad de la infección viral, podrían indicarse antiandrógenos comunes: esprinolactona o flutamida e inhibidores de serina-2 como, bromexhina.³³ Otra forma de revertir o evitar en forma profiláctica el estado hiperandrogénico es la atención del síndrome de ovario poliquístico en pacientes susceptibles, con mioinositol, que ha demostrado un efecto benéfico en la activación cíclica ovárica y regresión al estado metabólico hormonal alterado que con-

diciona la desviación esteroidea hacia la conversión de andrógenos. Esto se consigue porque evita la fosforilación de serina en el receptor de insulina y, con eso, la vía de señales intracelulares se restablece hacia la producción de estrógenos. Aún no puede señalarse que haya avances importantes en el tratamiento sino hasta que se disponga de vacuna o un fármaco efectivo y específico contra este virus no se podrá considerar solucionado el problema, mientras tanto deberemos seguir las medidas profilácticas conocidas para evitar los contagios.

Consideraciones

En la bibliografía se señalan las diferencias de sexo en el sistema inmunitario, respuesta y su influencia en la incidencia y gravedad de enfermedades ante el contexto hormonal que ejerce una influencia importante en el control de la homeostasis y los mecanismos de defensa. Es importante tener en cuenta los efectos en los mecanismos de defensa y las diferentes células inmunitarias implicadas, además del efecto cardiovascular directo. Por todo ello hacen falta más estudios que analicen el efecto de las hormonas en SARS-CoV-2.

Los efectos de las hormonas sexuales aún tienen ciertas contradicciones porque quizá no se ha tomado en cuenta que sus concentraciones varían dependiendo de la edad o el ciclo, la dificultad para reproducir las concentraciones naturales de hormonas sexuales a través de la manipulación *in vitro* o *in vivo*, o reproducir los desequilibrios hormonales en ratones con deficiencia global de los receptores Ar o Esr1. El conocimiento de las respuestas antivirales por las células linfoides y mieloides innatas de la vía respiratoria será más claro con los estudios detallados de las células inmunitarias innatas en la vía respiratoria de humanos infectados y, también, contribuirían a la comprensión de las vías moleculares y celulares específicas del sexo, que podrían contribuir a los datos de la población en cuanto a incidencia y gravedad de las infecciones virales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Chil* 1969; 44: 291-303.
2. Hernández-Valencia M, et al. La terapia con dehidroepiandrosterona mejora los síntomas en las mujeres perimenopáusicas. *Ginecol Obstet Mex* 2005; 73: 245-49.
3. Zárate A, et al. *Endocrinología de la mujer. Pubertad, Reproducción, Menopausia*. Ciudad de México: Prado, 2002.
4. Bidet M, et al. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3864-72. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1038>
5. Bianco SDC, Kaiser U. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5:569-76. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.177>
6. Burger HG, et al. Cycle hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause* 2008; 15: 603-10. doi: 10.1097/gme.0b013e318174ea4d
7. Lutz LB. Selective Modulation of Genomic and Nongenomic Androgen Responses by Androgen Receptor Ligands. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 1106-16. <https://doi.org/10.1210/me.2003-0032>
8. Rosenfield RL, et al. Dysregulation of cytochrome P450c17a as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertility and Sterility* 1990; 53 (5): 785-91.
9. Rosenfield, et al. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocrine Reviews* 2016, 37:467–520 <https://doi.org/10.1210/er.2015-1104>
10. Red K, et al. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *J Clin Invest* 2004; 114: 744-54. 10.1172/JCI22991
11. Ma WG, et al. Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 2963-68. <https://doi.org/10.1073/pnas.0530162100>
12. Dimitriadis E, et al. Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 613-30. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi023>

13. Hernández-Valencia M, et al. Factores de riesgo asociados a alteraciones histológicas del aparato genital en pacientes del primer nivel de atención. *Cir Ciruj* 2009; 77: 449-52.
14. Hernández-Valencia M, et al. Clinical Response to glycyrrhizinic acid in genital infection due to human papillomavirus and low-grade squamous intraepithelial lesion. *Clinics and Practice* 2011; 93: 200-2.
15. Hernández QT, et al. Evaluación del tratamiento con imiquimod en infección persistente por el virus del papiloma humano con el método de reacción en cadena de la polimerasa. *Ginecol Obstet Mex* 2006; 74: 317-26.
16. Yan J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant women: A report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 23. pii: S0002-9378(20)30462-2 <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.014>
17. Baskind NE, Balen, AH. Hypothalamicepituitary, ovarian and adrenal contributions to polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2016; 37: 80-97 <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.03.005>
18. White DW, et al. Gonadotrophin and gonadal steroid response to a single dose of a long-acting agonist of gonadotrophin-releasing hormone in ovulatory and anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology* 1995; 42: 475-81.
19. Taylor AE, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1997; 82: 2248-56.
20. Barontini M, et al. Mechanisms of hypothalamic-pituitary-gonadal disruption in polycystic ovarian syndrome. *Archives of Medical Research* 2001; 32: 544-52 [https://doi.org/10.1016/S0188-4409\(01\)00325-3](https://doi.org/10.1016/S0188-4409(01)00325-3)
21. Bialek S. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) -United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2020; 69, 343-46. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>
22. Richardson S, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 10022: 1-8. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
23. Koptuyug E. Coronavirus (COVID-19) deaths by gender and age Germany 2020. <https://www.statista.com/statis->

- tics/1105512/coronavirus-covid-19-deaths-by-gender-germany/
24. Channappanavar R, et al. Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Immunol* 2017;198, 4046-53. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601896>
 25. Heurich A, et al. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *Journal of Virology*. 2014; 88, 1293-307. doi 10.1128/JVI.02202-13
 26. Wambier CG, et al Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated. *J AmerAcad Dermatol*. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.032>
 27. Lucas JM, et al. The androgen-regulated protease TMPRSS2 activates a proteolytic Cascade involving components of the tumor microenvironment and promotes prostate cancer metastasis. *Cancer Discovery* 2014; 4, 1310-25. Doi. 10.1158/2159-8290.CD-13-1010
 28. Gu J, et al. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 2020; 158; 1518-19. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>
 29. Stopsack KH, et al. TMPRSS2 and COVID-19: Serendipity or Opportunity for Intervention? *Cancer Discovery* CD-20-0451. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0451>
 30. Thebault R, et al. African Americans are at higher risk of death from coronavirus. *The Washington Post*. <https://www.washingtonpost.com/nation/2020/04/07/coronavirus-is-infecting-killing-black-americans-an-alarmingly-high-rate-post-analysis-shows/?arc404=true>.
 31. Lizneva D, et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2016; 106, 6-15. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.003>
 32. Schüring AN, et al. Role of the CAG repeat polymorphism of the androgen receptor gene in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2012; 120: 73-79.
 33. Wambier CG, et al. Androgen sensitivity Gateway to COVID-19 disease severity. *Drug Dev Res* 2020; 1-6. doi: 10.1002/ddr.21688

34. Kadel S, et al. Sex hormones regulate innate immune cells and promote sex differences in respiratory virus infection. *Front Immunol* 2018; 9: 1-15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01653>
35. Ruggieri A, et al. The influence of sex and gender on immunity, infection and vaccination. *Ann Sanita* 2016; 52: 198-204.
36. Spagnolo P, et al. *Ann Inter Med* 2020. doi:10.7326/M20-241.
37. Gemmati D, et al. COVID-19 and individual genetic susceptibility/Receptivity: Role of ACE1/ACE2 Genes, immunity, inflammation and coagulation. Might the double X-chromosome in females be protective against SARS-CoV-2 compared to the single X-Chromosome in males. *Mol Sci* 2020; 21: 3474-97. <https://doi.org/10.3390/ijms21103474>
38. Gebhard C, et al. Impact of sex and gender on Covid-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Diff* 2020; 11: 29-32. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00304-9>
39. Breithaup AC, et al. 17- β estradiol a potential ally to alleviate SARS-CoV-2 infections.
40. Dirección General de epidemiología. COVID 19-México. Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/datos/>



PATOLOGÍA DEL PISO PÉLVICO

NELLY REGINA COLLAZO ARAICO,
CARLOS ANDRÉS RODRÍGUEZ CABRAL,
LENIN ESTEBAN ARIAS OROZCO

ANTECEDENTES

Durante la pandemia de COVID-19 la práctica médica ha sufrido un cambio importante en cuanto a acceso a los servicios que presta y en la evaluación y tratamiento de los pacientes. Esta situación ha obligado a establecer nuevos protocolos de atención, evaluación, diagnóstico y tratamiento de los pacientes que garanticen el acceso a los servicios de salud de forma ambulatoria o, bien, a distancia mediante consultas por teléfono, videoconferencia o por telemedicina. Esto habrá de garantizar el acceso a la atención médica y proteger a los pacientes de la exposición y riesgo de contagio cuando se acude a la unidad hospitalaria, siempre y cuando no sea una urgencia que obligue a recibir atención inmediata.

La infección por coronavirus (COVID-19) es una emergencia de salud global. La familia de los coronavirus es conocida como *Coronaviridae*, pertenecen al orden de *Nidovirales* y consisten, aproximadamente, en 42 virus. Pueden dividirse en cuatro diferentes clases: alpha-coronavirus, beta-coronavirus, gamma-coronavirus y delta-coronavirus. El SARS-CoV-2 es un virus nuevo, que pertenece a los beta-coronavirus, es sumamente contagioso, con tres principales rutas de transmisión, incluido el contacto humano-humano, la transmisión por aerosoles y la transmisión por contacto directo con un periodo de incubación de 2-14 días.¹

El SARS-CoV-2 tiene en su estructura una proteína específica que se caracteriza por su afinidad para unirse a los receptores

de la enzima convertidora de angiotensina ECA 2, por lo que los órganos con alto riesgo de invasión viral son: el pulmón, corazón, íleo, esófago, vejiga (células ECA 2 positivas en el urotelio en 2.4%), riñones (células ECA2 positivas en los túbulos contorneados proximales 4%), esto puede explicar la lesión renal aguda en pacientes con COVID-19 en 0.1-29%, misma que también podría explicarse por la tormenta de citocinas secundaria a la sepsis o, bien, por el daño inmunológico renal.¹

El riesgo de infección por COVID-19 durante la atención de una paciente uroginecológica (revisión, estudios diagnósticos, procedimientos quirúrgicos) es bajo. Los procedimientos uroginecológicos se clasifican con categoría 3; es decir, son procedimientos electivos que, si bien pueden causar dolor, disfunción o discapacidad es poco probable que se conviertan en urgencias o tengan deterioro rápido. Por esto pueden posponerse sin problemas durante la pandemia. Incluso, en situaciones de urgencia puede optarse por procedimientos que puedan ejecutarse con anestesia local para disminuir el tiempo quirúrgico y el riesgo de complicaciones posoperatorias, sin por ello dejar de seguir el protocolo prequirúrgico, la toma de PCR para detectar infección por COVID-19. Por lo anterior es importante implementar protocolos de atención conservadora de disfunciones del piso pélvico; cada caso debe evaluarse individualmente.²

En este capítulo se describirán las opciones de tratamiento conservador de las principales disfunciones del piso pélvico que pueden practicarse con el propósito de disminuir la exposición de la paciente al ambiente hospitalario durante la pandemia.

INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS

El diagnóstico de infección de vías urinarias se establece con el hallazgo de evidencia microbiológica de bacteriuria significativa y piuria, casi siempre acompañadas de síntomas: aumento de sensaciones vesicales, urgencia, frecuencia, disuria, incontinencia urinaria de urgencia o dolor en las vías urinarias bajas.³

Las infecciones en las vías urinarias representan la primera causa de consulta médica de mujeres en edad reproductiva,

con incidencia de 3000 por cada 100,000 habitantes y en mayores de 60 años de 6000 por cada 100,000 habitantes. Las características de la anatomía femenina predisponen a la infección de vías urinarias debido a la cercanía de la uretra, la vagina y el ano, este último colonizado por microorganismos gramnegativos, la longitud de la uretra, la actividad sexual, los trastornos del vaciamiento secundarios a trastornos de la estática pélvica, atrofia vaginal y prolapso de órganos pélvicos. Debe ponerse especial atención en pacientes de edad avanzada, con comorbilidades que causen inmunosupresión, diabetes mellitus, tengan sonda Foley a derivación o autocateterismo intermitente que son factores de riesgo importante para recurrencia y resistencia antibiótica.⁴

Las vías de infección son: ascendente en 90% de los casos, directa, hemática y linfática. Las bacterias que generalmente son responsables de las infecciones urinarias son de origen intestinal: *E.coli* la más frecuente con 75-95% y el resto por *Klebsiella* sp, *Proteus* sp y *Enterobacter* sp. Entre las bacterias grampositivas están los enterococos, *Staphylococcus saprophyticus* y *Streptococcus agalactiae*, entre las más frecuentes.⁴

Clasificación

Bacteriuria asintomática cuando hay más de 100,000 unidades formadoras de colonias (UFC) de un mismo microorganismo por mililitro de orina en ausencia de síntomas.

- Infección de vías urinarias no complicada.
- Infección de vías urinarias complicada.
- Pielonefritis aguda.
- Reinfeción: dos cuadros de infección de vías urinarias por diferentes microorganismos en un lapso de 6 meses.
- Infección de vías urinarias recurrente, al menos 3 episodios de infección de vías urinarias sintomáticas y diagnosticadas médicamente en los últimos 12 meses o 2 episodios en menos de 6 meses.

Un cuadro de infección de vías urinarias debe aliviarse (urocultivo posterior al tratamiento negativo) antes de diagnosticar otro episodio de infección de vías urinarias, esto permite establecer el diagnóstico diferencial entre infección de vías urinarias recurrente y una recaída o r.

Manifestaciones clínicas

La infección de vías urinarias se caracteriza por poliuria, polaquiuuria, pujo y tenesmo vesical, urgencia, disuria, dolor suprapúbico, dolor lumbar, nicturia y hematuria en caso de una infección baja no complicada. Si se agrega fiebre, náusea, vómito y ataque al estado general puede concluirse que implica a las vías urinarias altas y se considera una infección urinaria complicada, clasificándose así, también, a las pacientes con alteraciones anatómicas que las predisponen a infecciones urinarias recurrentes.

Las pacientes con hematuria macroscópica deben evaluarse “físicamente” para poder determinar la necesidad de practicarles estudios diagnósticos complementarios que permitan conocer la causa e indicar el tratamiento específico.

Diagnóstico

El diagnóstico de infección de vías urinarias debe establecerse por clínica y con estudios complementarios: examen general de orina y urocultivo. Con el propósito de evitar que las pacientes acudan al laboratorio, o a una unidad hospitalaria, el examen puede hacerse con una tira reactiva en casa o, bien, solicitar al laboratorio que acudan por la muestra de orina a domicilio. Si la paciente tiene alguna dificultad para la micción severa u orina residual alta deberá evaluarse su consulta presencial para valorar la autocateterización.

El diagnóstico de infección de vías urinarias se establece por bacteriuria con más de 100,000 UFC por mL en una muestra recolectada, más de 1000 UFC por mL en una muestra recolectada por sonda con técnica estéril; piuria es cuando hay más de 10 leucocitos por mm^3 .

Tratamiento

Las infecciones de vías urinarias durante la pandemia por COVID-19 se han convertido en uno de los principales motivos de consulta. Siempre debe interrogarse a la paciente acerca de los síntomas respiratorios, fiebre o algún otro síntoma relacionado. Con base en las respuestas se establecerá la necesidad de una consulta médica a distancia, salvo que coexista una infección urinaria alta o complicada, puede evaluarse a la paciente mediante un interrogatorio en el que habrá de insistirse en los signos y síntomas, su duración y evolución, si ha tenido cuadros similares previamente y los tratamiento que le han prescrito.

De esta manera podrá establecerse un diagnóstico e iniciar el tratamiento antibiótico empírico, sin dejar de lado el costo y el reporte de la sensibilidad antimicrobiana. Los medicamentos de primera elección son: 100 mg de nitrofurantoina por vía oral cada 8 h, durante 7 días; 800/160 mg de trimetoprima con sulfametoxazol cada 12 horas durante tres días o 3 g de fosfomicina en dosis única. También puede indicarse paracetamol o ibuprofeno para controlar el dolor. Las fluoroquinolonas deben reservarse para pacientes con resistencia a los antibióticos de primera opción, con función renal alterada, edad avanzada (más de 65 años) o con diagnóstico de diabetes mellitus. Si la primera indicación antibiótica empírica no resulta eficaz porque persisten los síntomas y la infección por urocultivo, entonces lo conveniente es evaluar a la paciente de forma presencial en consultorio y, según cada caso, solicitar estudios diagnósticos complementarios y tratamiento específicos.⁵

Medidas de prevención

En la prevención de infecciones de vías urinarias debe insistirse en el estricto apego a la terapia conductual, orinando cada 2 a 3 horas, una técnica de micción adecuada, sentada con los pies en el suelo, hombros alineados con la cadera y relajar para el adecuado vaciamiento. Tomar 1-1.5 litros de agua al día, no diferir la micción, vaciar la vejiga en su totalidad, incluso si es necesario hacer una micción doble (al final de la micción contar hasta 120 e inclinar el cuerpo hacia adelante o ponerse de pie,

caminar y volver a intentar la micción), vaciado vesical después del coito, el aseo correcto de la región vulvo-perineal después de orinar, de preferencia con toallas húmedas de adelante hacia atrás, uso de ropa interior de algodón, no usar ropa ajustada, evitar duchas vaginales, aceites y talcos, evitar irritantes (cafeína, refrescos carbonatados, picante, condimentos, alcohol). En pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes pueden, además, indicarse extractos liofilizados de *E. coli* todos los días durante tres meses. Está demostrado que actúan como in-munoestimulantes con una efectividad profiláctica efectiva (p < 1%; IC95%: 0.64-0.72). El consumo de arándano (cápsulas de 300 mg cada 8 h) es útil porque contiene fructosa y proantocianidinas, afines con las fimbrias de *E. coli* que las cubren y evitan que se unan a los receptores glucosídicos de las células del urotelio. Con esto se consigue disminuir la colonización de las vías urinarias por los microorganismos. El hipurato de metanamina tiene un amplio espectro antibacteriano que abarca a microorganismos grampositivos y gramnegativos; es útil en el tratamiento profiláctico de pacientes con infección de vías urinarias recurrentes, a dosis de una tableta de 1 g cada 12 horas. En pacientes posmenopáusicas pueden indicarse estrógenos locales, dos veces por semana, para restablecer la flora vaginal normal y reducir de esta manera el riesgo de infección de vías urinarias (RR 0.25 IC95%: 0.13.0.50), y lubricantes o hidratantes.⁶

El tratamiento profiláctico con antibiótico es útil en estas pacientes. La primera elección es la nitrofurantoína a dosis de 100 mg cada 24 horas, por vía oral (o cualquier antibiótico al que no se haya reportado resistencia en los urocultivos previos con una toma única por día) por periodos de 1 a 6 meses, con urocultivo mensual para corroborar la efectividad y ausencia de infección urinaria. Otras opciones profilácticas son: ciprofloxacino, norfloxacino y trimetoprima con sulfametoxazol.⁵

INCONTINENCIA URINARIA

La continencia urinaria depende de la integridad de la vejiga, piso pélvico y la uretra. La inervación de estas estructuras y el control por el sistema nervioso central son indispensables para el correcto desarrollo de esta función. La pérdida involuntaria de orina a través de la uretra o extra uretral, objetiva-

mente demostrable, de acuerdo con la Sociedad Internacional de Continencia.³

La incidencia de incontinencia urinaria es un problema que aumenta con la edad y es más frecuente en las mujeres, aproximadamente entre 9 y 72% son incontinentes. En la mujer, la incontinencia urinaria tiene dos picos: entre los 45 y 54 años, y a partir de los 60, sobre todo entre los 75 y 84 años; en el primer grupo la prevalencia podría acercarse a 30% y en el segundo 40% de la población femenina.

Clasificación

- *Incontinencia urinaria de esfuerzo*: queja de pérdida involuntaria de orina con el esfuerzo o ejercicio físico (actividades deportivas), estornudar o toser, también llamada incontinencia relacionada con la actividad que aumenta la presión intraabdominal, con poca relación con la actividad del detrusor.
- Es el tipo de incontinencia más frecuente en las mujeres con una prevalencia de 4 a 50%. Los factores de riesgo de incontinencia de esfuerzo son: procesos respiratorios crónicos, obesidad, estreñimiento, antecedente de partos distócicos y fetos macrosómicos, histerectomía previa, lesiones adquiridas del cuello vesical o uretra por traumatismo, cirugías previas o iatrogenias, consumo de fármacos bloqueadores beta e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, síndrome climatérico y menopausia por la disminución en la producción de estrógenos, por su acción trófica en la mucosa uretral y el plexo vascular submucoso.
- Este tipo de incontinencia puede deberse a hipermovilidad uretral por debilidad de las estructuras del piso pélvico o, bien, por deficiencia intrínseca del esfínter uretral, lo que determina una insuficiente coaptación de las paredes de la uretra.
- *Incontinencia urinaria de urgencia*: queja de pérdida involuntaria de orina asociada con urgencia. Durante la

exploración física es la observación de pérdida de orina por la uretra, sincronizada con la sensación de deseo repentino de orinar, que es difícil de diferir. Se debe al aumento involuntario en la contractilidad del detrusor, suele asociarse con síntomas que afectan la fase de llenado vesical.

- La prevalencia se incrementa a partir de los 40 años con un pico al inicio de los 75 años.
- La etiología de la incontinencia de urgencia incluye: trastornos neurológicos (hiperreflexia del detrusor), alteraciones del urotelio vesical (infección urinaria, litiasis, carcinoma vesical), fármacos (diuréticos, sedantes, hipnóticos, alcohol, cafeína).
- *Incontinencia urinaria mixta*: pérdida involuntaria de orina con urgencia y al realizar ejercicios, esfuerzos, estornudos o tos. La pérdida se produce por un doble mecanismo: hiperactividad del detrusor e incompetencia del esfínter uretral.
- Es el segundo tipo de incontinencia más frecuente en la mujer, con prevalencia de 35%.
- *Incontinencia urinaria postural*: queja de pérdida involuntaria de orina asociada con cambios en la posición corporal.
- *Incontinencia urinaria continua*: queja de pérdida urinaria involuntaria continua.
- *Incontinencia urinaria insensible*: queja de incontinencia de orina en la que la mujer no se percató de cómo sucedió.
- *Incontinencia urinaria relacionada con el coito*: queja de pérdida urinaria involuntaria con el coito; se divide en la que sobreviene con la penetración (incontinencia relacionada con el esfuerzo) y la que sucede con el orgasmo (incontinencia relacionada con urgencia).

- La *incontinencia extrauretral* es la pérdida de orina a través de otras vías diferentes al meato uretral; por ejemplo, una fístula.

Diagnóstico

La forma de evaluar a la paciente con incontinencia urinaria depende del tipo de incontinencia. El proceso diagnóstico debe iniciarse con una historia clínica exhaustiva y la exploración clínica para evaluar mediante la exploración ginecológica la integridad del piso pélvico, la sensibilidad y los reflejos lumbosacros. Durante la pandemia por COVID-19 se pueden realizar, de manera virtual, la historia clínica, los cuestionarios de calidad de vida (EPAQ-Pelvic Floor) y el diario vesical, para establecer el tipo y severidad de la incontinencia y descartar infección de vías urinarias.⁶

La paciente con hematuria macroscópica, dolor vesical o uretral persistente, sospecha de fístula, antecedente de cirugía anti-incontinencia, con dolor, datos de infección o incontinencia recurrente, retención aguda de orina o trastornos de vaciamiento se considerarán aptas para una consulta presencial para revisión, evaluación y determinar la causa. Este permite iniciar el tratamiento específico de acuerdo con cada paciente.⁷

El diagnóstico de incontinencia urinaria es clínico al demostrarse la pérdida involuntaria de orina; su repercusión en la calidad de vida de las pacientes puede evaluarse mediante cuestionarios de calidad de vida y su gravedad; además, por los síntomas: índice de Sandvick según la cantidad de episodios de incontinencia y severidad de la pérdida (gotitas o chorro) en leve, moderada y severa. Para establecer el diagnóstico definitivo, las pruebas complementarias deben incluir: urocultivo, química sanguínea, electrolitos, pruebas de función renal, ultrasonido renal y vesical, con medición de orina residual, prueba del hisopo (hipermovilidad uretral), cistoscopia (evaluación del cierre del esfínter con el esfuerzo) y urodinámica.

Tratamiento

Los diferentes tipos de incontinencia urinaria pueden evaluarse con una consulta a distancia, mediante un interrogatorio

exhaustivo que permita implementar el tratamiento conservador mediante ciertos cambios de conducta (**Cuadro 1**), sin necesidad de salir de casa, con adiestramiento vesical, (ingesta controlada de líquidos, sin irritantes, sobre todo cafeína, disminución de peso en pacientes con índice de masa corporal mayor o igual a 30, micción programada, vaciamiento vesical completo, no cargar objetos con más de 5 kg, orinar antes de ir a dormir, última ingesta de líquidos 2 horas antes de dormir, no realizar ejercicios de alto impacto), rehabilitación del piso pélvico con ejercicios de Kegel, disminución de peso al menos por tres meses. Todas estas medidas han demostrado disminución importante de los síntomas, incluso de 80% de los episodios de incontinencia.

Los ejercicios del piso pélvico, como parte de la rehabilitación de la musculatura (músculo elevador del ano), deben practicarse regularmente, todos los días, para aumentar el tono muscular y disminuir la incontinencia. Primero debe vaciarse la vejiga y luego contraer los músculos del piso pélvico: 3 ejercicios con duración de 1 segundo y, posteriormente, apretar la musculatura y contar hasta diez y enseguida relajar por com-

Cuadro 1. Evaluación para la clasificación de incontinencia urinaria

TIPO	Nunca	Rara	Algunas veces	Generalmente	Siempre
Sólidos	0	1	2	3	4
Líquidos	0	1	2	3	4
Gases	0	1	2	3	4
Uso de protector	0	1	2	3	4
Alteración del estilo de vida	0	1	2	3	4

Nunca = 0

Rara vez: menos de una vez al mes

Algunas veces: menos de una vez por semana, pero más de una vez al mes

Generalmente: menos de una vez al día, más de una vez por semana

Siempre: mas de una vez al día

0 = continencia perfecta

20 = incontinencia total

pleto durante otros 10 segundos. Esta secuencia debe realizarse, al menos, 3 veces al día. El objetivo es reconocer la musculatura del piso pélvico y fortalecerlo para poder practicarlos cada vez que se vaya a hacer un esfuerzo que pueda producir pérdida de orina.⁸

En pacientes con incontinencia urinaria de esfuerzo, sin mejoría, puede darse la opción de acudir al consultorio para colocar un pesario, con sostén uretral, y valorar la respuesta, antes de los estudios complementarios y definir el tipo de tratamiento quirúrgico específico para cada paciente.

Las pacientes con incontinencia urinaria de urgencia pueden tratarse a distancia con anticolinérgicos o agonistas del receptor B3; incluso las previamente tratadas con toxina botulínica A intra detrusor o estimulación percutánea del nervio tibial. Es necesario tomar en cuenta la necesidad de informar a la paciente y estar pendiente de los efectos secundarios de los fármacos: ansiedad, estreñimiento y boca seca. Para evaluar el efecto de los medicamentos deben esperarse 4 semanas, por lo menos.⁹

Los estrógenos locales pueden tener un efecto positivo en pacientes con diagnóstico de incontinencia de urgencia por vejiga hiperactiva; pueden disminuir la atrofia y los episodios de incontinencia. Es importante tenerlos en mente como parte del tratamiento integral de la paciente.⁸

El seguimiento propuesto debe ser mensual, por consulta telefónica o virtual, aplicando cuestionarios de calidad de vida y diario miccional para evaluar la disminución de los periodos de incontinencia con la terapia establecida. En quienes no se consiga la disminución de los síntomas, o que no toleren los efectos secundarios de los medicamentos, debe considerarse la necesidad de consultas presenciales y otros tratamientos, sin dejar de lado el riesgo-beneficio para la paciente frente a la pandemia por COVID-19.⁵

INCONTINENCIA ANAL

La incontinencia anal es la queja de pérdida involuntaria de heces líquidas o sólidas o flatos a través del ano.³

- *Incontinencia fecal*: queja de pérdida involuntaria de heces sólidas o líquidas.
- *Incontinencia fecal pasiva*: paso involuntario de heces o gas, urgencia con incontinencia que implica el paso de materia fecal a pesar de realizar el esfuerzo en tratar de retener las deposiciones y manchado anal, que es la pérdida de pequeñas cantidades de deposiciones inadvertidas.
- Incontinencia fecal relacionada con el coito.
- Incontinencia a flatos.

Es un padecimiento frecuente, que sobre todo afecta a mujeres mayores de 65 años. Su prevalencia es de 7 a 15% en la población femenina. Los factores de riesgo más relevantes vinculados con la incontinencia anal son: edad y el antecedente de traumatismo obstétrico, seguidos de alteraciones en el tránsito intestinal, diarrea crónica, prolapso de órganos pélvicos de la pared posterior, obesidad, tabaquismo, tratamientos con fármacos: antiepilépticos, antidepresivos, opiáceos, antipsicóticos.¹⁰

La continencia depende de factores que incluyen: estado mental, volumen, consistencia de las heces, tránsito colónico, distensibilidad rectal, integridad, función del esfínter anal, sensaciones y reflejos anorrectales. La pérdida de la continencia puede consecuencia de la disfunción del esfínter anal, la distensibilidad rectal o la alteración en la consistencia de las heces. La lesión del esfínter anal externo se asocia con la urgencia e incontinencia a su vez vinculadas con deposiciones líquidas; en muchos casos suele coexistir una lesión traumática del esfínter o alteraciones neurológicas. La urgencia rectal se relaciona más con alteraciones del tránsito intestinal.

Diagnóstico

El diagnóstico de la incontinencia anal se fundamenta en la historia clínica, con insistencia en los antecedentes, hábitos alimenticios y síntomas relacionados con la enfermedad. Debe especificarse la fecha de inicio, duración, intensidad, variabilidad en el tiempo, factores desencadenantes, severidad de los episodios de incontinencia, tipo y consistencia de las heces conforme a la escala de Bristol, dolor relacionado con la defe-

cación, sangrado transrectal, trastornos de vaciamiento rectal, estreñimiento con incontinencia por rebosamiento, antecedentes ginecoobstétricos, comorbilidades, medicamentos. El siguiente paso, luego del interrogatorio, es la aplicación de cuestionarios de calidad de vida.

La exploración física debe efectuarse mediante una inspección del área perineal, en busca de fístulas, prolapso de pared posterior, hemorroides, dermatitis, entre otras cosas. Debe evaluarse la sensibilidad perineal mediante reflejos perineales y anorrectales. El tacto rectal permite evaluar la presión del canal anal y la integridad del esfínter.

La evaluación de la severidad de la incontinencia anal se mide con diversas escalas, cuya utilidad se basa en establecer de forma objetiva el grado de incontinencia. La escala más usada es la de Jorge-Wexner, que toma en cuenta la frecuencia de episodios de incontinencia, la relación de éstos con el tipo de las deposiciones, incontinencia a flatos y necesidad de uso de protectores, incluida la evaluación de cómo afecta este padecimiento la calidad de vida de las pacientes.¹¹ Entre los exámenes complementarios para el diagnóstico y causa de la incontinencia están: la colonoscopia, manometría anorrectal, defecografía, tiempo de latencia del nervio pudendo y ultrasonografía anal. Sin embargo, durante la pandemia estos estudios deberán diferirse en la medida de lo posible para evitar la exposición de la paciente al ambiente hospitalario. Es necesario insistir en la atención de los síntomas que puedan orientar hacia una sospecha de cáncer colorrectal: pérdida de peso, cambios en los hábitos intestinales en los últimos tres meses sin razón, heces con sangre, rectorragia y dolor abdominal.

Tratamiento

Mediante la consulta virtual puede establecerse la conducta terapéutica y preventiva de las pacientes. Son importantes las modificaciones en el estilo de vida, los hábitos intestinales, disminución del peso con el propósito de mejorar la calidad de vida. Es importante que la paciente lleve un diario de alimentos que permita determinar los desencadenantes de los episodios de incontinencia anal (cafeína, lactosa, azúcar) y reconocer

la ingesta de algunos medicamentos que pueden ocasionar diarrea: antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, antibióticos, inhibidores de la ECA, metformina y colestiramina.

Como parte de la terapia conductual inicial debe indicarse la toma de 1-1.5 litros de agua por día, evitar la cafeína, bebidas gaseosas, establecer una dieta de bajo residuo, la ingesta de trigo (pan, pasta, galletas, pasteles), probióticos diariamente, alimentos con efectos laxantes, consumir frutas sin cáscara, evitar irritantes, grasas o alimentos que contengan glutamato monosódico, evitar productos con sustituto de azúcar como sorbitol y aspartame ya que tienen efecto laxante, para que de esta forma se regule el tránsito intestinal y se pueda generar un bolo fecal adecuado. Se deberá insistir a la paciente tratar de evacuar media hora después de cada comida. Esta recomendación debe acompañarse de la indicación de una postura con las rodillas hacia arriba de la cadera, elevando las piernas en un banco, recargar los codos sobre las rodillas y relajar el abdomen. Esto permitirá mejor vaciamiento intestinal; posterior a cada evacuación debe hacerse una limpieza gentil con toallas húmedas.⁵

Por lo que hace al tratamiento médico pueden indicarse antidiarreicos: loperamida que puede ingerirse durante largos periodos en dosis de 0.5-16 mg al día. Pueden emplearse, a manera de protección, almohadillas, pañales, parches adhesivos y cuidar la piel con protectores a base de zinc.⁹

Todo lo anterior será paliativo mientras sea posible la evaluación física y practicar estudios complementarios que permitan el estudio etiológico específico y, con base en éste, establecer el tratamiento. Es importante poner atención en las pacientes que refieran episodios de diarrea de novo porque será bueno recordar que es uno de los síntomas iniciales de infección por COVID-19.

TRASTORNO DEL VACIAMIENTO

El proceso normal de la micción implica una contracción continua del detrusor, iniciada voluntariamente, que conduce al vaciado completo de la vejiga en un periodo normal y en au-

sencia de obstrucción. En mujeres neurológicamente sanas, la micción se inicia con la liberación de la actividad inhibitoria de la corteza cerebral sobre el centro pontino de la micción, que se encarga del control voluntario. Enseguida, sobreviene una serie de impulsos eferentes que provocan la relajación del esfínter uretral estriado y músculos del piso pélvico y del esfínter uretral interno, seguidos de una contracción continua del detrusor y apertura del cuello vesical que permite la salida de orina.¹²

La disfunción del vaciamiento la define la International Continence Society como una micción anormalmente lenta o incompleta, con base en los síntomas y hallazgos por urodinamia. La retención urinaria es secundaria al vaciamiento incompleto de la vejiga durante la micción, con orina residual alta.³

La prevalencia se estima alrededor de 24% en la población general y de 8 a 9% en mujeres con síntomas urinarios bajos. Las causas pueden ser problemas intrínsecos vesicales, uretrales, neurogénicos, farmacológicos, endocrinológicos, psicológicos e idiopáticos.¹³

Entre los factores de riesgo de trastorno del vaciamiento están las enfermedades neurológicas, la esclerosis múltiple, diabetes, prolapso de órganos pélvicos, estenosis uretral, litiasis, infección de vías urinarias, traumatismo obstétrico, entre otros.

La fisiopatología del trastorno del vaciamiento puede explicarse por:

- *Detrusor hipocontráctil*: contracción de fuerza o duración reducida, que implica un vaciamiento vesical prolongado o incompleto en un tiempo normal de micción. Puede deberse a lesión neurológica y lesión muscular.
- *Obstrucción uretral*: flujo urinario reducido o volumen residual elevado y aumento de la presión del detrusor; puede ser obstrucción anatómica o funcional.¹⁴

Diagnóstico

La retención urinaria es la incapacidad de orinar, a pesar de tener la vejiga llena y que requiere una sonda para su vaciamiento; se obtiene un volumen igual o mayor a la capacidad vesical normal. Pueden haber síntomas de vaciado (chorro miccional lento o intermitente, pujo para iniciar la micción, sensación de vaciamiento incompleto) y síntomas de llenado: urgencia, incontinencia urinaria, enuresis.

El diagnóstico se fundamenta en la historia clínica y exploración física. Debe cuantificarse la orina residual por sonda o ultrasonido. Se considera patológico un reporte mayor de 100 mL o, bien, mayor de un tercio del volumen de orina. Los parámetros por urodinamia a evaluar son:

- Flujometría espontánea: mide la cantidad de orina evacuada por unidad de tiempo.
- Volumen miccional mínimo 150 mL.
- Flujo máximo (Q_{max}) normal de 15 mL por segundo. Un flujo menor a 10 mL en un segundo puede orientar a un problema obstructivo.
- Orina residual normal menor a un tercio del volumen miccional.
- Flujos alterados, gráfica intermitente o interrumpida.
- Flujo-presión: estudia la fase de vaciado y problemas obstructivos, permite determinar si el trastorno de vaciamiento es de origen uretral o por hipotonía del detrusor.
- Presión abdominal.
- Flujo máximo (Q_{max}) normal de 15 mL en un segundo.
- Presión del detrusor al flujo máximo ($P_{det}Q_{max}$) normal de 20-40 cm de H_2O .
- Flujos bajos menores a 10 mL por segundo con una $P_{det}Q_{max}$ alta mayor de 40 cm de H_2O sugiere obstrucción uretral y flujos bajos con una $P_{det}Q_{max}$ baja sugiere hipotonía del detrusor.¹⁴

Tratamiento

El tratamiento del trastorno de vaciamiento vesical debe dirigirse al alivio de los síntomas y disminución de las secuelas por la hiper-

distensión vesical y las infecciones urinarias recurrentes. Las pacientes con retención urinaria crónica tienen mayor riesgo de reflujo vesico-ureteral, con lesión posterior de la vía urinaria superior.

La autocateterización intermitente es preferible en vez de la cateterización permanente; sin embargo, deberá valorarse a cada paciente porque influyen para su éxito factores: edad, obesidad, alteraciones cognitivas y dolor. En pacientes con trastorno del vaciamiento posquirúrgico, con eficacia de vaciamiento del 50% o menor, deberá considerarse el cateterismo permanente o intermitente. De inicio, a las pacientes que consulten por referir retención urinaria debe indicárseles la micción relajada, micción doble o triple o bien uso de maniobra de Credé. Si estas sugerencias no tienen resultados esperados y persiste la imposibilidad para la micción o bien hay orinas residuales altas deberá sugerirse la cateterización intermitente, que puede enseñarse en video llamada la técnica o, bien, sugerir algún video disponible en línea para conocer la técnica de asepsia e inserción del catéter.⁵

PROLAPSO DE ÓRGANOS PÉLVICOS

El prolapso de órganos pélvicos es el descenso de la pared vaginal anterior, la pared vaginal posterior, el cuello del útero o la cúpula vaginal, cualquiera de estos debe correlacionarse con los síntomas de prolapso, como la sensación de cuerpo extraño en la vagina, pesantez pélvica, dolor lumbar, leucorrea y sangrado transvaginal.³

Entre los factores de riesgo de prolapso de órganos pélvicos están: edad avanzada, raza blanca, paridad, obesidad, antecedente de histerectomía.

Diagnóstico

Las pacientes con prolapso de órganos pélvicos refieren sensación de cuerpo extraño en la vagina, dolor lumbar y síntomas de disfunción urinaria, fecal o sexual (dispareunia).

La exploración física de las pacientes con prolapso debe hacerse con la vejiga vacía, tomando como punto de referencia

el himen. La clasificación del prolapso de órganos pélvicos de acuerdo al sistema POP-Q

- Estadio 0: no se demuestra prolapso
- Estadio I: la porción más distal del prolapso se encuentra a más de 1cm sobre el himen.
- Estadio II: la porción más distal del prolapso se encuentra entre -1cm y +1cm con respecto al himen.
- Estadio III: la porción más distal del prolapso se encuentra a menos de 2cm sobre la longitud total de la vagina (LTV-2)

Estadio IV: prolapso total, la porción más distal está a más de 2 cm sobre la longitud total de la vagina.³

Tratamiento

Debe hacerse una evaluación telefónica o virtual mediante la historia clínica detallada y la aplicación de cuestionarios: EPAQ-Pelvic Floor con los que podrá establecerse la severidad de los síntomas. De resultar un prolapso grado 3 o 4 con repercusión en el vaciamiento vesical o intestinal o ulceración la consulta presencial será indispensable.⁶

Tratamiento conservador con pesarios

Tomando en cuenta que solo del 10 al 20% de las mujeres tendrán progresión en el estadio del prolapso en 2 años la demora en la consulta y evaluación presencial de las pacientes puede no ser de inmediato durante la pandemia enfocándonos únicamente en un manejo conservador inicial haciendo énfasis en disminución de peso, no realizar esfuerzos ni ejercicio de alto impacto, evitar tabaquismo y estreñimiento, ejercicios de piso pélvico mediante aplicaciones en el celular o entrenamiento de piso pélvico por internet todo esto generando un impacto positivo en limitar la progresión del prolapso.

En las pacientes que se encuentren en manejo por prolapso de órganos pélvicos con pesarios en condiciones normales deberán acudir periódicamente a revisión para evaluar posibles complicaciones como infección, erosiones, úlceras o rechazo al tratamiento.⁶

En paciente usuarias de pesarios que presenten retención aguda de orina deberán ser evaluadas de inmediato para prevenir lesión vesical dentro de las primeras 12 horas; pacientes que presenten sangrado, dolor, ulceraciones e incluso fístulas secundarias al pesario deberán acudir a consulta presencial dentro de los 7 días posteriores a iniciar con los síntomas y en pacientes asintomáticas la revisión podría ser cada 6 meses únicamente como control.¹⁵

Durante la pandemia por COVID-19 las pacientes con uso de pesario pudieran espaciar sus visitas al médico para revisión cada 6 meses y hasta 24 meses de acuerdo con la tolerancia al pesario y los factores de riesgo de cada paciente para presentar complicaciones por su uso. Todas las pacientes usuarias de pesarios deberán usar estrógenos locales o gel lubricante sin estrógenos para mantener una adecuada hidratación de la mucosa vaginal y de esta manera también disminuir los cuadros de infecciones urinarias, vaginales o erosiones y úlceras. Se deberá capacitar a las pacientes para que se realice auto extracción del pesario en casa, la limpieza y esterilización y volver a colocar el dispositivo cada determinado tiempo y durante la extracción evaluar síntomas de infección vaginal, sangrado, disfunción miccional o anal y de esta forma poder determinar si la paciente necesita ser revisada en consultorio.⁵

REFERENCIAS

1. Puliati SAE. COVID-19 and Urology: A Comprehensive Review of the Literature. *BJU Int* 2020; 125 (6): E7-E14.
2. Chiofalo BE. Practical recommendations for gynecologic surgery during the COVID-19 pandemic. *Obstetrics & Gynaecology* 2020; 150 (2): 146-50. doi:10.1002/ijgo.13248
3. Haylen BT. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) Joint Report on the Terminology for Female Pelvic Floor Dysfunction. *Int Urogynecol J* 2010. PMID: 19937315 Review.
4. Romero Nava LE. Infección recurrente en las vías urinarias en la mujer. *Guías de Práctica Clínica. Ginecol Obstet Mex.* 2010; 78: S437-S459.

5. Cara LG. A guide for urogynecologic patient care utilizing telemedicine during the COVID-19 pandemic: review of existing evidence. *International Urogynecology Journal* 2020; 31: 1063-1089.
6. Thakar R. Management of urogynaecological conditions during Covid-19. *International Urogynecological Association*. <https://www.iuga.org/publications/covid-19-guidance-for-urogynecological-conditions>
7. Escura SS, R. C. (2020). Como la pandemia por COVID-19 ha cambiado la forma de atender a las pacientes en una unidad de uroginecología. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*, 2020; 47(3): 111-117.
8. Balk EM. Pharmacologic and non pharmacologic treatments for urinary incontinence in women: A systematic review and network meta analysis of clinical outcomes. *Annals of Internal Medicine* 2019; 170: 465-79.
9. Thakar R, R. D. (2020). *International Urogynecological Association*. Obtenido de <https://www.iuga.org/publications/covid-19-guidance-for-urogynecological-conditions>
10. Charúa CL, N. C. (2006). Incontinencia Fecal. *Revista Médica del Hospital General de México* 2006;
11. Flández RJ, et al. Escalas de evaluación en la incontinencia fecal. *Gastroenterología Latinoamericana*, 2016; 27(4), 226-230.
12. Leñero E, C. R. (2007). Neurofisiología del tracto urinario inferior y de la continencia urinaria. *Revista Mexicana de Urología*, 67(3), 154-159.
13. Solano SS, M. M. (2016). Parámetros uridinámicos en mujeres con vaciamiento vesical disfuncional e hiperactividad de los músculos del piso pélvico. Evidencia en el estudio Flujo-Presión. *Anales Médicos. Asociación Médica Centro Médico ABC*, 61(1), 20-24.
14. Obstetricia, S. E. (2019). Disfunción de vaciado y retención aguda de orina. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 62(2), 187-193.
15. Jha S, P. C. (9 de abril de 2020). *British Society of Urogynaecology*. Obtenido de *Guidance on management of Urogynaecological Conditions and Vaginal Pessary use during the COVID-19 Pandemic*: <https://bsug.org.uk/news-details/bsug-guidance-on-management-of-urogynaecological-conditions-and-vaginal-pessary-use-during-the-covid-19-pandemic/90/0/0>



CIRUGÍA ELECTIVA Y COVID-19

JOSEPH ARTURO ROSAS CÓRDOVA

No hay duda de que la pandemia de COVID-19 tendrá un impacto en todos los aspectos de la vida en todo el mundo, y en ninguna parte de manera más aguda que en el campo médico.

En respuesta a la pandemia de COVID-19, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), el Cirujano General y muchas especialidades médicas como el Colegio Americano de Cirujanos y la Sociedad Americana de Anestesiólogos recomendaron la cancelación provisional de los procedimientos quirúrgicos electivos.

Las decisiones sobre los procedimientos quirúrgicos deberán contar con la orientación del personal y el apoyo de atención médica, con un reconocimiento de las demandas de la pandemia. El impacto puede ser especialmente grave en los países de bajos y medianos ingresos ¹.

Para optimizar los recursos y equilibrar las necesidades individuales y las de la población general, FIGO recomienda¹:

1. Suspender procedimientos quirúrgicos electivos y no urgentes basados en los recursos de salud de cada país. La programación de la cirugía electiva ginecológica benigna debe basarse en las condiciones individuales de los pacientes y los recursos disponibles.
2. Los pacientes que pueden sufrir daños o consecuencias para la salud debido a la postergación de sus procedimientos quirúrgicos deben ser evaluados individual-

mente y someterse a una cirugía de acuerdo con estrictos protocolos mejorados para la recuperación después de la cirugía y, en la medida de lo posible, garantizar estancias hospitalarias cortas o procedimientos ambulatorios.

3. Los procedimientos quirúrgicos urgentes, tanto obstétricos como ginecológicos benignos, no deben posponerse para evitar efectos negativos en la salud de los pacientes que los requieren.
4. Todos los miembros de los sistemas de salud deben conocer los protocolos actuales de bioseguridad para garantizar la seguridad personal y de los pacientes. El acceso adecuado al equipo de protección personal (EPP) es esencial.
5. Para los pacientes que se someten a cirugía, el entorno de la sala de operaciones debe proporcionar equipos de protección para el personal. Ya sea que los pacientes estén sintomáticos, infectados, en riesgo o asintomáticos, se debe asumir el potencial de COVID-19.
6. Cuando se usa la electrocirugía, las partículas virales pueden tener el potencial de propagarse en el entorno de la sala de operaciones, por lo que las estrategias para reducir el riesgo incluyen; reducir el humo quirúrgico mediante el uso de evacuadores y establecer las unidades electroquirúrgicas lo más bajo posible.

Recomendaciones para la selección y programación cirugía

En medio de la pandemia del SARS-CoV-2 / COVID-19, los sistemas de salud se han tenido que ver en la necesidad de dirigir todos los recursos disponibles a la atención de los potenciales y reales casos de pacientes afectados con esta enfermedad que tiene en vilo al mundo entero. Por esta razón se recomienda no realizar, en este momento, procedimientos quirúrgicos electivos y limitar la programación de los quirófanos a los procedimientos de urgencia.

Por ello se ha propuesto las Pautas de clasificación de casos electivos para atención quirúrgica de mayor a menor prioridad de atenciones basadas en la inminente afectación de la calidad de vida, riesgo de complicaciones y riesgo de muerte del paciente derivado de la propia patología quirúrgica. **Cuadro 1**

Cuadro 1. Clasificación de casos electivos para atención quirúrgica

Tipo	Definición	Diagnósticos
A	Cirugías que si se retrasan significativamente podrían causar un daño significativo	Histeroscopia para sangrado uterino anormal pre o posmenopáusico cuando se sospecha cáncer Conización cervical o procedimiento de electroescisión para excluir cáncer Escisión de lesiones precancerosas o posibles cancerosas de la vulva
B	Cirugías que pueden demorarse algunas semanas	Histeroscopia para sangrado uterino anormal pre o posmenopáusico cuando se sospecha cáncer Conización cervical o procedimiento de electroescisión para excluir cáncer Escisión de lesiones precancerosas o posibles cancerosas de la vulva
C	Cirugías que pueden demorarse varios meses	Procedimientos de esterilización (p. Ej., Salpingectomía) Cirugía para fibromas Miomectomía o Histerectomía Cirugía para endometriosis, dolor pélvico Cirugía para masas anexiales que probablemente sean benignas Cirugía para el prolapso del piso pélvico Cirugía para la incontinencia urinaria y / o fecal Conización cervical o procedimiento de electroescisión en asa para lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado Procedimientos de infertilidad (p. Ej., Histerosalpingogramas, la mayoría de las transferencias de embriones electivos) Escisión del condiloma acuminado (si no se sospecha cáncer)

Con esta clasificación se da por entendido que los padecimientos dentro del inciso A son las que requieren una pronta programación y resolución quirúrgica; y así sucesivamente con los incisos B y C. **Cuadro 2**

Cuadro 2. Programación para llevar a cabo los procedimientos quirúrgicos (Continúa en la siguiente página)

Tipo	Descripción	Diagnósticos
Fase I	<p>Cirugía restringida a pacientes con probabilidad de supervivencia comprometida si la cirugía no se realiza dentro de los próximos 3 meses ²</p>	<p>Casos que deben realizarse lo antes posible</p> <p>Pacientes neoadyuvantes que terminan el tratamiento</p> <p>Etapa clínica T2 o N1 ER positivo-PR positivo-HER2 tumores negativos</p> <p>Pacientes triples negativos o HER2 positivos</p> <p>Escisión de recurrencia maligna</p> <p>Casos que deben ser diferidos:</p> <p>Escisión de lesiones benignas</p> <p>Escisiones de ductos</p> <p>Lesiones de alto riesgo: atipia, papilomas, etc.</p> <p>Cirugía profiláctica para casos de cáncer y no cancerosos.</p> <p>SNB retrasado para cáncer identificado en biopsia por escisión</p> <p>Lesiones cTisN0-ER positivas y negativas</p> <p>Cirugía de re-escisión</p> <p>Tumores que responden al tratamiento hormonal neoadyuvante</p> <p>Etapa clínica T1N0 receptor de estrógeno positivo / receptor de progesterona positivo / Her2 negativo tumores</p> <p>Cánceres de mama inflamatorios y localmente avanzados</p>

Cuadro 2. Programación para llevar a cabo los procedimientos quirúrgicos (continuación)

Tipo	Descripción	Diagnósticos
Fase II	Cirugía restringida a pacientes con probabilidad de supervivencia comprometida si la cirugía no se realiza en los próximos días ²	Casos que deben realizarse lo antes posible Incisión y drenaje del absceso mamario Drenaje de un hematoma Revisión de un colgajo de mastectomía isquémica Casos que deben diferirse: Todos los procedimientos de seno
Fase III	Cirugía restringida a pacientes con probabilidad de supervivencia comprometida si la cirugía no se realiza en las próximas horas ²	Casos que deben realizarse lo antes posible Incisión y drenaje del absceso mamario Drenaje de un hematoma Revisión de un colgajo de mastectomía isquémica

Por lo mencionado con anterioridad, es fundamental que el hospital cuente con un comité quirúrgico (junta terapéutica) donde se expondrá cada uno de los casos y se llevará a cabo una valoración objetiva de las políticas de priorización.

Se recomienda que este comité debe estar conformado por (especialidad quirúrgica con afinidad al caso a sesionar, anestesiología, encargados de quirófano y personal de enfermería); esto con el objetivo de desarrollar una estrategia de priorización adecuada a las necesidades inmediatas del paciente.

Las decisiones estratégicas del comité de políticas de priorización deben abordar la programación y priorización de casos y deben tener en cuenta lo siguiente:

- a) Lista de casos previamente cancelados y pospuestos.
- b) Puntuación de prioridad objetiva

- c) Priorización de especialidades
- d) Estrategia para asignar “OR-tiempo de procedimiento” durante el día
- f) Identificación de profesionales de la salud esenciales y representantes de dispositivos médicos por procedimiento.
- g) Que se cuente con todo el instrumental necesario y completo para llevar a cabo el procedimiento quirúrgico.
- h) Asegurar la disponibilidad del equipo de protección personal (EPP) completo recomendado, compuesto por: respirador N95 o similar (FFP2 o FFP3), visor o careta, bata de manga larga antilíquido, vestido quirúrgico debajo de la bata, guantes estériles, gorro y polainas, en cualquier cirugía, para todo el personal que participará durante el acto quirúrgico.

Además, proponemos que durante estas sesiones participe trabajo social, con la finalidad de mejorar el vínculo médico-paciente y tener una comunicación más asertiva y efectiva, de todos los procesos administrativos pre, trans y posquirúrgicos, que tendrá que realizar el paciente y el familiar responsable durante su estancia hospitalaria.

Recomendaciones para la reapertura de la cirugía electiva

Cabe mencionar que antes de tomarse la decisión de regresar el Hospital a su actividad casi con normalidad y decidir la apertura de la cirugía programada, se debe llevar a cabo una evaluación de las diferentes recomendaciones que proponen los diferentes comités de expertos a nivel mundial.

Previo a la reapertura de la cirugía electiva se deberá cumplir con lo siguiente³:

- Debería haber una reducción sostenida en la tasa de nuevos casos de COVID-19 en el área geográfica relevante durante al menos 14 días, y la instalación deberá tener un número apropiado de unidades de cuidados intensivos (UCI) y camas no UCI, equipo de protección

personal, ventiladores y personal capacitado para tratar a todos los pacientes no electivos sin recurrir a un estándar de atención de crisis.

- Cualquier reanudación debe ser autorizada por las autoridades sanitarias municipales, estatales y federales correspondientes.
- Las instalaciones deben usar las pruebas disponibles para proteger la seguridad del personal y del paciente siempre que sea posible y deben implementar una política que aborde los requisitos y la frecuencia de las pruebas del paciente y el personal.
- Las políticas de prueba COVID-19 de la instalación deben tener en cuenta: disponibilidad, precisión y evidencia actual con respecto a las pruebas, incluido el tiempo de respuesta para los resultados de las pruebas.
- La política de pruebas de pacientes debe incluir consideraciones de precisión y oportunidad para proporcionar información preoperatoria útil sobre el estado de COVID-19 de pacientes quirúrgicos, particularmente en áreas de transmisión residual de la comunidad.
- Si tales pruebas no están disponibles, considere una política que aborde las técnicas de prevención de infecciones basadas en evidencia, el control de acceso, el flujo de trabajo y los procesos de distanciamiento para crear un ambiente seguro en el que pueda ocurrir la cirugía electiva. Si existe incertidumbre sobre el estado de COVID-19 de los pacientes, se debe proporcionar EPP apropiado para las tareas clínicas a los médicos y enfermeras.
- Las instalaciones no deben reanudar los procedimientos quirúrgicos electivos hasta que tengan un EPP adecuado y suministros quirúrgicos médicos apropiados para la cantidad y el tipo de procedimientos a realizar.

- Asegurar la disponibilidad de personal de salud primario acorde con el aumento de volumen y horas
- Asegurar la disponibilidad de personal adjunto.
- Asegurar la disponibilidad de suministros para los procedimientos planificados.
- Asegurar la disponibilidad adecuada de camas hospitalarias para pacientes hospitalizados y camas y ventiladores de cuidados intensivos para la atención postoperatoria esperada.

Conclusiones de la declaración conjunta sobre cirugías electivas

Las conclusiones de este comité de profesionales, basado en las recomendaciones internacionales son:

1. Los procedimientos obstétricos y ginecológicos para los cuales un retraso afectará negativamente la salud y la seguridad del paciente no deben retrasarse.
2. Posponer toda cirugía que no sea urgente o que el riesgo de no hacerla sea menor al que se expondría la paciente.
3. Las patologías que sean susceptibles de manejo médico, se debe optar por esta alternativa antes de definir un manejo quirúrgico.
4. Actualmente cualquier paciente candidato para someterse a una cirugía planificada de urgencia debe ser evaluado para COVID-19.
5. Todo el personal del equipo quirúrgico debe utilizar el Equipo de Protección Personal (EPP) recomendado, compuesto por: Respirador N95 o similar (FFP2 o FFP3), Visor o careta, Bata manga larga antifluido, Vestido quirúrgico debajo de la bata, Guantes estériles, Gorro y Polainas, en cualquier cirugía.

6. Durante el procedimiento quirúrgico debe estar solamente el personal estrictamente necesario en el quirófano, y se hace énfasis en los pasos de intubación y extubación, donde los que no participan (Cirujano, ayudante, instrumentista, y enfermera según el caso), deben alejarse o estar fuera de la sala.
7. Se debe reducir la rotación y la circulación del personal.
8. Minimizar la exposición de gas, sangre y secreciones con una buena técnica quirúrgica, independiente de la vía de acceso, incluyendo:
 - Realizar siempre una evacuación controlada del CO₂ y/o del humo
 - Utilizar elementos de succión o filtros de CO₂
 - Revisar que no haya fugas de CO₂ en los puertos o trocares antes de iniciar el acto quirúrgico
 - Manejar correctamente la energía de manera que produzcan la menor cantidad de humo.

Procedimientos colposcópicos en la pandemia de COVID-19

De acuerdo a la Guía provisional de ASCCP para el tiempo de diagnóstico y Procedimientos de tratamiento para pacientes con pruebas de detección cervical anormales, se han emitido las siguientes recomendaciones⁵:

- Las pacientes con pruebas de detección de cáncer de cuello uterino de bajo grado pueden posponer las evaluaciones de diagnóstico hasta 6-12 meses.
- Las pacientes con pruebas de detección de cáncer de cuello uterino de alto grado deben tener intentos documentados de contacto y evaluación de diagnóstico programada dentro de los 3 meses.
- Las pacientes con enfermedad cervical de alto grado sin sospecha de enfermedad invasiva deben tener intentos

documentados de contacto y procedimientos programados dentro de los 3 meses.

- Las pacientes con sospecha de enfermedad invasiva deben tener contacto dentro de 2 semanas y evaluación dentro de 2 de ese contacto (4 semanas desde el informe inicial o referencia).

Estas recomendaciones no deben considerarse pautas de manejo definitivas y reconocen que algunas pacientes con pruebas anormales de detección de cáncer cervical y hallazgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elective surgery and COVID-19, FIGO Statement, 30 marzo, 2020
2. ASRM. Patient Management and Clinical Recommendations During the Coronavirus (Covid-19) Pandemic, American Society for Reproductive Medicine, Marzo 17, 2020.
3. The Royal College of Surgeons, of Edinburgh. Intercollegiate General Surgery Guidance on COVID-19 UPDATE. 27 March 2020.
4. Brücher BLDM, et al. COVID-19. Pandemic surgery guidance. Open 2020; 3. <https://doi.org/10.1051/fopen/2020002>
5. Covid 19: Elective Case Triage Guidelines for Surgical Care. American College of Surgeons. Online March 24, 2020.
6. ASCCP Interim Guidance for Timing and Treatment Procedures for Patients with Abnormal Cervical Screening Tests. ASCCP, marzo 2019.



CIRUGÍA DE MÍNIMA INVASIÓN EN GINECOOBSTETRICIA (HISTEROSCOPIA)

GAMALIEL RODRÍGUEZ REYES,
GISELA CUEVAS VELASCO

Cirugía histeroscópica

La histeroscopia no es un procedimiento que genere aerosoles, además, hay evidencia limitada actualmente disponible, que no indica la coexistencia de COVID-19 en fluidos genitales.

La electrocirugía durante la histeroscopia quirúrgica produce humo, pero casi siempre permanece confinado a la cavidad uterina y se libera a través del flujo de salida, hacia el dispositivo de succión, o se absorbe rápidamente.¹

Recomendaciones para la cirugía histeroscópica¹:

- Medidas generales de protección antes y durante la cirugía histeroscópica.
- Los cirujanos deben usar equipo de protección personal para los procedimientos histeroscópicos (delantal, bata, mascarilla quirúrgica, protección ocular y guantes), con la intención de prevenir el contacto con gotas o aerosoles de cualquier tipo.
- La cirugía histeroscópica puede realizarse de forma ambulatoria, con anestesia regional o con el paciente consciente.

• Cirugía de invasión en Ginecoobstetricia

- Se prefiere la sedación a la anestesia general para reducir el riesgo de intubación, si se requiere anestesia.
- Utilizar instrumentos que no producen humo quirúrgico (tijeras, pinzas), de preferencia los sistemas de recuperación de tejidos.

REFERENCIA

1. ESGE Recommendations for Gynaecological Endoscopic Surgery for COVID-19 Outbreak Updated on 16 April 2020.



CIRUGÍA ROBÓTICA

GAMALIEL RODRÍGUEZ REYES,
GISELA CUEVAS VELASCO

Al igual que en la cirugía laparoscópica, existen diferentes recomendaciones acerca de la cirugía asistida por robot, entre las que se incluyen¹:

Cirugías de urgencia

- Ruptura del absceso tubárico-ovárico.
- Absceso tubárico-ovárico sin reacción al tratamiento conservador.
- Cerclaje de urgencia.

Cirugías que no pueden retrasarse significativamente:

- Tumores o sospecha de cáncer.
- Cerclaje del cuello uterino.

El valor agregado de la cirugía robótica en caso de fuga de gas y estrés pulmonar supone que la presión de CO₂ puede minimizarse. La presión para la visión óptima en la laparoscopia convencional varía de 10-15 mmHg, mientras que la visión robótica permanece estable y óptima en 5 mmHg.²

Las desventajas de la cirugía robótica incluyen la descontaminación pre y posoperatoria de la plataforma, es problemática y el procedimiento requiere mucho tiempo. Sin embargo, se utilizan menos instrumentos que en la cirugía abierta y estarán menos contaminados con sangre, por lo que son más fáciles de limpiar. El procedimiento robótico requiere menos

personal operativo en las inmediaciones del paciente; una gran ventaja de usar la plataforma robótica es la estancia hospitalaria corta, sobre todo cuando no hay camas disponibles, en sujetos que requieren cirugía urgente con procedimientos complejos.³ **Cuadro 1**

Dentro de la cirugía robótica, el cirujano y el asistente se dividen entre la consola y la mesilla de noche, por lo que no todos necesitan tener una protección máxima de nivel III. El cirujano de consola puede usar protección de nivel II, equivalente a la protección recomendada para quienes trabajan en un área de aislamiento. El equipo incluye⁴:

Asistente

Gorro quirúrgico desechable, máscara protectora médica (FFP3) y gafas o visor, preferiblemente: dispositivo de protección respiratoria de cara completa o respirador eléctrico purificador de aire, uniforme de trabajo, uniforme de protección médica desechable y guantes de látex desechables.

Cirujano

Gorro quirúrgico desechable, máscara protectora médica (FFP3), gafas- visor, uniforme de trabajo, uniforme de protección médica desechable, guantes de látex desechables.

Cuadro 1. Riesgos de cirugía asistida por robot, laparoscópica convencional y abierta en circunstancias COVID-19

Área de riesgo	Cirugía asistida por robot	Laparoscopia convencional	Cirugía abierta
Aerosol	Dispersión intraabdominal, limitado por filtros o cerraduras (sin datos de COVID-19 en aerosoles)	Dispersión intraabdominal, limitado por filtros o cerraduras (sin datos de COVID-19 en aerosoles)	Menos formación de aerosoles, dispersión no confinada, sin filtros (sin datos de COVID-19 en aerosoles)
Fumar	Confinado, filtrado	Confinado, filtrado	Exposición máxima
Sangre y fluidos corporales	Pérdida de sangre mínima, exposición a intervalos limitados	Pérdida de sangre mínima, exposición a intervalos limitados	Mayor sangrado, exposición continua
Presión abdominal (mmHg)	<10	10-15	0
Limpieza perioperatoria del instrumental	Gran superficie del robot, cantidad limitada de instrumentos, menos contaminación sanguínea.	Cantidad limitada de instrumentos, menos contaminación sanguínea.	Gran cantidad de instrumentos, contaminación sanguínea intensa.
Personal	Típicamente 1 personal de cabecera,	Típicamente 3 personal de cabecera	Típicamente 3 personal de cabecera
Estancia intrahospitalaria	Corta	Corta	Larga

(Fuente: Robot assisted surgery during the COVID-19 pandemic, especially for gynecological cancer: a statement of the Society of European Robotic Gynaecological Surgery (SERGS) J Gynecol Oncol. 2020 May;31(3):e59. DOI: 10.3802/jgo.2020.31.e59

REFERENCIAS

1. European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE). ESGE recommendations on gynaecological laparoscopic surgery during COVID-19 outbreak. 2020. <https://esge.org/wp-content/uploads/2020/04/ESGE-Gynaecological-surgery-during-Covid-outbreak-Final-27-April-2020.pdf>
2. Angioli R, et al. Influence of pneumoperitoneum pressure on surgical field during robotic and laparoscopic surgery: a comparative study. Arch Gynecol Obstet 2015;291:865-8. DOI: 10.1007/s00404-014-3494-z
3. Brindle M, et al. Managing COVID-19 in surgical systems. Ann Surg 2020;272(1):e1-e2. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003923
4. Adlhoch C, et al. Guidance for wearing and removing personal protective equipment in healthcare settings for the care of patients with suspected or confirmed COVID-19. Solna: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-wearing-and-removing-personal-protective-equipment-healthcare-settings>



SEPSIS EN LA PACIENTE OBSTÉTRICA

LUIS EMILIO REYES MENDOZA

INTRODUCCIÓN

La sepsis es una complicación severa y en ocasiones mortal. Cuando no es tratada a tiempo, puede evolucionar a un estado más grave: choque séptico, que representa el desenlace de algún proceso infeccioso. La sepsis suele originarse por bacterias o virus, entre estos últimos se encuentran: virus Herpes, Citomegalovirus y, recientemente, el virus de la Influenza y SARS CoV-2 (Virus del Síndrome Respiratorio Agudo por Coronavirus 19 tipo 2). Los conocimientos actuales y en crecimiento de la fisiopatología de la sepsis y el choque séptico han permitido mejorar los resultados de quienes padecen dicha complicación, resaltando que cuando se trata a este tipo de pacientes durante el embarazo estamos frente a un binomio; por lo tanto, el feto requerirá monitoreo no invasivo y, en ocasiones, invasivo de su estado y condición, para ofrecer mejores resultados postnatales, que sin embargo estará dependerá de su edad gestacional y de la disponibilidad de los servicios de cuidados intensivos neonatales con los que cuente la unidad tratante.

El choque séptico representa el final de ciertos procesos infecciosos; esta complicación es precedida del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, y puede evolucionar a un síndrome de disfunción orgánica múltiple. Si el clínico no lo detecta y la historia natural de la enfermedad continua su curso, el paciente manifestará un cuadro de choque resistente, que incluso con el adecuado tratamiento el paciente no sobre-

vivirá. El conocimiento de los factores de riesgo, antecedentes y manifestación clínica ha permitido al médico identificar a los pacientes con mayor riesgo de sepsis. No obstante, los conocimientos actuales y en crecimiento de la fisiopatología de la sepsis ha permitido mejorar su desenlace.

El desarrollo de nuevos fármacos también ha repercutido en los resultados, no podemos dejar de lado los avances en ventilación mecánica, que cuando se aplican de manera apropiada puede rescatar de la insuficiencia respiratoria a pacientes con hipoxemia e hipercapnia. Quienes sufren insuficiencia renal han tenido apoyo con diálisis y la hemodiálisis. Los que tienen sangrado incoercible o coagulopatías se benefician del tratamiento adecuado con hemocomponentes o anticoagulantes, cuando la amenaza se debe a la procoagulación y no a la hemorragia; ambas alteraciones son frecuentes durante el embarazo y puerperio. De igual forma, los nuevos conocimientos de la alimentación en el paciente crítico, ya sea vía enteral o parenteral, ofrecen un mejor sustrato metabólico en caso de infección, acompañado de un mejor consumo de glucosa, evitando el tratamiento estricto asociado con mortalidad y recomendándose hiperglucemias razonables para el paciente crítico. En cuanto al feto, el monitoreo no invasivo de su estado y condición, podrán ofrecerse mejores desenlaces; no obstante, todo depende de su edad gestacional y los servicios disponibles en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

SEPSIS Y MUERTE MATERNA

El hecho de que la mortalidad materna continúe en la agenda mundial denota que el fallecimiento de las mujeres durante el embarazo, parto y puerperio es un problema no resuelto.¹ Entre 0.4 y 0.9% de las embarazadas requiere el ingreso en unidades de cuidados intensivos por infecciones graves vinculadas con el embarazo y el puerperio. En países industrializados, la mortalidad materna por sepsis supone una prevalencia de 6.4 casos por cada millón de nacimientos. El choque séptico durante el embarazo es relativamente excepcional y la mortalidad resulta menor cuando se compara con pacientes no obstétricas: 0-28 *versus* 20-50%, respectivamente. La corta edad y la ausencia de antecedentes patológicos contribuyen a de-

terminar estos resultados, la mortalidad materna varía de 20 a 50% cuando la paciente tiene diagnóstico de choque séptico.² En el Hospital Monica Pretelini, hasta el momento de esta publicación se registraron 5 muertes maternas de pacientes obstétricas infectadas con SARS-CoV-2, con prueba positiva RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real).

En los pacientes con septicemia sin disfunciones orgánicas se estima una mortalidad de 15%, comparada con quienes tienen tres o más de éstas, cuya mortalidad aumenta a 70%. Las insuficiencias respiratoria, cardiovascular y renal ocasionan mortalidad elevada en los primeros 28 días, principalmente por cambios tempranos (primeras 24 horas) en los órganos.³ A pesar del uso de agentes antimicrobianos y soporte vital avanzado, la tasa de mortalidad por sepsis se ha mantenido entre 20-30%, la de sepsis grave en 40-50% y de choque séptico en 50-60%.⁴ La sepsis y el choque séptico son complicaciones frecuentes y pueden evolucionar a la muerte, ambas representan la complicación más grave de los procesos infecciosos. El choque séptico ocurre en cerca de 40% de los pacientes con sepsis. Entre los pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos, la sepsis es la causa más frecuente de mortalidad.⁵

De igual manera, la sepsis se encuentra entre las primeras causas de morbimortalidad materna. La sepsis en la población obstétrica constituye (WHO 2003) la quinta causa de muerte materna, con una tasa estimada de más de 1000 por cada 100,000 nacidos vivos. Entre 1990 y 2008 la cantidad de muertes maternas por 100,000 nacidos vivos disminuyó 2.3% y la declinación anual debe ser del 5.5%, para alcanzar los objetivos de desarrollo del milenio (*Millennium Development Goals*), adoptados por la comunidad internacional en el año 2000 (WHO 2010).⁶

En general, las pacientes obstétricas con trastornos relacionados con septicemia tienden a ser más jóvenes y saludables, y con el tratamiento apropiado tienen un curso menos mórbido y con menores tasas de mortalidad que las pacientes adultas no gestantes, gravemente enfermas. La sepsis y el choque séptico siguen contribuyendo de manera importante a la mor-

talidad materna. En efecto, a pesar de la disminución de la tasa de mortalidad materna general en el Reino Unido, se ha reportado un incremento en las muertes relacionadas con sepsis del conducto genital, especialmente en la comunidad contagiada con infecciones por estreptococos del grupo A. La tasa de mortalidad relacionada con sepsis aumentó de 0.85 muertes por cada 100,000 embarazos en 2003-2005, a 1.13 muertes en 2006-2008, y ahora es la causa más común de mortalidad materna directa en ese país. Como resultado de la alteración normal de la fisiología y la poca frecuencia de choque séptico durante el embarazo, es difícil la identificación precisa de las pacientes en riesgo de deterioro.⁷

Decidir el tipo de parto en el marco de sepsis o choque séptico en el anteparto puede ser un reto, pero debe llevarse a cabo tomando como base la edad gestacional, y los estados materno y fetal. La inclinación natural es proceder a un parto de urgencia, por la preocupación del estado fetal, pero es imperativo estabilizar primero a la madre, porque al hacerlo mejorará, también, el estado del feto. Puede esperarse que el tratamiento agresivo de prevención de la sepsis reduzca la evolución a choque séptico y las estrategias de prevención pueden incluir: preparación de la piel en el periodo preoperatorio y terapia profiláctica con antibióticos, además de inmunización apropiada.⁷

Epidemiología

Una revisión de la OMS respecto a la incidencia de sepsis en embarazadas, estimó una incidencia de 0.96 a 7.1 por cada 1000 mujeres embarazadas de 15 a 49 años, y mortalidad de 0.01 al 28.5 por 100,000 embarazadas del mismo límite de edad. En México, los estudios de sepsis y choque séptico en el embarazo son pocos; es el realizado por Estrada y Hernández en la unidad de cuidados intensivos del Instituto Nacional de Perinatología, en el periodo de 1993-1998, reportó 29 ingresos a dicha unidad de pacientes con diagnóstico de sepsis, sin informar muertes por esta causa.⁴

La sepsis es la principal causa de muerte en las unidades de cuidados intensivos y representa 10% de todas las muertes

maternas directas en Estados Unidos.⁸ De igual forma, en el Reino Unido la sepsis es la principal causa de muerte materna directa.⁹ La mayor parte de las muertes por sepsis se debe a síndrome de disfunción orgánica múltiple. La paciente obstétrica es particularmente vulnerable a la sepsis, debido a la asociación entre el embarazo y las complicaciones infecciosas como: pielonefritis, corioamnioitis, endometritis, infección de la herida, fascitis necrotizante y colecistitis.⁸

Seymour y su grupo evaluaron la asociación entre el estado civil, la incidencia y los resultados de la sepsis en una población cohorte. En este estudio se analizaron 1,113,581 hospitalizaciones en Nueva Jersey en 2006. Se identificaron 37,524 hospitalizaciones por sepsis, 40% en individuos casados (14,924), 7% en divorciados (2,548), 26% en viudos (9,934), 2% (763) en separados legalmente y 26% (9355) en solteros. La incidencia de hospitalización por sepsis fue de 5.8 por 1000 habitantes. La tasa de incidencia ajustada por riesgo para edad, sexo y raza para hospitalización por septicemia fue mayor en los solteros, las viudas y los separados legalmente *versus* individuos casados.¹⁰

Se observó entonces, que los hombres y las mujeres solteros, y hombres divorciados tenían mayor probabilidad de mortalidad intrahospitalaria *versus* los hombres casados. Los hombres viudos y las mujeres casadas no tuvieron aumento de la mortalidad durante la hospitalización por sepsis. Los autores concluyeron que la hospitalización por sepsis fue más frecuente en personas solteras, viudas e individuos legalmente separados, independientemente de otros factores demográficos. Entre los pacientes hospitalizados por sepsis, los hombres solteros, los divorciados y las mujeres registraron mayor mortalidad hospitalaria, destacando la necesidad de caracterizar los mecanismos potencialmente modificables que vinculan el estado civil y su mayor carga de enfermedad crítica.¹⁰ El choque séptico ocurre en 4% de las pacientes con bacteriemia, y en 40-60% de quienes tuvo choque séptico ya mostraba bacteriemia. La relación entre bacteriemia y sepsis también depende de otros factores contribuyentes: inmunosupresión y enfermedades asociadas.⁸ En el caso de SARS-CoV-2, y probablemente de otros virus, la patogenidad esta influenciada

por la cepa y la carga viral, y la inmunidad del hospedero, dentro de este último punto, destacan la edad y las comorbilidades del paciente.

Fisiopatología

Diversos investigadores informan disminución de la respuesta inmunitaria frente a ciertas infecciones durante el embarazo, se menciona un incremento en el riesgo de padecerlas, incluso la posibilidad que las infecciones adquieran mayor gravedad, con incremento en la morbilidad y mortalidad materna y fetal. Durante la epidemia de influenza H1N1 quedó demostrado este hecho, pero en el caso de la pandemia por SARS-CoV-2, este fenómeno aún no se ha reportado, por lo que se requieren investigaciones adicionales para emitir una postura documentada y científica. La inmunidad celular y humoral está representada por los linfocitos T derivados del timo y los linfocitos B bursa-dependientes, respectivamente.^{2,9}

La acción inmunitaria de los linfocitos T se expresa a través de dos subgrupos: las células colaboradoras (Th1) que producen interferón gamma, interleucina 2 y factor de necrosis tisular; y la oponente a la anterior, ejercida por el subgrupo Th2 que liberan interleucinas 4, 5, 6, 9 y 10. Las citocinas del subgrupo Th1 intervienen en la activación de los macrófagos, en las reacciones inmunitarias frente a patógenos intracelulares y en las reacciones de hipersensibilidad de tipo tardío y citotóxicas, mientras que las citocinas del subgrupo Th2 facilitan la producción de anticuerpos, imprescindibles en la invasión por microorganismos extracelulares. Ambos grupos de citocinas se inhiben mutuamente. El interferón gamma inhibe la proliferación de células Th2, mientras que la interleucina-10 inactiva la síntesis de citoquinas por parte de las células Th1. Diversos estudios demuestran la disminución de la concentración y acción de los linfocitos T, y de las células asesinas durante el embarazo, que puede correlacionarse con disminución de la inmunidad celular (no confirmada fehacientemente). Además, no se descarta la influencia que puede generar factores hormonales. Los motivos de esta adaptación materna se comprenden si se considera al feto como un alotrasplante que requiere sobrevivir en un medio

extraño. Para evitar el riesgo de rechazo del alotrasplante, cambia el tipo de respuesta materna de Th1 a predominantemente Th2.²

Esta situación expondría a la madre a mayor susceptibilidad para contraer infecciones por microorganismo intracelulares. La respuesta del subgrupo Th2 tiene función importante en la unión feto-placentaria, constituyendo una firme línea de defensa para evitar la propagación de la infección al feto. En consecuencia, ante una infección el sistema inmunitario de la embarazada establece un equilibrio entre la respuesta predominantemente del tipo Th1 que pondría en peligro la vida del feto, y una respuesta predominantemente del tipo Th2 que lo protege, pero expone a la madre a una infección de mayor gravedad. Algunas pacientes tendrían predisposición genética a sepsis e incremento del riesgo de mortalidad cuando surge la infección. Se ha demostrado el polimorfismo genético en ciertos genes vinculados con la producción de IL-10 y factor de necrosis tisular-2, que en respuesta a la infección tendrán mayor riesgo de mortalidad.²

En el embarazo temprano, la circulación se vuelve hiperdinámica, con reducción de la resistencia vascular sistémica. El gasto cardíaco materno aumenta constantemente como resultado del aumento de la frecuencia cardíaca y del volumen sistólico, alcanzando un pico de 30-50% por encima de los valores preembarazo, en aproximadamente 30 semanas de gestación. Se produce un aumento de 40% del volumen sanguíneo, alcanzando un máximo a las 32 semanas de gestación. El corazón se somete cada vez a más estrés mientras progresa el embarazo normal. Si una mujer embarazada sufre sepsis, el estrés en su corazón se agravará aún más, por la reducción inducida por sepsis de la resistencia vascular sistémica, con subsiguiente vasodilatación y disminución miocárdica, lo que puede resultar en colapso hemodinámico rápido.⁹

A medida que la sepsis progresa, de una infección localizada a inflamación sistémica leve y choque séptico, el sistema cardiovascular experimenta grandes perturbaciones. Con el uso generalizado de catéteres arteriales pulmonares en los años ochenta, quedó claro que después de restaurar el vo-

lumen intravascular, la mayoría de los pacientes con sepsis tiene gasto cardíaco normal o elevado, con baja resistencia vascular sistémica.

La preservación o aumento del gasto cardíaco se produce aún con la disfunción biventricular aguda, que puede durar más de una semana. El aumento de lactato en estos pacientes predice la mortalidad. Tradicionalmente, se ha pensado que esto refleja la hipoxia tisular, que resulta de la hipoperfusión, una teoría que estimuló gran parte del enfoque terapéutico durante las últimas tres décadas en el aumento del suministro sistémico de O₂, en el establecimiento del gasto cardíaco alto-normal. Cabe destacar que también se postuló teorías alternativas de hiperlactemia inducida por sepsis, como la glucólisis aeróbica impulsada por el tono adrenérgico mejorado.¹¹

El endotelio es un órgano que cubre un área de casi 1000 m² y tiene importantes funciones en la regulación del tono vasomotor, el movimiento de células y nutrientes dentro y fuera de los tejidos, el sistema de coagulación y el balance de señalización inflamatoria y antiinflamatoria. Las alteraciones microcirculatorias incluyen la respuesta alterada a la estimulación local y la obstrucción de lúmenes de la microcirculación por microtrombos. La expresión generalizada del factor tisular, deposición de fibrina y anticoagulante alterado puede provocar coagulación intravascular diseminada: un síndrome asociado con disfunción orgánica aumentada, sangrado (debido al consumo de plaquetas y factores de coagulación) y mortalidad.¹¹

Los cambios endoteliales en la sepsis severa se asocian con función de barrera alterada en otros órganos. Los capilares pulmonares más permeables resultan en la acumulación de fluido de edema rico en proteínas en los espacios intersticiales del pulmón, y en presencia de disfunción de la barrera epitelial alveolar inducida por sepsis, el fluido de edema intersticial inunda los alvéolos. Estos cambios dan como resultado un desajuste de la ventilación por perfusión, hipoxemia arterial y función pulmonar reducida, ocasionando el síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA).¹¹ Este último hecho cobra particular relevancia en la infección por SARS-CoV-2, pues se ha observado que al tener afinidad por los receptores de ACE-

2 (receptores de la angiotensina 2), favorece la permeabilidad de la barrera alveolo-capilar, que puede explicar la hipoxemia resistente al tratamiento, incluso con ventilación invasiva en pacientes con dificultad respiratoria severa.

En el intestino también ocurren alteraciones del epitelio, que inicia por volverse más permeable al comienzo de la hipercitocinemia; este aumento de la permeabilidad inicia, a su vez, un círculo vicioso de translocación bacteriana, provocando daño intestinal por el contenido luminal, dentro del que se incluyen las enzimas pancreáticas que generan autodigestión, empeorando la inflamación sistémica que puede perpetuar el síndrome de disfunción orgánica múltiple.¹¹

Border y sus colaboradores proponen que el síndrome de disfunción orgánica múltiple puede originarse por tres hipótesis: la primera en relación con la activación de mediadores inflamatorios provenientes de diversos tipos de células (neutrófilos, macrófagos, linfocitos y células endoteliales), que al ser activadas por ciertos estímulos, como la endotoxina de las bacterias Gram negativas u otros productos bacterianos, liberan mediadores químicos; entre estos se han identificado: factor de necrosis tumoral (quizá el más importante), diversos subtipos de interleucinas (IL-1, IL-4, IL-6), el factor activador plaquetario, productos derivados de la activación de la vía de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa, etc., que en forma de una respuesta amplificadas generan la activación y el reclutamiento de otras células, originando una respuesta del proceso de la inflamación, que se convierte en una situación totalmente descontrolada y cuya consecuencia final establece que en lugar de funcionar como mecanismo protector, se transforma en mecanismo de lesión orgánica, que constituye la base de la disfunción orgánica. Como parte de la activación del proceso inflamatorio y la formación de mediadores, la mayor parte de los mediadores generan efectos deletéreos en la microcirculación.

La segunda teoría del síndrome de disfunción orgánica múltiple incluye las alteraciones en la microcirculación, con la producción de isquemia tisular como el mecanismo más importante para provocar la disfunción orgánica; y finalmente la tercera hipótesis, que establece la disfunción intestinal con

la pérdida de la mucosa intestinal, que permite o facilita la entrada de bacterias o sus productos a la circulación (a través de mecanismos de translocación bacteriana), encargados de la activación de los diferentes tipos de células productoras de los mediadores inflamatorios.

Baue ha definido como particularmente letales a las combinaciones de estas disfunciones, sobre todo en pacientes sometidos a cirugía: la insuficiencia respiratoria asociada con insuficiencia renal, donde la sobrecarga de volumen afecta a los pulmones y la eliminación por vía renal no se realiza, o se realiza de forma ineficiente; la asociación entre insuficiencia respiratoria y metabólica-nutricional, que forman un círculo vicioso en donde la segunda impide la corrección de la primera; y por último, la combinación entre insuficiencia respiratoria, peritonitis e insuficiencia cardíaca, cuya secuencia de eventos mencionados con anterioridad sigue su curso irremediablemente, aún con la aplicación de las medidas correctivas efectuadas. Anatomopatológicamente los hallazgos en estos pacientes incluyen: edema pulmonar con zonas de neumonía en focos múltiples, datos evidentes del pulmón “de choque”, necrosis centro-lobulillar hepática, trombos en glomérulos renales o necrosis tubular aguda, ulceraciones gástricas o gastritis hemorrágica, infarto o congestión esplénica, edema cerebral y lisis de glándulas suprarrenales, y sepsis. **Figura 1**

Los mecanismos moleculares implicados en el daño orgánico son multifactoriales y aún no son bien conocidos. En algunas circunstancias la disfunción orgánica se atribuye a la hipoxia tisular, por el deterioro hemodinámico, con subsiguiente disminución de la perfusión e isquemia tisular. El estrés hipóxico ocurre en múltiples enfermedades agudas o crónicas. La hipoxia tisular aparece en múltiples patologías. Todas las células requieren O_2 para mantener un metabolismo aerobio que les permita el adecuado funcionamiento.

En condiciones fisiológicas, la presión arterial de oxígeno (PaO_2) se ha determinado en 90 mmHg. La PaO_2 celular necesaria para realizar de manera fisiológica la fosforilación oxidativa (metabolismo aerobio) es de 1 a 3 mmHg. El metabolismo anaerobio produce sólo una octava parte de la energía y

es menos eficaz que el metabolismo aerobio. La disponibilidad de oxígeno limitada genera el deterioro en la respiración mitocondrial. Las mitocondrias son la principal fuente de fosfatos de alta energía (ATP) en las células sanas. Los estudios en mitocondrias aisladas han mostrado que el principal efecto por la disminución en la disponibilidad de O_2 durante la respiración mitocondrial, es la inhibición de la cadena respiratoria, con los efectos indeseables subsiguientes.

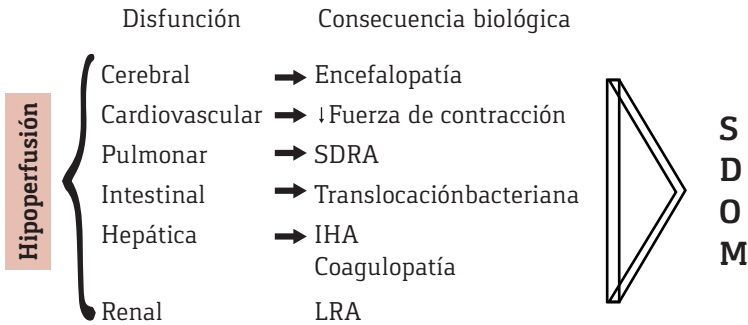


Figura 1. Cuando predomina el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) sin alguna modulación adecuada de la respuesta antiinflamatoria, se produce gran lesión endotelial por los diversos mediadores de la inflamación, resultando en microtrombosis e isquemia de las regiones distales, haciendo disfuncionar los diversos órganos (SDRA: Síndrome de Disfunción Respiratoria del Agudo; IHA: Insuficiencia Hepática Aguda); LRA: Lesión Renal Aguda; SDOM: Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple).

En cuanto al síndrome de disfunción orgánica múltiple por sepsis, el organismo muestra una respuesta temprana y otra tardía. La temprana es una consecuencia vital de adaptación constituida por un estado hiperdinámico, donde se incrementa el consumo de O_2 (VO_2) y existe capacidad aumentada para su extracción y utilización por parte de las células. Conforme la sepsis avanza y el paciente crítico se deteriora, el transporte de O_2 se modifica y altera el metabolismo celular, y tanto en la llamada fase hiperdinámica como en la más avanzada (hipodinámica), la oxigenación no cumple su ciclo normal por anomalías que ocurren en la distribución del flujo sanguíneo

a diferentes órganos específicos y en la microcirculación atribuibles a la sepsis. Desafortunadamente, al mismo tiempo se producen otras alteraciones que propician la inadecuada extracción de O_2 , debido a un aumento en el metabolismo oxidativo mitocondrial: la anaerobiosis, el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y el O_2 extramitocondrial; estos eventos resultarán en la disminución de la producción de moléculas de adenosintrifosfato (ATP) y la carga energética en varios tejidos durante el choque y la hipoxia.

Otros factores que alteran la disponibilidad y liberación de O_2 hacia los tejidos de pacientes con sepsis incluyen el síndrome de dificultad respiratoria agudo o el síndrome respiratorio agudo grave, que cursa con hipoxemia arterial, incluso deformación eritrocitaria, que representa una característica relativamente frecuente en las pacientes obstétricas críticamente enfermas, que cursan con síndrome de preeclampsia complicada con microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular (MATHI), que contribuye al deterioro del flujo sanguíneo microvascular.

Varios investigadores señalan trastornos del metabolismo energético celular en la sepsis; el mismo estaría en la base de la disfunción y muerte celular y, por tanto, sería responsable del síndrome de disfunción orgánica múltiple. El daño mitocondrial se correlaciona fuertemente con deterioro en el metabolismo del O_2 y, por ende, en la respiración mitocondrial de manera sistémica durante la fase aguda de la sepsis. El daño agudo a la mitocondria, el primer consumidor de O_2 y la principal fuente de energía de la célula, es una característica común del daño orgánico sistémico en la sepsis, específicamente la mitocondria sufre edema potencialmente irreversible y deficiente actividad respiratoria.

Existe fuerte correlación entre el daño ultraestructural mitocondrial y los cambios en el metabolismo de O_2 en el conducto gastrointestinal durante la endotoxemia. El edema mitocondrial es una característica normal de la respiración en la mitocondria, causado por el movimiento de solutos a través de la membrana interna durante la fosforilación oxidativa; además, acoplado con la respiración, es de baja amplitud, reversible y

asociado con adecuada función mitocondrial. Por el contrario, en condiciones patológicas, la mitocondria sufre edema en respuesta a la apertura de poros localizados en su membrana interna, alteración referida como: permeabilidad transitoria mitocondrial (PTM). Los cambios inducidos por PTM disminuyen el gradiente electroquímico con subsiguiente disminución de la producción de ATP, lo que permite el movimiento de solutos en el interior y favorece el edema de alta amplitud mitocondrial y daño irreversible de la membrana. El edema de alta amplitud, el daño a la membrana y la deficiente función respiratoria son características del daño mitocondrial durante la sepsis.

Disfunciones orgánicas mortales

Disfunción respiratoria^{12,13}

La disfunción respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA) se ha reconocido a lo largo de tres décadas como una alteración con alta mortalidad, aun con los avances logrados en su tratamiento. La etiología es multifactorial y en ocasiones pasan inadvertidas. Existe incremento del agua pulmonar total y disminución de la capacidad residual funcional, que se manifiesta por hipoxemia progresiva no corregida por los incrementos secuenciales de la fracción inspirada de O₂ (FiO₂), así como por alteraciones radiológicas características.

Desde la definición del SDRA, realizada por Ashbaugh y colaboradores en 1967, varias modificaciones fueron propuestas hasta 1994, donde la Conferencia del Consenso Americano-Europeo propuso una nueva definición que perduró casi dos décadas y fue operativa para la investigación y de utilidad para los clínicos; sin embargo, en 2011, en Berlín se desarrolló una nueva definición del SDRA, que incluyó varias modificaciones del concepto. La primera y más importante es que el síndrome de dificultad respiratoria aguda se estratifica en tres niveles: leve, moderado y grave, según el grado de hipoxemia. De tal modo que la relación PaO₂/FiO₂ de 201-300 mmHg se considera leve, en cambio un paciente con PaO₂/FiO₂ ≤200 mmHg se clasifica con SDRA moderado y la PaO₂/FiO₂ de ≤100 mmHg supone un SDRA grave. La presión positiva al final de la espiración (PEEP) puede afectar notablemente la

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; por tanto, el nivel mínimo de PEEP (5 cmH_2O) en cualquier grado se incluyó en la definición de SDRA. En segundo lugar, los tres criterios obligatorios para cualquier tipo de gravedad del SDRA fueron mejor definidos:

1. El tiempo de inicio debe ser agudo y estar dentro de 1 semana de conocer el daño, o identificar síntomas respiratorios nuevos o que empeoran.
2. Imagen torácica: evidencia de opacidad bilateral en consonancia con edema pulmonar en la radiografía de tórax.
3. Origen del edema. Los pacientes pueden calificar como SDRA, siempre que tengan insuficiencia respiratoria, que no está completamente explicada por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. No obstante, si no existe ningún factor de riesgo de SDRA evidente, se requiere algún tipo de evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para descartar la posibilidad de edema hidrostático.

Los autores también evaluaron y validaron la nueva definición de Berlín en una cohorte retrospectiva de 4188 pacientes con SDRA, que fue comparada con la antigua definición. Encontraron que al usar la nueva definición de Berlín, los estratos de SDRA leve, moderado y severo se asociaron con incremento de la mortalidad (27, 32, y 45%, respectivamente; $p < .001$) y duración promedio de la ventilación mecánica en los sobrevivientes (5, 7 y 9 días, respectivamente; $p < .001$). Comparado con la definición de la Conferencia del Consenso Americano-Europeo, la nueva definición de Berlín tuvo un aumento del poder predictivo de mortalidad en SDRA, pero aún sigue siendo bajo, con un área bajo la curva de tan sólo 0.577 *versus* 0.536 de la antigua definición.

No debemos olvidar que la paciente obstétrica tiene características peculiares que pueden agravar la fisiopatología del SARS-CoV2, todas estas asociadas con modificaciones respiratorias que manifiesta, sobre todo a partir de las 20 semanas de gestación, que implican un incremento de la presión

intra-abdominal y subsiguiente elevación diafragmática que resulta en peor adaptación a las demandas de oxígeno. El embarazo incrementa el consumo de oxígeno de 15-20%. La mitad de este incremento se asocia con los requerimientos de la unidad feto-placentaria, la mitad restante es secundaria al aumento del metabolismo de los órganos maternos (corazón, pulmones y riñones). El incremento del gasto cardíaco y de la ventilación por minuto explican que el consumo de oxígeno se incrementa a pesar de no haber cambios significativos en la presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2) y un decremento en la diferencia arterio-venosa de O_2 (Da-vO_2), debido al aumento en el suministro de O_2 .⁸

Es importante resaltar que existen diferencias entre la enfermedad pulmonar ocasionada por otras causas y la generada por SARS-CoV-2. Entre estas destaca el momento de inicio del síndrome, que de acuerdo con el criterio de SDRA del consenso de Berlín, definió que para que un paciente sea diagnosticado con SDRA, el inicio debe ser dentro de 1 semana de las manifestaciones clínicas conocidas, o síntomas respiratorios nuevos o que empeoran; en cambio, en la mayor parte de los reportes de SARS-CoV-2 se informa una media de aparición del cuadro clínico de 9 días, con rango de 8 a 15 días. Destaca como punto discrepante de suma relevancia en SARS-CoV-2 del SDRA de otra etiología, el de distensibilidad pulmonar, pues podría ser relativamente normal en algunos pacientes con SDRA relacionados con SARS-CoV-2 que cumplieron con los criterios de SDRA de Berlín, que era inconsistente con el SDRA causado por otros factores; incluso la distensibilidad pulmonar fue relativamente alta en algunos pacientes con SDRA relacionados con SARS-CoV-2, lo que fue inconsistente con la gravedad de la hipoxemia. En este mismo punto sobresale la estadificación de la gravedad basada en el índice de oxigenación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, que de acuerdo con la definición de Berlín, el SDRA se divide en tres etapas. Una variante que puede utilizarse cuando no se cuenta con gasómetro es el índice de saturación de oxígeno (saturación de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno [$\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$]).¹⁴ **Cuadro 1**

Cuadro 1. Estimación de casos con SIRS

Estadio clínico	Porcentaje
Sin SIRS	3%
SIRS (Dos signos)	7%
SIRS (Tres signos)	10%
SIRS (Cuatro signos)	17%
Sepsis	16%
Sepsis Severa	20%
Choque séptico	46%

Se observa el incremento dramático de la mortalidad cuando se manifiesta el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), que es directamente proporcional a los signos para establecer el diagnóstico, y con mayor incremento en caso de sepsis, sepsis severa o choque séptico. Basado en las estadísticas obtenidas por Balk R. Y Casey L. Sepsis and Septic Shock en *Critical Care Clínicas* 2000; 16:179-92

Lesión renal^{6,17}

La lesión renal aguda (previamente referida como insuficiencia renal aguda) es otra alteración común. Es un síndrome caracterizado por disminución abrupta (horas a días) de la filtración glomerular, que resulta en la incapacidad del riñón para excretar productos nitrogenados y mantener la homeostasis de líquidos y electrolitos. El principal factor lo constituyen la falta de perfusión adecuada y el consumo de antibióticos y productos nefrotóxicos. Uchino y su grupo reportaron una prevalencia de lesión renal aguda en las unidades de cuidados intensivos de 6% (30,000 pacientes), y mortalidad posterior al egreso mayor de 60% en los pacientes. De los sobrevivientes, 13% requirió terapia de soporte renal en algún momento de su vida. En otro estudio, Coca y sus colaboradores encontraron que cuando se elevaron las cifras de creatinina sérica de 0.3-0.4 mg/dL durante un episodio de lesión renal aguda se duplicaba mortalidad y cuando aumentaba de 0.5-0.9 mg/dL, la mortalidad se incrementaba 3-5 veces. Hudson y sus coautores demostraron que, independientemente de la causa, el daño progresivo a las nefronas conduce a cambios funcionales y estructurales en el riñón. Inicialmente el paciente puede

tener hiperfiltración e hipertrofia, pero si el daño fisiológico persiste, evolucionará a oliguria o anuria.

La creatinina sérica se ha utilizado como marcador de lesión renal aguda, por su facilidad de medición y bajo costo; no obstante, tiene varios inconvenientes. En la actualidad se estudian otros marcadores nuevos y al parecer más sensibles: cistatina C (sérica) como marcador de filtración glomerular, lipocalina (sérica [NGAL] *neutrophil gelatinated-associated lipocalin*) como marcador de inflamación tubular renal, al igual que la interleucina 18 (urinaria); la molécula de daño renal 1 (urinaria [KIM 1; *kidney injury molecule 1*]) como marcador de lesión de túbulo proximal, principalmente en etiología isquémica, y la β 2-microglobulina (urinaria) como marcador de filtrado glomerular.

En cuanto a su clasificación, en el año 2005, el *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) propuso la escala de lesión renal aguda AKI (*Acute Kidney Injury*). Esta escala ubica a los pacientes en tres grados:

- a) AKI I: incremento de creatinina sérica igual o mayor de 0.3 mg/dL, o aumento porcentual de 150-200% (1.5 veces la concentración basal), o uresis de 0.5 mL/kg/h por 6 horas.
- b) AKI II: elevación porcentual de creatinina sérica igual o mayor de 200-300% (2-3 veces la concentración basal) o uresis de 0.5 mL/kg/h por 12 horas.
- c) AKI III: aumento de creatinina sérica de 300% (mayor de 3 veces de su concentración basal) o un valor absoluto igual o mayor de 4.0 mg/dL, con incremento absoluto igual o mayor de 0.5 mg/dL o que el paciente requiera terapia de soporte renal o uresis menor de 0.3 mL/kg/h por 24 horas, o anuria por 12 horas.

La lesión renal aguda puede originarse por tres causas: 1) pre-renal (disminución del volumen intravascular, vasoconstricción renal, fármacos que alteran la autorregulación renal, disminución del gasto cardiaco); 2) renal o intrínseca (princi-

palmente necrosis tubular aguda y nefritis intersticial aguda); 3) pos-renal (obstructiva). Las medidas preventivas incluyen, fundamentalmente, la determinación precoz de pruebas diagnósticas que corroboran el establecimiento de la lesión renal aguda de manera oportuna.

Las medidas terapéuticas incluyen el control hemodinámico para revertir la hipoperfusión renal, tratamiento de las infecciones, control de los trastornos hemorrágicos y aporte nutricional, de este último no existe evidencia actual del beneficio de la nutrición enteral *versus* parenteral; el entorno clínico crítico de cada paciente determinará cuál debe emplearse; debe minimizarse el catabolismo (toxinas urémicas), el uso de esteroides no está justificado. Suma importancia tiene el hecho de racionalizar los fármacos en nefrotóxicos, por lo que es recomendable mantener los que son estrictamente necesarios para el paciente, y deberán ajustarse de acuerdo con el índice de filtrado glomerular. Anteriormente se recomendaban diuréticos de manera rutinaria; no obstante, el estudio de Mehta y sus colaboradores señaló que estos fármacos en pacientes críticamente enfermos con lesión renal aguda se asocia con mayor riesgo de muerte y disfunción renal. En otro estudio, Uchino y su grupo informaron que los diuréticos no disminuyeron la mortalidad, incluso no encontraron ningún efecto positivo ni significativo en la recuperación de la función renal, ni disminución de la terapia de soporte renal.

Es necesario esperar nuevos estudios, que puedan concluir si los diuréticos debe contraindicarse como terapia rutinaria en pacientes con lesión renal aguda. Es importante protocolizar de manera temprana a los pacientes que requieran terapia de soporte renal, ya sea mediante diálisis peritoneal o las variantes de hemodiálisis (medidas terapéuticas), que con evidencias clínicas parecen ofrecer mejores resultados en la recuperación de la función renal y tener repercusión positiva en la disminución de la mortalidad.

Disfunción cardiovascular¹²

La disfunción hemodinámica es otro de los componentes frecuentes del síndrome de disfunción orgánica múltiple, suele

manifestarse con mayor severidad en pacientes con cardiopatía previa, insuficiencia respiratoria, sepsis y traumatismo. Frecuentemente es insidiosa y se manifiesta por bajo gasto cardíaco, con subsiguiente hipoperfusión tisular, y puede agravarse en caso de ventilación mecánica invasiva con presión positiva al final de la espiración (efecto sobre la precarga) y consumo de medicamentos vasoactivos (efecto sobre la poscarga). Las alteraciones cardiovasculares en pacientes con sepsis incluyen: disminución del tono vascular y deterioro en la contractilidad miocárdica, incluso se originan por la liberación y acción de mediadores de la cascada de la sepsis. Entre los mediadores implicados se encuentra el factor de necrosis tumoral y la IL-1, además de mediadores secundarios como: óxido nítrico y radicales libres de oxígeno.

La reducción del tono vascular y la disminución miocárdica se han relacionado con la gravedad de la sepsis; durante ésta, el metabolismo del O_2 celular se altera por tres grandes cambios: en primer lugar, debido al aumento de la demanda de O_2 , por el incremento del metabolismo celular; segundo, por el deterioro de la extracción de O_2 secundario a las alteraciones microvasculares periféricas; y tercero, reducción del transporte de O_2 , que resulta de la depresión miocárdica. Los tres factores se combinan para crear un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno.

En condiciones fisiológicas, la disponibilidad de O_2 se reduce en forma correspondiente con la caída del gasto cardíaco, así el consumo de O_2 es mantenido por aumentos compensatorios en la extracción de O_2 ; por tanto, ambos parámetros permanecen independientes. En condiciones patológicas, cuando la disponibilidad de O_2 disminuye aún más, se alcanza un punto crítico en el que la extracción de O_2 ya no puede compensar la caída de la disponibilidad de O_2 , lo que supone un incremento en las concentraciones de lactato en sangre.

El estudio de Jansen y sus colaboradores evaluó la relación entre la concentración de lactato en sangre y la escala de insuficiencia orgánica secuencial (SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)) durante la estancia de pacientes críticamente enfermos en la unidad de cuidados intensivos. Tomando en

cuenta que la medición de lactato en sangre puede actuar como un marcador en tiempo real para la gravedad de la insuficiencia orgánica, y que el cálculo de la puntuación SOFA toma 24 horas, puede guiar la terapéutica mediante la adaptación de reanimación para las mediciones seriadas de lactato, que podrían impedir la insuficiencia orgánica y, finalmente, mejorar el resultado clínico. Puesto que la escala SOFA comprende las puntuaciones de seis sistemas de órganos diferentes, también es posible evaluar la asociación de lactato con sistemas orgánicos separados. Los autores encontraron que la concentración de lactato en sangre se relaciona fuertemente con las puntuaciones del SOFA. Esta relación fue más estrecha durante la fase temprana de la estancia en la unidad de cuidados intensivos. Los resultados confirman que la hiperlactatemia (lactato en sangre mayor de 2.0 mmol/L) puede considerarse una señal de advertencia para la insuficiencia orgánica.

Disfunción hepática y hematológica

La insuficiencia hepática aguda es una encefalopatía hepática y coagulopatía en un paciente sin antecedentes de hepatopatía, con encefalopatía en las primeras 26 semanas de aparecer la ictericia. La aparición temprana de encefalopatía posterior a la ictericia es de mejor pronóstico. Las anormalidades de la función hepática ocurren en un alto porcentaje de pacientes con insuficiencia orgánica y ocurren en 75% de los pacientes con sepsis, que además padecen síndrome de dificultad respiratoria agudo y lesión renal aguda simultánea. Tiene varios agentes fisiopatológicos: hipoperfusión por choque (hipoxia) y el efecto directo de la sepsis en los hepatocitos, disfunción del sistema reticuloendotelial, sobrecarga de bilirrubina, etc., que producen alteraciones enzimáticas y del transporte de la bilis, originando ictericia y elevación moderada de transaminasas y otras enzimas, disfunción en la síntesis de proteínas del “estado agudo” (albúmina y factores hepáticos de coagulación), lo que explica la hipoalbuminemia, predisposición al síndrome de fuga capilar y diátesis hemorrágica, además de factores agregados como: coagulopatía dilucional por multitransfusión y los efectos propios de la infección o el choque que favorecen la coagulación intravascular diseminada, situaciones que muchas veces son los estadios terminales del paciente.

Como consecuencia de las alteraciones moleculares desencadenadas por la respuesta inflamatoria y el síndrome de disfunción orgánica múltiple, en algunas zonas la inflamación puede estar inhibida y la homeostasis restaurada; en otros sitios, la destrucción endotelial puede continuar ocasionando insuficiencia orgánica. Cuando ocurre suficiente daño endotelial, las bacterias penetran a la corriente sanguínea, por ejemplo, en el conducto gastrointestinal; la migración bacteriana puede favorecer la liberación de mediadores adicionales que llegarán a la glándula hepática a través de la vena porta y afectarán el sistema retículo-endotelial. Los pacientes sépticos con síndrome de disfunción orgánica múltiple expresan un verdadero “autocanibalismo” del músculo esquelético, del que se utilizan en forma exagerada aminoácidos, sobre todo los de cadena ramificada, se consumen en cantidades variables, lo que condiciona alteraciones en sus concentraciones séricas, principalmente de leucina e isoleucina. La inflamación genera catabolismo muscular y liberación de aminoácidos, que sobrecargan la síntesis proteica y la producción de lactato, con incremento en la gluconeogénesis y ureagénesis.

Esto compete en la utilización del ATP y de la energía intermedia, del aspartato y el glutamato, por lo que la alteración en el metabolismo de los carbohidratos son caracterizados por incremento en la gluconeogénesis refractaria a glucosa exógena, incremento en la producción de lactato a piruvato, hiperglucemia, reducción en la oxidación de glucosa, incremento en las concentraciones de insulina y glucagón, y elevación en la relación glucagón-insulina; proceso a su vez seguido de alteración del metabolismo de los lípidos, con cambios específicos en el perfil hepático de fosfolípidos y lípidos neutrales, para después disminuir la concentración de lípidos séricos, principalmente colesterol.

Puesto que existen trastornos en la circulación y función hepatocelular dependientes de O_2 , la concentración de transaminasas puede elevarse discretamente, pero usualmente sus valores no van más allá de dos a tres veces lo normal. Los pacientes con respuesta inflamatoria pueden manifestar síntomas de encefalopatía, sobre todo: agitación, irritabilidad, somnolencia, confusión, obnubilación, estupor y coma. La síntesis defectuo-

sa de proteínas hepáticas ocasiona formación insuficiente de factores de la coagulación y fibrinolíticos, lo que se expresa clínicamente en alteración en el tiempo de protrombina y parcial de tromboplastina. Esta disminución en proteínas específicas, o alteradas en su estructura química, puede combinarse con deficiencia de la antitrombina III, y podría inducir el cuadro de coagulación intravascular diseminada.

Disfunción neurológica

Knaus propone como disfunción neurológica la coexistencia de alteraciones en el estado mental o encefalopatía, coma progresivo o calificación en la escala de Glasgow igual o menor de 6 puntos en ausencia de sedación. El concepto de encefalopatía es confuso, pues se basa en variables clínicas (alteraciones del ciclo circadiano, agitación, desorientación, etc.), electrofisiológicas (electroencefalograma, índice biespectral, potenciales evocados) o, más recientemente, criterios bioquímicos (enolasa neuronal específica, proteína S-100b), cada una de estas definiciones con sus propias limitaciones. Por ejemplo, los criterios clínicos son de importancia limitada en los pacientes sedados, las pruebas electrofisiológicas no pueden efectuarse de forma rutinaria, y la utilidad de los marcadores bioquímicos queda por demostrarse. La relación entre el estado neurológico, la actividad electrofisiológica y la concentración de marcadores bioquímicos rara vez han sido adecuadamente evaluados.

Desde el punto de vista clínico, el término de encefalopatía puede sustituirse por el de delirio, pues se caracteriza por cambios en el comportamiento, la cognición y la conciencia. Además, los intensivistas tienen a su disposición algunas escalas validadas para la evaluación del delirio; sin embargo, puede considerarse que esta terminología no se refiere a todo el conjunto alteraciones de la unidad de cuidados intensivos relacionadas con disfunción del sistema nervioso central, por ejemplo, los subtipos de delirio, en particular el hipoactivo, puede no detectarse por los instrumentos disponibles y a partir de un estudio a los pacientes en estado de coma. En general la encefalopatía es un fenómeno agudo, difuso y reversible; no obstante, la sepsis puede inducir lesiones cerebrales focales y se asocia con trastornos psicológicos y cognitivos.

Disfunción digestiva

Uno de los sitios más frecuentes que originan el sangrado anormal en los pacientes con síndrome de disfunción orgánica múltiple lo constituye el conducto digestivo superior, en especial estómago y duodeno, suele afectar a sujetos infectados con otras insuficiencias orgánicas, malnutrición y coagulopatía. La úlcera aguda puede originarse por múltiples factores, sobre todo hipoperfusión de la mucosa gástrica, acidez gástrica con pérdida de la barrera mucosa. Para prevenir esta alteración es importante solucionar los mecanismos fisiopatológicos generales alterados, como la hipoperfusión y el bajo gasto cardíaco, evitar la hipoxia severa o sostenida, controlar la acidosis y la infección mediante antimicrobianos y drenaje de los focos sépticos. La administración de antiácidos para elevar el pH de la mucosa gástrica por arriba de 6 ha demostrado, en estudios controlados, mejores resultados que los inhibidores de los receptores H₂ de la histamina. Otros investigadores han demostrado que el uso racional y precoz de métodos de apoyo nutricional por vía enteral disminuye la frecuencia de estas complicaciones.

Se describen algunos pacientes con colecistitis aguda acalculosa, que manifiestan cambios locales de la pared hasta la perforación, sobre todo asociados con procesos infecciosos graves, quemaduras o bacteriemia. Su fisiopatología es desconocida; sin embargo, se ha relacionado con transfusiones masivas, íleo prolongado, hiperalimentación intravenosa e insuficiencia hepática reactiva. Su tratamiento es quirúrgico, mediante colecistectomía.

DIAGNÓSTICO

La sepsis es una complicación con características clínicas del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), en reacción a un proceso infeccioso.¹² Recientemente, en el Tercer Consenso Internacional de Definiciones para Sepsis y Choque Séptico, el grupo de trabajo definió a la sepsis como una disfunción orgánica potencialmente mortal, debido a una respuesta desregulada del hospedero a la infección.¹⁸

El SRIS es una alteración frecuente en pacientes críticamente enfermos, puede aparecer por múltiples y variados factores, además de la sepsis, como: traumatismos, cirugías, pancreatitis, etc. Los signos clínicos y de laboratorio de inflamación sistémica incluyen cambios en la temperatura corporal, taquicardia o leucocitosis, que no son sensibles ni específicos para establecer el diagnóstico. La respuesta inflamatoria ocurre por un proceso lesivo de constante progresión, que de no limitarse culmina en síndrome de disfunción orgánica múltiple y muerte. El diagnóstico de SRIS se establece con dos o más de las siguientes manifestaciones clínicas (**Cuadro 1**):

- a) Temperatura corporal mayor de 38° o menor de 36°C*
- b) Frecuencia cardiaca mayor de 90 latidos por minuto*
- c) Taquipnea: frecuencia respiratoria mayor de 20 ciclos por minuto, o hiperventilación evidenciada por $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}^*$
- d) Alteración del recuento leucocitario $> 12.000 \text{ c/mm}^3$, $< 4.000 \text{ c/mm}^3$, o $> 10\%$ de bandas*

*Las manifestaciones deben representar una alteración aguda y no responder a causas conocidas; se recomienda el empleo concomitante de un score de severidad de enfermedad (SAPS [Simplified Acute Physiology Score], APACHE [Acute Physiology and Chronic Health Evaluation]), etc., con la intención de establecer adecuadamente la severidad y evitar la inclusión de pacientes con enfermedad no aguda. **Cuadro 2**

En ese mismo consenso se propuso una nueva puntuación clínica de referencia, denominada quickSOFA (qSOFA): frecuencia respiratoria de 22/min o mayor, alteración mental o

Cuadro 2. Puntaje según el grado de alteración del índice $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$ ¹⁵

$\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$	Afectación pulmonar	Puntaje
>300	Ninguna	0
201-300	Leve	1
142-220	Moderado	2
67-141	Severo	3
<67	Muy severo	4

Cuadro 3. Secuencia Rápida para la Evaluación de la Falla Orgánica modificada para obstetricia (omqSOFA)²¹

Parámetro	Puntos	
	0	1
Presión arterial sistólica	≥ 90 mmHg	<90 mmHg
Frecuencia respiratoria	< 25 ciclos/min	25 ciclos/min o más
Estado neurológico	Alerta	No alerta

Min, minuto; mmHg, milímetros de mercurio, Tomado de Aust N Z J Obstet Gynaecol 2017; 1–12.

presión sistólica de 100 mmHg o menos. Los autores concluyeron que en las salas de urgencia u hospitales generales, los pacientes adultos con sospecha de infección pueden identificarse rápidamente como más propensos a tener resultados pobres típicos de la sepsis, si tienen al menos 2 de los criterios mencionados para qSOFA.¹⁹

No obstante, en una publicación posterior, se observó que el paciente puede tener un qSOFA ≥ 2 sin infección, por ejemplo, en otras afecciones agudas como: hipovolemia, insuficiencia cardiaca grave o embolia pulmonar de gran tamaño. Esto demuestra que todavía queda trabajo por hacer para determinar la validez predictiva de qSOFA en estos pacientes. Por último, los pacientes infectados pueden tener un qSOFA ≥ 2 y no ser sépticos, debido al grado de hipotensión, taquicardia y/o alteración mental necesaria para cumplir con los criterios de qSOFA y que no es lo mismo para satisfacer los criterios de disfunción orgánica del SOFA, necesarios para establecer el diagnóstico de septicemia. Los criterios qSOFA son, por tanto, clínicamente valiosos pero imperfectos marcadores para el diagnóstico de sepsis. En una base de datos de más de 74, 000 pacientes, Seymour y sus colaboradores informaron que 75% de los pacientes con sospecha de infección, que tenían dos o más puntos qSOFA también tenían al menos dos puntos SOFA. Con estos hallazgos, los autores manifiestan que el qSOFA está destinado a ser utilizado para levantar la sospecha de sepsis y la pronta acción no es un sustituto de SRIS ni parte de la definición de sepsis.²⁰

De esta escala existe una modificación adaptada para la paciente obstétrica, denominada omq-SOFA (*obstetrically modified quick-Organ Failure Assessment Score* [Sistema de puntuación rápido modificado en obstetricia, para la evaluación rápida de la falla orgánica]), para establecer alguna insuficiencia orgánica y estado fetal, contemplando en casos determinados y en forma individual la posibilidad de finalizar la gestación, considerando que la neumonía viral se asocia con mayor riesgo de parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y morbilidad y mortalidad perinatal (**Cuadro 3**). El resultado de 2 o 3 puntos en el omqSOFA en una paciente obstétrica con sospecha de infección por SARS-CoV-2, obliga al médico tratante a realizar una valoración más detallada a través de la escala omSOFA, que ya requiere parámetros de laboratorio comparado con el omqSOFA, que es meramente clínico (**Cuadro 4**). La calificación de 2 puntos en el omSOFA la clasifica como una paciente con disfunción orgánica, que

Cuadro 4. Secuencia para la Evaluación de la Falla Orgánica modificada para obstetricia (omSOFA)²¹

Variable omSOFA	Puntos		
	0	1	2
Respiración: PaO ₂ /FiO ₂	≥400	300-400	<300
Plaquetas	≥150 000 mm ³	100,000-150,000 mm ³	<100,000 mm ³
Bilirrubinas (mg/dL)	≤1.17	1.17-1.87	>1.87
Presión arterial media (mmHg)	PAM ≥ 70	<70	Necesidad de uso de vasopresor para mantener PAM
Estado de consciencia	Alerta	Despierta al estímulo verbal	Despierta solo al estímulo físico o dolor
Creatinina sérica (mg/dL)	<0.9	1.0-1.36	>1.36

PaO₂ (Presión arterial de oxígeno); mg/dL (miligramos decilitro); PAM (presión arterial media); mmHg (milímetros de mercurio)

en este caso podría asociarse con SARS-CoV-2 y la categoriza como una paciente críticamente enferma, con alta posibilidad de mortalidad y requerimiento de tratamiento en la UCIO.²¹ Por supuesto, ante la sospecha de que este cuadro sea generado por SARS-CoV-2 se necesitarán muestras de la vía respiratoria para PT-PCR de SARS-CoV-2 o frotis de la vía respiratoria superior (nasofaringe y vía respiratoria inferior: esputo o lavado bronco-alveolar); de forma selectiva en los casos con tos productiva, la valoración de anticuerpos SARS-CoV-2 IgG se reservan para pacientes que han transcurrido 30 días de los síntomas o signos iniciales.

El choque séptico es un subconjunto de la sepsis, en el que las anomalías circulatorias, celulares y metabólicas subyacentes están asociadas con mayor riesgo de mortalidad que la sepsis sola. Los pacientes adultos con choque séptico pueden ser identificados usando los criterios clínicos de hipotensión y requieren terapia vasopresora para mantener una presión arterial media (PAM) de 65 mmHg o mayor, y tener una concentración de lactato sérico mayor de 2 mmol/L después de la restitución de fluidos adecuada.²²

También se define el choque séptico a la hipotensión persistente, que hace referencia a una presión arterial sistólica (PAS) menor de 90 mmHg o PAM menor de 60 mmHg, o disminución de la PAM mayor de 40 mmHg en un sujeto previamente hipertenso, a pesar de la adecuada reanimación con fluidos, asociada con anormalidades, provocada por la hipoperfusión y/o signos de disfunción orgánica. Los pacientes que requieren inotrópicos para mantener la presión arterial normal también deben considerarse en choque séptico.¹²

El choque séptico refractario es el que no responde a la reanimación hídrica ni a la administración de aminas vasoactivas. El síndrome de disfunción orgánica múltiple es el conjunto de síntomas y signos de patrón diverso, que se relacionan en su patogenia, están presentes por lo menos durante 24 a 48 horas y son causados por disfunción orgánica, en grado variable, de dos o más sistemas fisiológicos, con alteración en la homeostasis del organismo, y cuya recuperación requiere múltiples medidas de soporte avanzado.¹²

TRATAMIENTO

Una de las metas fundamentales en la sepsis es la reanimación y estabilización de la paciente obstétrica crítica. Se recomienda la terapia temprana, dirigida por metas en las directrices.^{12,23,24}

Los estudios que se enfocan a la evaluación de la reanimación han demostrado que guiar la reanimación hídrica en índices hemodinámicos o los valores de lactato para vigilar la perfusión, proporcionan mejores resultados en la supervivencia. Sigue en importancia la antibioticoterapia, que debe iniciarse empíricamente, ante la gravedad de la infección y la alta mortalidad, por ejemplo, si se trata de perforación de víscera hueca, deberán indicarse antibióticos que protejan contra Gram positivos, Gram negativos y anaerobios, mientras que si se trata de lesiones por quemaduras, sería de vital importancia la utilización de antibióticos contra estafilococo dorado y pseudomonas. En los estadios más avanzados de la sepsis debe vigilarse la coexistencia de agentes oportunistas como: hongos, *Cándida albicans* es la más frecuente.¹²

En el caso específico de sepsis inducida por SARS-CoV-2, no existe tratamiento antiviral específico, pero se cuenta con fármacos en fase de estudio o basados en el tratamiento en general del síndrome de dificultad respiratoria, que no tienen contraindicación durante el embarazo, como los inhibidores de proteasas lopinavir-ritonavir. Otra propuesta menciona un inhibidor de la ARN polimerasa, remdesivir, pero aún sin resultados concluyentes. El tratamiento se basará en la optimización del estado de salud de la madre y el feto con un estrecho seguimiento. En el Hospital Materno Perinatal del Estado de México Mónica Pretelini Sáenz se está estudiando la nitazoxanida, aún sin resultados concluyentes, además de la recomendación de dexametasona, como se indica a nivel mundial de acuerdo con los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud.

De manera general se pueden resumir las acciones a ejecutar con los siguientes puntos: 1) prevenir o corregir la hipoperfusión, ya sea solo con el aporte de volumen o vasopresores en caso de choque séptico, 2) evitar la sobrehidratación, manteniendo un volumen urinario adecuado, 3) impedir el

desequilibrio hidroelectrolítico, 4) evitar el microembolismo por multitransfusión (cuando esta última se requiera), 5) administrar agentes inotrópicos tempranamente en el paciente con síndrome de bajo gasto cardíaco, 6) instalar precozmente asistencia ventilatoria mecánica adecuada y mantenerla el tiempo que se requiera hasta corregir la insuficiencia respiratoria, usando parámetros ventilatorios bajos para protección pulmonar (algunas pacientes con ventilación prologada, es decir, más de 15 a 21 días, pueden requerir traqueostomía o ventilación en posición prono [Figuras 2 y 3]), 7) administrar antiácidos para controlar el pH gástrico, 8) indicar antibióticos de forma empírica orientados según la clínica y/o antecedentes del paciente, previa toma de antibióticos y drenar ampliamente los focos sépticos de cualquier localización, o uso de antivirales en caso que se sospeche como posible etiología; 9) proporcionar soporte nutricional temprano y adecuado en calorías y proteínas según la disfunción orgánica, y 10) vigilancia de la condición del feto (si se trata de una paciente obstétrica embarazada, debe efectuarse la correcta reanimación materna de manera expedita para evitar el sufrimiento y mantener el bienestar del feto).^{4,12}



Figura 2. Equipo quirúrgico de la Unidad de Cuidados Intensivos Obstétricos, preparado para realizar una traqueostomía en una paciente con diagnóstico de choque séptico con prueba positiva de PT-PCR para SARS-CoV-2 e intubación prolongada. (Propiedad del autor).



Figura 3. Paciente con ventilación en posición prono, que se indicó por hipoxemia persistente. **(Propiedad del autor).**

El concepto más importante del tratamiento de pacientes con sepsis o choque séptico, propuesto en las Guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis, se debe organizar en dos conjuntos de acciones: el inicial debe completarse en las primeras seis horas del inicio de la atención del paciente, y el segundo conjunto se llevará a cabo dentro de la UCI.

Fase de resucitación inicial^{4,11,22-24}

1. Se deben iniciar las acciones de resucitación en pacientes con sepsis severa o hipoperfusión tisular inducida por sepsis, manifestada por hipotensión o acidosis láctica (concentración de lactato mayor > 4 mmol/L) en cuanto se establezca el diagnóstico. Durante las primeras seis horas de resucitación, los objetivos del tratamiento serán mantener los siguientes parámetros:
 - Presión venosa central (PVC) en 8-12 y/o 12-15 mmHg con ventilación mecánica.

- Presión arterial media (TAM) ≥ 65 mmHg.
 - Gasto urinario ≥ 0.5 mL/kg/h.
 - Saturación venosa mixta de oxígeno $\geq 65\%$ o venosa central $\geq 70\%$.
2. Durante la resucitación deberán disminuir las cifras de lactato sérico como marcador de hipoperfusión tisular. Se deberá contar con un acceso venoso central para la medición de la presión venosa central (PVC) y la saturación venosa central de oxígeno. La monitorización de la PVC deberá guiar el aporte de líquidos administrado, y así evitar la sobrecarga de volumen. Realizar reanimación con líquidos durante la primera hora de tratamiento, con soluciones cristaloides, inicialmente un bolo de 30 mL/kg en carga o de 500-1,000 mL. Continuar con la administración de líquidos cristaloides de acuerdo con la monitorización de los signos vitales maternos, oximetría de pulso, monitoreo hemodinámico central y de la uresis. Serán de primera elección las soluciones cristaloides, no se recomienda el uso de coloides.

La administración de albumina se reservará en la resucitación inicial con líquidos, cuando los pacientes requieren cantidades considerables de cristaloides, y por este motivo se aumente el riesgo de complicaciones como: edema agudo pulmonar, entre otras. Cuando estas medidas fracasen, al no haber mejoría en las variables hemodinámicas y la paciente persiste con hipotensión (PAM menor de ≤ 65 mmHg), se deberá iniciar la terapia con vasopresores. Esta medida puede mejorar la perfusión tisular materna y, por ende, dar estabilidad al feto.

Cuando se decida el uso de vasopresores, se recomienda iniciar con noradrenalina. La vasopresina a dosis bajas no se recomienda como único vasopresor inicial en el tratamiento de la hipotensión inducida por sepsis; se deben reservar dosis de vasopresina superiores a 0.03-0.04 U/min para el tratamiento de rescate, cuando no se logre una PAM adecuada con otros agentes vasopresores. La dopamina como agente vasopresor alternativo a la noradrenalina es una opción, sólo en pacientes

seleccionados (pacientes con bajo riesgo de taquiarritmias, o bien que cursan con bradicardia absoluta o relativa), este fármaco no está recomendado, aún en dosis bajas, para protección renal.

En cuanto a los inotrópicos, como la dobutamina a dosis de hasta 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ pueden administrarse o adicionarse al vasopresor en caso de: *a*) disfunción del miocardio, por elevación de las presiones de llenado cardiaco y baja salida de eyección cardiaca y *b*) signos de hipoperfusión a pesar de alcanzar un volumen intravascular adecuado y PAM perfusoria. No se recomienda la dobutamina como estrategia para incrementar el gasto cardiaco.

Como ya se comentó, deben obtenerse cultivos antes de la terapia antimicrobiana en 45 minutos. El volumen de extracción de sangre debe ser < 10 mL. Las infecciones en pacientes obstétricas tienden a ser polimicrobianas, y muchos de estos microorganismos son parte de la flora vaginal normal. Los microorganismos más frecuentes incluyen: *Streptococcus* grupos A, B y G, *Escherichia coli*, *Proteus* sp, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* y bacterias anaerobias como: *Bacteroides fragilis* y *Peptostreptococcus* sp.

Cualquier antibiótico elegido debe proveer cobertura de amplio espectro de bacterias gram positivas, gram negativas y anaerobios. El antibiótico indicado puede cambiarse una vez que se cuente con los resultados de cultivos y del antibiograma. El inicio de la administración del esquema de antibióticos deberá instalarse en la primera hora. Se debe llevar a cabo un esquema de desescalamiento de la terapia antibiótica tan pronto se conozca el perfil de susceptibilidad. Si los dispositivos (accesos venosos intravasculares) son la posible causa de la sepsis severa o choque séptico, deberán removerse lo más pronto posible y establecer otro acceso vascular. Algunas veces, las infecciones provocarán complicaciones como: dehiscencia o eventración quirúrgica. **Figura 4**



Figura 4. Paciente con eventración quirúrgica, con diagnóstico en puerperio tardío complicado con sepsis abdominal. Debido a la retracción de la aponeurosis, no era ideal para cierre de pared, porque podría generar hipertensión intraabdominal. Se consideró apta para colocación de malla. (Propiedad del autor).

Fase de mantenimiento^{4,11,22-24}

Las estrategias de la fase de mantenimiento son el control de la glucemia, la evaluación de la administración de corticosteroides, transfusión de paquete globular, reevaluación de los cultivos y del estado clínico para ajustar o reducir la terapia con antibióticos, la profilaxis tromboembólica, y el ajuste de los parámetros del ventilador en pacientes intubados.

La insulina debe indicarse cuando dos mediciones consecutivas de la glucemia son superiores a 180 mg/dL. La terapia con insulina debe iniciarse con el objetivo de mantener la glucemia en un valor inferior a 180 mg/dL. El control intenso de la glucosa, buscando mantener valores similares a los fisiológicos, no aporta beneficios, incluso puede aumentar la mortalidad o incrementar el riesgo de episodios de hipoglucemia. Inicialmente, los pacientes deben someterse a una evaluación de glucemia cada cuatro horas.

En cuanto a los corticosteroides en pacientes con sepsis, se reservará para quienes tienen choque séptico, que requieren vasopresores a pesar del reemplazo de líquidos intravasculares. En caso de decidirse su utilización, se recomienda hidrocortisona en dosis fisiológicas (200 mg/día) durante siete días en infusión continua. Las transfusiones sanguíneas se realizarán cuando la hemoglobina sea menor de 7 g/dL, con la meta de mantener los valores de hemoglobina entre 7 y 9 g/dL. Se recomienda la transfusión de un paquete globular para mantener el hematocrito > 30%, o si la saturación venosa central es menor al 70%.

El plasma fresco congelado no debe ser utilizado para coagulopatías en la ausencia de sangrado o planeación de procedimientos invasivos. No se recomienda el uso de antitrombina para pacientes con choque séptico. El uso de plaquetas se recomienda como administración profiláctica, cuando las cuentas son menores de 10,000/mm³ en ausencia de sangrado aparente. Se sugiere la administración profiláctica cuando la cuenta es menor de 20,000/mm³ si el paciente tiene riesgo significativo de sangrado. En pacientes con cuentas plaquetarias mayores de 50,000/mm³ se recomienda transfusión de plasma fresco congelado, si se planea realizar algún procedimiento quirúrgico o procedimiento invasivo.

En cuanto a ventilación mecánica en sepsis con síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA), se recomienda utilizar volumen corriente de 4 a 6 mL/kg peso corporal predicho, sobre todo cuando el SDRA fue inducido por sepsis. Las presiones mesetas o presión *plateau* deben tener un límite superior en un pulmón inflado pasivamente de ≤ 30 cm H₂O. También

será prudente que la presión positiva al final de la espiración (PEEP) se utilice para evitar el colapso alveolar.

Se sugiere que las terapias continuas de reemplazo renal (TRRC) Prisma y hemodiálisis intermitente son equivalentes en pacientes con sepsis e insuficiencia renal aguda, porque sus tasas de supervivencia a corto plazo son similares. Las terapias de reemplazo renal continuo pueden facilitar el balance de líquidos en pacientes sépticos con inestabilidad hemodinámica. El bicarbonato no está recomendado con el propósito de apoyo hemodinámico o de reducción en los requerimientos de vasopresores en pacientes con hipoperfusión inducida por acidosis láctica con $\text{pH} > 7.15$.

El monitoreo fetal y el tocodinámico se indican dependiendo de la edad gestacional. La taquicardia fetal suele aparecer como respuesta al episodio febril materno. La reducción de la temperatura corporal de la madre con paracetamol o medios físicos reducirá la necesidad del feto de dispersar el calor a través de la circulación de la placenta, lo que reduce la frecuencia cardíaca fetal basal, mejorando así el estado metabólico fetal.

La variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal puede ser mínima o ausente, a menudo con desaceleraciones. El monitoreo tocodinámico puede revelar taquisistolia como resultado de la irritación del miometrio por miometritis infecciosa. Las pacientes con infección aguda durante el embarazo pueden tener contracciones uterinas, con o sin modificaciones cervicales debido a la liberación de endotoxinas, que pueden desencadenar la amenaza de aborto, aborto o parto pretérmino.

En general, la mayoría de las pacientes responderá a la hidratación y las contracciones se resolverán después del tratamiento. Sin embargo, en ocasiones puede haber un verdadero trabajo de parto prematuro con dilatación cervical, lo que requiere la indicación de tratamiento tocolítico, y en caso de estar indicado deberá retrasarse el nacimiento; en caso contrario, una vez estabilizada la madre, deberá resolverse el embarazo de acuerdo con la indicación obstétrica, materna o fetal.

Una preocupación con el tratamiento tocolítico en pacientes con sepsis es el aumento del riesgo de edema pulmonar, particularmente si se prescriben beta-agonistas. En algunos casos, como en embarazos con edad gestacional menor de 34 semanas, se recomienda el tratamiento tocolítico con sulfato de magnesio para dar tiempo a la administración de corticosteroides para la maduración pulmonar fetal. Las embarazadas complicadas con sepsis y/o choque séptico están en riesgo de rápido deterioro, tanto del estado materno como fetal, de manera secundaria al consumo de oxígeno y a una capacidad residual reducida del embarazo, por lo que lo ideal es que la cesárea se lleve a cabo en la sala de operaciones; sin embargo, debe preverse la posibilidad de que cuando el transporte del paciente no sea seguro o rápido, se necesite realizar la cesárea en la unidad de cuidados intensivos (UCI). En caso de paro cardiorrespiratorio, el parto por cesárea se realizará en el lugar de la reanimación cardiopulmonar, a través de una incisión en la línea media. La anestesia no es necesaria en este contexto.

Por último, han surgido recientes trabajos que cuestionan los resultados de las Guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis y los tratamientos dirigidos por metas. Dentro de estos trabajos, un metanálisis que valoró estos puntos informó que no hubo mejores resultados y además el uso de estas guías se asoció con mayores costos de hospitalización en una amplia gama de características del paciente y del hospital. Habrá que esperar nuevos trabajos que resuelvan este dilema.

REFERENCIAS

1. Briones-Garduño JC, et al. Estrategias para reducir la mortalidad materna hospitalaria en el Estado de México. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2009;23(1):16-24. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2009/ti091d.pdf>
2. Malvino E. Sepsis Severa y Shock Séptico en Obstetricia; *Obstetricia Crítica*. 2008:1-11. http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/anestesiologia/sepsis_severa_shock_obstetricia.pdf
3. Membreño MJP. Fisiopatología de la septicemia: un enfoque molecular; *Med Int Mex* 2008;24(4):304-12. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=19652>

4. Nares-Torices MA y cols. Manejo de sepsis y choque séptico en el embarazo. *Perinatol Reprod Hum* 2013; 27 (4): 248-261. <http://www.scielo.org.mx/pdf/prh/v27n4/v27n4a8.pdf>
5. Figueroa DR. Sepsis y choque séptico. En: Arredondo JL, Figueroa R. *Temas actuales en infectología*, 2ª ed. México: Intersistemas. 2007; 153-68.
6. Sánchez-Padrón, Sánchez Valdivia, Somoza, Pérez: *La Sepsis Grave en la Paciente Obstétrica Guías Clínicas Breves Guías Clínicas Breves*; Cuba; Flying Publisher: 2012. http://pdf.flyingpublisher.com/FPG_012_SepsisGrave_2012.pdf
7. Barton JR, Sibai BM. Sepsis Severa y Choque Séptico durante el Embarazo. *Obstet Gynecol* 2012;120:689-706.
8. Foley MR, Strong TH, Garite TJ. *Obstetric Intensive Care Manual* 3th ed. New York: McGraw-Hill, 2011; 111-116.
9. Cormack C. Diagnosis And Management Of Maternal Sepsis And Septic Shock; *ATOTW* 235:2011. <https://www.anaesthesiak.com/Documents/235%20Maternal%20Sepsis.pdf>
10. Seymour CW, et al. Marital Status and the Epidemiology and Outcomes of Sepsis; *CHEST* 2010; 137(6):1289-1296. doi: 10.1378/chest.09-2661
11. Gotts JE, et al. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ* 2016;353:i1585. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i1585>
12. Briones-Garduño JC, Díaz de León M; *Medicina Aguda*; 2014.
13. Rubenfeld GD. Acute Respiratory Distress Syndrome The Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307:E1-E8. <http://intensivo.sochipe.cl/subidos/catalogo3/ARDS%20definition.%20JAMA.%202012.pdf>
14. Li Xu, et al. Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS?: *Critical Care* (2020) 24:198. DOI: 10.1186/s13054-020-02911-9
15. Gómez A, et al. Utilidad de la relación Sao₂/Fio₂ en la evaluación del grado de compromiso pulmonar en pacientes críticos. *Rev Fac Med UN Col* 2002;1;1-7. <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/19837>
16. Hudson KB, et al. Renal Failure: Emergency Evaluation and Management. *Emerg Med Clin N Am* 2011; 29:569-585. DOI: 10.1016/j.emc.2011.04.005
17. Metha RL, et al. Acute Kidney Injury Network (AKIN). Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31. DOI: 10.1186/cc5713

18. Seymour CW, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762-774. doi:10.1001/jama.2016.0288
19. Singer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
20. Vincent JL, et al. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. *Critical Care* (2016) 20:210. DOI: 10.1186/s13054-016-1389-z
21. Bowyer L, et al. SOMANZ guidelines for the investigation and management sepsis in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017;1-12. <https://www.somanz.org/downloads/2017Sepsis-Guidelines.pdf>
22. Shankar-Hari M, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775-787. doi:10.1001/jama.2016.0289
23. Mouncey PR, et al. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *N Engl J Med* 2015;372:1301-11. DOI: 10.1056/NEJMoa1500896
24. Rowan KM, et al: Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock - A Patient-Level Meta-Analysis. *N Engl J Med* 2017;1-12. DOI: 10.1056/NEJMoa1701380



CIRUGÍA DE MÍNIMA INVASIÓN EN GINECOOBSTETRICIA (LAPARASCOPIA) Y SARS-CoV-2 (COVID-19)

GAMALIEL RODRÍGUEZ REYES, GISELA CUEVAS VELASCO

Cirugía laparoscópica

Durante la pandemia COVID-19 se han realizado muchos esfuerzos para limitar la cirugía electiva; sin embargo, existen procedimientos de urgencia que no pueden posponerse, como el embarazo ectópico roto, los quistes ováricos hemorrágicos o la torsión ovárica. Así, la laparoscopia es la vía de acceso quirúrgico que puede proporcionar mejores resultados para el paciente.¹

También debe considerarse a las mujeres con posible cáncer de origen ginecológico y tratar a quienes se han diagnosticado. La cirugía para el cáncer ginecológico debe continuar, a menos que opciones alternativas sean posibles hasta el final del brote.²

Evitar la cirugía laparoscópica durante la pandemia puede traer graves consecuencias, como estadías prolongadas en hospitales, utilización de camas, mayor probabilidad de cuidados intensivos, mayor riesgo de daño al paciente por complicaciones quirúrgicas y elevado riesgo de exposición a COVID-19 dentro de las estancias hospitalarias.¹

La anestesia general no está contraindicada en pacientes confirmados con COVID-19, pero el equipo quirúrgico debe minimizar la exposición al virus en el aire durante la intubación. Es importante evitar la liberación repentina de neumoperitoneo.³

La exposición al aerosol ocurre durante la liberación del CO₂, que es más probable durante la inserción o extracción de los puertos, introducción y extracción de instrumentos a través de ellos y extracción de piezas. El humo quirúrgico contiene partículas virales: VIH o VPH en pacientes infectados. Actualmente no hay datos de la coexistencia de COVID-19 en humo quirúrgico, pero esta es una posibilidad.² Parece que el aumento de la presión del neumoperitoneo se correlaciona con concentración de células encontradas.⁴

Todo el personal debe usar equipo de protección durante las cirugías que requieren anestesia general, ya sea por laparoscopia o laparotomía.³

Recomendaciones²:

- Cierre de los grifos de los puertos antes de insertarlos.
- Conexión de un filtro de CO₂ a uno de los puertos para evacuar el humo.
- Minimizar la introducción y extracción de instrumentos a través de los puertos.
- Para la recuperación de piezas: desinflar el abdomen con un dispositivo de succión.
- Al final del procedimiento cerrar el CO₂ y desinflar el abdomen con filtro de CO₂, antes de retirar los puertos.
- Minimizar el uso de ultrasonido y diatermia.

Se recomienda la detección de pacientes con infección por COVID-19 antes de cualquier tratamiento quirúrgico, aplazándolo hasta su recuperación completa, siempre y cuando no haya una situación de peligro inmediato para la vida.⁴

No existe diferencia en la creación de humo quirúrgico entre la laparoscopia y la laparotomía. Las únicas diferencias se refieren a la composición del aerosol, relacionada con la fuente de energía u órgano objetivo, y la difusión del aerosol.⁵

REFERENCIAS

1. Morris NE, et al. Understanding the “Scope” of the Problem: Why Laparoscopy is Considered Safe During the COVID-19 Pandemic. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27(4):789-791. doi: 10.1016/j.jmig.2020.04.002
2. Joint RCOG / BSGE Statement on gynaecological laparoscopic procedures and COVID-19. <https://www.bsge.org.uk/news/joint-rcog-bsge-statement-on-gynaecological-laparoscopic-procedures-and-covid-19/>
3. ESGE Recommendations on Gynaecological Laparoscopic Surgery during Covid-19 Outbreak. <https://esge.org/wp-content/uploads/2020/03/Covid19StatementESGE.pdf>
4. Angioni S. Laparoscopy in the coronavirus disease 2019 (COVID-19) era. *Gynecol Surg* 2020;17(1):3. doi: 10.1186/s10397-020-01070-7
5. Mintz Y, et al. The risk of COVID–19 transmission by laparoscopic smoke may be lower than for laparotomy: a narrative review. *Surg Endosc* 2020;34(7). DOI: 10.1007/s00464-020-07652-y



CÁNCER GINECOLÓGICO Y COVID-19

DENIS ACUÑA GONZÁLEZ,
JOSUÉ MORA PÉREZ,
NURI ALEXANDRA ORTIZ JIMÉNEZ,
KAREN ELIZABETH TOVAR ÁVILA

INTRODUCCIÓN

La pandemia de la enfermedad por coronavirus en 2019 (COVID-19) ha planteado el mayor desafío para los servicios de salud en todo el mundo en este siglo. Para el 2 de junio de 2020 había 6,194,533 casos de COVID-19 y 376,320 muertes debido a complicaciones asociadas.¹ Las pacientes oncológicas requieren las mejores opciones de tratamiento; sin embargo, tienen mayor riesgo de desenlaces mortales en caso de infección por COVID-19. La interrupción del tratamiento debido a la pandemia podría significar la progresión de la enfermedad y la muerte.² Los pacientes con cáncer muestran una tasa de mortalidad por COVID-19 de 5.6 a 7.6%.^{3,4} Existen factores de mal pronóstico como: edad mayor de 70 años, cáncer activo, tabaquismo.^{5,6}

A medida que se propaga la pandemia de COVID-19, varias sociedades científicas internacionales han publicado sus recomendaciones para la atención del cáncer ginecológico.^{7,8} En nuestro actuar en México en tiempos de COVID-19, estas son algunas de las consideraciones basadas en el punto de atención para el paciente. El miedo a la infección por SARS-CoV-2, mientras se acude al hospital, ha provocado que se cancelen citas, ameritando estrategias nuevas para la atención, como la consulta telefónica o por video.^{9,10}

CÁNCER DE MAMA

La atención del cáncer de mama es multidisciplinaria, con el objetivo de proporcionar el tratamiento de alto nivel en el me-

nor tiempo posible y de acuerdo con los indicadores de calidad establecidos. Con la contingencia de COVID-19 debe considerarse el riesgo-beneficio sobre un daño mínimo o máximo al retrasar el tratamiento, por lo que todas las opciones deben discutirse con el paciente.^{10,11}

Prioridades en pacientes con cáncer de mama

Prioridad alta

- Escenario clínico postoperatorio inestable (por ejemplo, hematoma, infección).
- Diagnóstico de cáncer de mama durante el embarazo.

Prioridad alta-media

- Nuevo diagnóstico de cáncer de mama invasivo.
- Pacientes en tratamiento con nuevos síntomas o efectos secundarios (según la gravedad de los síntomas/ efectos secundarios, la carga de la progresión, etc.).
- Intensificar el monitoreo de seguridad para aquellos pacientes que reciben oral o terapia endocrina más agentes biológicos.

Prioridad media

- Nuevo diagnóstico de cáncer no invasivo.
- Visitas postoperatorias en pacientes sin complicaciones.

Prioridad baja

- Pacientes establecidos sin problemas nuevos: consulte la telemedicina.
- Seguimiento de la supervivencia: consulte la telemedicina.
- Seguimiento para pacientes con alto riesgo de cáncer de seno (portadores de BRCA, etc.) o pacientes con alto riesgo de recaída.
- Visitas de apoyo psicológico (convertir a telemedicina).

Prioridades en pacientes con la enfermedad y para solicitar estudios de imagen

Prioridad alta

- Autodiagnóstico de bulto mamario u otros síntomas sugestivos de malignidad.
- Evidencia clínica de recaída locorregional con abordaje radical quirúrgico factible (según estadio, histología y características biológicas de la enfermedad).
- Evaluación de patología (histopatología o citopatología) para mamografías anormales o síntomas mamarios o una recaída metastásica sintomática.
- Imágenes de diagnóstico adicionales para mamografía de detección de BIRDS -5 en pacientes asintomáticas.

Prioridad media

- Imágenes de diagnóstico adicionales para la mamografía de detección de BIRDS -4 en pacientes asintomáticas.
- Biopsia guiada por imagen o clínicamente guiada para determinar una sospecha de recaída metastásica.
- Análisis metastásico inicial (según el estadio y las características biológicas) en pacientes con cáncer de mama invasivo en estado temprano.
- Ecocardiogramas en pacientes con cáncer de mama invasivo en etapa temprana que requieren indicación de tratamiento con antracicilina o anti-HER2.

Prioridad baja

- Detección de la población basada en mamografía y programas de detección de mama adaptados al riesgo para pacientes asintomáticas (por ejemplo, resonancia magnética).

- Pacientes con hallazgos anormales en mamografías de detección que pueden ir a imágenes de intervalo de 6 meses (BIRDS -3).
- En pacientes con cáncer de mama en estado temprano, las imágenes de seguimiento, los estudios de reevaluación, los cardiogramas, los ECG y las exploraciones de densidad ósea pueden retrasarse si son clínicamente asintomáticas.
- En pacientes con cáncer de mama metastásico, recomendamos un seguimiento orientado a los síntomas.
- Las imágenes, los estudios de reevaluación, los ecocardiogramas y los ECG pueden retrasarse o realizarse a intervalos prolongados.

Prioridades en pacientes con la enfermedad: oncología quirúrgica

Prioridad alta

- Complicaciones de la cirugía de cáncer de mama con sangrado o indicación e incisión y drenaje de un absceso de seno o hematoma.
- Complicaciones de la cirugía de reconstrucción (por ejemplo, isquemia).
- Cirugía en pacientes que han completado el tratamiento basado en quimioterapia neoadyuvante (o, en casos excepcionales, con progresión de la enfermedad durante el tratamiento neoadyuvante).
- Cirugía en pacientes con cáncer invasivo para quienes el equipo multidisciplinario decide que se proceda con la cirugía inicial.
- Cirugía de cáncer de mama durante el embarazo.

Prioridad alta-media

- Escisión de recurrencia (según el fenotipo y la extensión).

Prioridad media

- Cáncer de mama primario de bajo riesgo clínico (tumores en estadio II/II ER-positivo/PR-positivo/HER2-negativo, bajo grado/ bajo índice de proliferación).
- El equipo multidisciplinario considere comenzar la terapia endocrina neoadyuvante de acuerdo con el estado de la menopausia y retrasar la cirugía.
- Biopsias discordantes.

Prioridad baja

- Escisión de lesiones benignas y escisión del conducto (fibroadenomas, atipia, papilomas).
- Cirugía de cáncer de mama no invasivo (*in situ*), excepto para DCIS de alto grado extendido
- Biopsias benignas
- Reconstrucción mamaria con tejido o implantes
- Cirugía profiláctica para pacientes asintomáticas de alto riesgo.

Prioridades para oncología médica en pacientes con cáncer de mama

Los tratamientos intravenosos con terapia biológica (trastuzumab, pertuzumab, bevacizumab, TDM1) deben proceder de manera normal, solamente con las recomendaciones de cada centro hospitalario.¹⁰⁻¹²

Se propone realizar estadificaciones para evaluar el riesgo de atención en cáncer de mama.

Atención inmediata: Paciente con cáncer de mama de reciente diagnóstico. El cáncer de mama en etapas tempranas puede ser una enfermedad mortal, por lo que la cirugía combinada con quimioterapia neoadyuvante es decisiva para aumentar la posibilidad de curación. Debe intentar seguir, en lo posible, las guías clínicas internacionales.^{9,11}

Atención mediata: Paciente con cáncer de mama en tratamiento activo (inmunoterapia, quimioterapia o terapia anti Her2).

El riesgo de neutropenia por agentes de quimioterapia es alto. Docetaxel, paclitaxel o ciclofosfamida muestran riesgo de neutropenia en 20% de los pacientes, por lo que deben considerarse esquemas de quimioterapia cada 3 semanas, ya sea de forma adyuvante o neoadyuvante; no se sugieren esquemas cada dos semanas, pueden indicarse factores de crecimiento hematopoyéticos para disminuir el riesgo de neutropenia.¹⁰⁻¹²

Debe valorarse el riesgo-beneficio de la quimioterapia adyuvante, posterior a la cirugía, en pacientes con cáncer de mama triple negativo o Her 2+++; no es una opción suspender la quimioterapia adyuvante.¹⁰⁻¹²

En pacientes con cáncer de mama luminal A o luminal B, algunas pruebas genómicas (Oncotype, Mamaprint, Mutación de PI3K, Mutación del ESR1) pueden ayudar a la decisión de administrar quimioterapia adyuvante o hormonoterapia.^{11,12}

Los pacientes con cáncer de mama metastásico deben recibir agentes orales, los de menor riesgo de inmunosupresión son capecitabina y vinorelbina, incluso pueden administrarse cada mes formulaciones especiales, como la doxorubicina liposomal. De igual forma se puede considerar una reducción de la dosis para evitar la toxicidad hematológica. Los pacientes que se encuentran tomando inhibidores de ciclinas (abemaciclib, palbociclib, ribociclib) tienen riesgo de linfopenia, por lo que deberá vigilarse este evento adverso y valorar la disminución de la dosis.^{11,12}

Atención tardía: Pacientes en tratamiento por vía oral (hormonoterapia) o pacientes en seguimiento.

La terapia endocrina adyuvante (tamoxifeno, letrozol, anastrozol) que se administra por 5 años debe seguir las pautas internacionales; el tratamiento de supresión ovárica con leuprolida o goserelina debe continuar en pacientes premenopáusicas con dosis cada 3 meses; en pacientes con alto riesgo de trombosis o insuficiencia venosa, el tamoxifeno

será a consideración de su tratante, ya que en el SARS-CoV-2 existe un estado protrombótico.^{11,12}

El seguimiento de las pacientes con cáncer de mama que se encuentran sin tratamiento oncológico podrá realizarse por vía telefónica o presencial cada 6 meses.

Prioridades para radioterapia en pacientes con cáncer de mama

En el contexto de la pandemia por COVID-19 debemos tomar en cuenta que la radioterapia mamaria constituye 30% de las sesiones otorgadas por un acelerador lineal en los servicios de Radioterapia, por lo que es necesario adoptar recomendaciones para minimizar el riesgo de exposición y proteger a los pacientes y al personal de salud, sopesando cuidadosamente el beneficio previsto del tratamiento contra el riesgo infeccioso.¹³ Durante esta pandemia han surgido guías de práctica clínica para otorgar tratamiento a pacientes con cáncer de mama ideales a radioterapia, sugiriendo considerar estas pautas y discutir con el equipo multidisciplinario los riesgos y beneficios de cada paciente, considerando fuertemente regímenes de radioterapia hipofraccionados y así reducir el tiempo de exposición de las pacientes al ambiente hospitalario.

Omisión de la radioterapia

La radioterapia a la mama posterior a la cirugía conservadora reduce el riesgo de recurrencia en aproximadamente 50%. Los estudios observacionales prospectivos y ensayos controlados aleatorizados han demostrado de forma reproducible una falta de beneficio en cuanto a recurrencia a la mama y supervivencia entre las manifestaciones de bajo riesgo de carcinoma ductal *in situ* (lesiones detectadas mamográficamente <2.5 cm de tamaño, de grado bajo o intermedio, y con márgenes de resección adecuados > 2 mm), por lo que en este grupo de pacientes puede omitirse la radioterapia, poniendo especial cuidado en menores de 40 años, subgrupo en el que se podría retrasar más no excluir.¹⁴ De igual manera debe omitirse la radioterapia en pacientes mayores de 65 años o más jóvenes con comorbilidades relevantes con diagnóstico de cáncer de

mama invasivo de 30 mm y ganglios negativos (pT1-2N0M0), márgenes de resección negativos, grados 1-2, receptores de estrógenos positivos, HER2 negativo que se consideren elegibles para hormonoterapia.^{15,16}

Retraso de la radioterapia

En pacientes con carcinoma ductal *in situ* de alto riesgo se ha demostrado que el retraso del inicio de la radioterapia más de 12 semanas después de la cirugía conservadora se asocia con riesgo significativamente mayor de recidiva ipsilateral, por lo que la recomendación es retrasar el inicio hasta ese tiempo.¹⁷ Olivotto y sus colaboradores publicaron un estudio en 2009, para determinar el intervalo entre la cirugía conservadora y la radioterapia sin afectar el control local o la supervivencia, concluyendo que la radioterapia debe comenzar en las 20 semanas posteriores a la cirugía.¹⁸

Incremento a lecho quirúrgico

Moran y su grupo evaluaron pacientes con carcinoma ductal *in situ* tratadas, con lumpectomía y radioterapia a la mama, que recibieron 14 Gys de incremento al lecho quirúrgico y se compararon con el grupo que no recibió incremento, favoreciendo al grupo de radioterapia al disminuir el riesgo de recidiva a la mama ipsilateral, aunque sin efecto en la supervivencia general a largo plazo. En el análisis multivariado los factores asociados con la recurrencia fueron: grado, status ER, administración de tamoxifeno, status de los márgenes y edad, siendo mayor el beneficio en pacientes jóvenes menores de 40 años; por lo tanto, en este grupo de pacientes debe considerarse no obviar el incremento.¹⁹ La dosis de radiación adicional puede evitarse en la mayoría de los pacientes mayores de 60 años, con tumores de grado bajo a intermedio y márgenes adecuados. En caso de considerar el incremento deberán tomarse en cuenta los siguientes factores: realizarse de manera concomitante, como un incremento integrado de preferencia hipofraccionados, descrito en algunos estudios dosis de 12 Gys en 4 fracciones por 4 días.²⁰

Posmastectomía y ganglios positivos

En pacientes mastectomizadas y con ganglios positivos diversos estudios definen que el esquema hipofraccionado de 40 Gys en 15 fracciones durante 3 semanas dirigido a la pared torácica y regiones ganglionares puede ofrecerse, siempre y cuando el paciente y su anatomía lo permitan, y que el punto máximo de dosis permanezca por debajo de 105% de la dosis prescrita en la región supraclavicular, de ser así se preferirá el esquema de 39 Gys en 15 fracciones.^{21,22} Diferentes grupos han propuesto sus recomendaciones para priorizar los tratamientos y establecer un triage en pacientes con cáncer de mama que requerirán radioterapia (**Cuadro 1**)²³ y han estable-

Cuadro 1. Estratificación del riesgo, recomendaciones de la ESMO

Prioridad alta	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento paliativo del sangrado-masa mamaria inoperable dolorosa, cuando el control de los síntomas no puede lograrse farmacológicamente. • Pacientes en tratamiento con radiación. • Compresión aguda de la medula espinal, metástasis cerebral sintomática o cualquier radioterapia paliativa urgente. • Radioterapia adyuvante posoperatoria en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo (enfermedad inflamatoria al diagnóstico, enfermedad con ganglios positivos, cáncer con TNBC o HER2 positivo, enfermedad residual en la cirugía después de la terapia neoadyuvante, edad temprana (menores de 40)).
Prioridad media	<ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia postoperatoria adyuvante en pacientes con cáncer de mama de riesgo bajo-intermedio (menores de 65 años y cáncer luminal en estadio I-II, ER positivo independientemente del estado ganglionar o los márgenes positivos). Considerar regímenes hipofraccionados para reducir las visitas al hospital. La terapia endocrina puede iniciar durante el intervalo de espera.
Prioridad baja	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes de edad avanzada con cáncer de mama de bajo riesgo (mayores de 70 años, con cáncer de mama en etapa I de bajo riesgo ER-positivo/HER2 negativo): se recomienda iniciar la terapia endocrina adyuvante mientras se pospone la radioterapia. • Carcinoma <i>in situ</i>.

cido recomendaciones en cuanto a dosis de protocolos hipofraccionados y así disminuir el tiempo total de tratamiento.²⁴

CÁNCER DE OVARIO

El cáncer de ovario es el sexto tumor más frecuente en la mujer. En el mundo se diagnostican más de 200,000 nuevos casos al año, mismo lapso en que se encuentran 4% de todos los cánceres diagnosticados en mujeres y 6.6 nuevos casos por cada 100,000 mujeres por año. México ocupa el cuarto lugar en defunciones por tumores ginecológicos, desafortunadamente cerca de 60% de las pacientes se diagnostican en etapas localmente avanzadas y aunque son muy sensibles a la quimioterapia, existe 50% de recidiva. Debe considerarse el inicio de quimioterapia cuando haya síntomas, porque existen pacientes con recurrencia de la enfermedad asintomáticas.^{12,25,26}

La atención debe ser eficiente y de alta calidad en este tipo de tumor. La cirugía en conjunto con la quimioterapia juegan un papel importante, por lo que se sugieren las siguientes recomendaciones en tiempos de COVID^{12,25}:

Para la enfermedad sintomática, la elección de la terapia debe basarse en minimizar la exposición a otros contactos, el riesgo de la terapia y la esperanza de vida para evitar el contagio por SARS-CoV-2.^{12,25}

Prioridades en pacientes con cáncer de ovario

Prioridad alta

- Parcialmente inestable (dolor abdominal, obstrucción intestinal, complicaciones durante la recuperación postoperatoria)
- Paciente nuevo sintomático (ascitis sintomática o derrame pleural, obstrucción intestinal)

Prioridad media

- Pacientes asintomáticos recién diagnosticados, sin cirugía previa.

- Pacientes postoperatorios sin complicaciones.
- Pacientes que continúan con quimioterapia-telemedicina cuando sea posible.
- Pacientes establecidos con nuevos problemas o síntomas del tratamiento: convierta la mayor cantidad posible de visitas en citas de telemedicina.

Prioridad baja

- Visita de seguimiento sobre mantenimiento de IPARP; la mayoría se puede manejar a través de la telemedicina con análisis de sangre programados e imágenes realizadas cerca de casa.
- Explore la entrega postal de medicamentos
- Para el mantenimiento de bevacizumab, si existen instalaciones para continuar, la supervisión se puede realizar por telemedicina, asegurando que se controlen la PA y el análisis de orina.

Prioridades en pacientes con cáncer de ovario y solicitud de estudios de imagen

Prioridad alta

- Paciente sintomática (obstrucción intestinal, perforación abdominal)

Prioridad media

- En la sospecha de enfermedad temprana, la consideración de múltiples factores: como la edad y los antecedentes familiares de cáncer de mama-ovario, examen físico y evaluación radiológica exhaustiva con ultrasonido pélvico con Doppler color, resonancia magnética y marcadores séricos, como CA125 y HE4, para evaluar el riesgo de malignidad de los anexos.

Prioridad baja

- Visita de seguimiento fuera de estudio
- Vista de seguimiento sobre mantenimiento IPARP

Prioridades en pacientes con cáncer de ovario: oncología quirúrgica

Prioridad alta

- Obstrucción intestinal confirmada radiológicamente en paciente recién diagnosticada
- Perforación intestinal, peritonitis
- Complicaciones postquirúrgicas (perforación, fuga anastomótica)
- Masa pélvica con torsión o que causa obstrucción urinaria o intestinal

Prioridad media

- Establecimiento de diagnóstico de cáncer cuando existe una alta sospecha (por ejemplo, laparoscopia diagnóstica)
- Pacientes con enfermedad en estadio avanzado, considerar toma de biopsia para establecer diagnóstico y continuar con la quimioterapia neoadyuvante hasta que se resuelva la crisis y considerar cirugía posterior
- Cirugía citorreductora primaria
- Posible cirugía de citorreducción a intervalos después de la revisión por un equipo multidisciplinario
- En pacientes que ya comenzaron la quimioterapia neoadyuvante, la consideración de extender el plan de tratamiento a seis ciclos, en lugar de tres, antes de considerar la cirugía de intervalo
- Pacientes sintomáticas con carácter primario o recurrente inoperable que requieren procedimientos de cáncer paliativo (por ejemplo, derivación de colostomía, ventilación de tubos de PEG)

Prioridad baja

- Cirugía para reducir el riesgo de predisposición genética al cáncer ginecológico
- Quistes ováricos-masas de apariencia benigna
- Cáncer recurrente que requiere resección paliativa
- Primera recaída oligometastásica donde la resección completa es factible

Prioridades para oncología médica en el cáncer ovario

Quimioterapia neoadyuvante

La quimioterapia neoadyuvante es más efectiva que la reducción quirúrgica primaria para reducir la morbilidad y el riesgo de hospitalización en pacientes con cáncer de ovario, especialmente en áreas de alta carga de COVID-19.^{12,27}

La demora de la cirugía de reducción de volumen más allá de 3-4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante puede reducir la morbilidad y la hospitalización de pacientes con cáncer de ovario.^{12,27}

Se prefieren regímenes que requieran la menor cantidad de visitas de infusión (es decir, cada 3 semanas paclitaxel-carboplatino). Se debe de evitar limitar la prescripción de regímenes con dosis densas, intraperitoneales o HIPEC.

Quimioterapia adyuvante en cáncer de ovario

La demora de la quimioterapia adyuvante curativa puede considerarse dentro de la duración aceptada para cada sitio de la enfermedad, pudiendo retrasarse de manera segura hasta 8 semanas, pero no se recomienda más de 12 semanas de retraso.^{12,27}

Los esquemas adyuvantes incluyen 6 ciclos de tratamiento trisemanal a base de sales platinadas, en pacientes con alto riesgo de recurrencia el uso de bevacizumab trisemanal así como de mantenimiento deberá ser considerado por el oncólogo, ya que es el objetivo.

Enfermedad metastásica

Existen diferentes clases de agentes orales que pueden ser alternativas a tratamientos intravenosos como: inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), agentes dirigidos y terapias hormonales. Los inhibidores de la polimerasa están indicados en pacientes con mutaciones de BCRA1 o 2 (Monk). De igual forma, la quimioterapia con esquemas basados en platinos deben administrarse cada 3 semanas, con apoyo de factor estimulante de colonias.^{12,27}

En las pacientes que falla la quimioterapia de primera línea deberá considerarse la quimioterapia mensual con doxorubicina liposomal, u hormonoterapia en contexto paliativo.^{12,27}

CÁNCER DE ENDOMETRIO

El carcinoma de endometrio es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente a nivel mundial. Su elevada frecuencia está condicionada al incremento en la expectativa de vida en la población femenina, al uso de tamoxifeno y al surgimiento de la obesidad como problema de salud. En México, el cáncer de endometrio ocupa el tercer lugar dentro de las neoplasias ginecológicas, después del cáncer cervicouterino y de ovario. Esta patología se asocia con diabetes mellitus y obesidad, por lo que este tipo de pacientes tiene mayor riesgo de padecer SARS-CoV-2.^{12,27}

El tratamiento es multidisciplinario, donde la cirugía tiene un papel importante. De igual forma, la radioterapia repercute en la supervivencia global de la enfermedad; comparada con otras alteraciones ginecológicas, en este tumor no se ha demostrado un efecto en la neoadyuvancia, por lo que la adyuvancia posterior a la cirugía concomitante con la radioterapia suele considerarse la recomendación.

Prioridades en pacientes con cáncer de endometrio

Prioridad alta

- Potencialmente inestable (dolor abdominal agudo, complicaciones en la recuperación postoperatoria,

complicaciones durante y después de la radioterapia pélvica)

- Hemorragia severa persistente sistemática de tumor primario-recurrente
- Anuria, síntomas de TVP embolia pulmonar en pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer endometrio
- Prioridad media
- Investigar para el sangrado posmenopáusico (US, histeroscopia)
- Pacientes postoperatorios sin complicaciones que requieran tratamiento adyuvante
- Pacientes establecidos con nuevos problemas o síntomas del tratamiento (convierta tantas visitas como sea posible en visitas de telemedicina)
- Visitas de seguimiento en el contexto de un ensayo clínico

Prioridad baja

- Terapia para preservar la fertilidad en la enfermedad premaligna (AH) o EIN
- Seguimiento en pacientes de alto riesgo después del tratamiento primario (examen clínico pélvico) (posponer hasta un máximo de 6 meses en ausencia de síntomas)
- Seguimiento en pacientes de riesgo intermedio bajo: convertir a telemedicina recurrencia asintomática vaginal, central de crecimiento lento

Prioridades para solicitar estudios imagen (tomografía computada)

Prioridad alta

- Perforación intestinal, peritonitis
- Complicaciones postoperatorios (por ejemplo, perforación, fuga asintomática, embolia pulmonar, absceso, hemorragia)
- Compresión uretral, luxación de dilatación, hidronefrosis
- Finalización del trabajo de estadificación (es decir, tomografía computarizada)

Prioridad media

- Evaluación tumoral si sospecha clínica de recurrencia tumoral después del tratamiento radical
- Visita de seguimiento (también con examen clínico y pélvico) después del tratamiento paliativo para la enfermedad avanzada, recurrente (posponer hasta 2 meses)
- Visitas de seguimiento en el contexto de un ensayo clínico
- Visitas de seguimiento en el contexto del tratamiento de fertilidad del cáncer de endometrio de bajo riesgo

Prioridad baja

- visitas de seguimientos fuera del estudio (análisis de sangre e imágenes cerca de casa, convertir a telemedicina si es posible)

Prioridades en pacientes con cáncer de endometrio: oncología quirúrgica

Prioridad alta

- Hemorragia uterina, pélvica
- Peritonitis confirmada radiológicamente
- Complicación durante y después de la radioterapia para tumor primario, recurrencia pélvica (por ejemplo, fistulización, perforación intestinal)
- Complicaciones postoperatorias agudas (por ejemplo: perforación, disección uretral, sangrado)

Prioridad media

- Hiterectomía (+/- BSO) + muestreo de SLN, linfadenectomía en cáncer de endometrio recién diagnosticado aparentemente confinado al útero

- Pacientes de alto riesgo: (grado 2 o 3 o histología de alto riesgo) debe considerarse para la histerectomía simple y la salpingooforectomía bilateral ± ganglio centinela
- Riesgo de cirugía laparoscópica con respeto al neumoperitoneo en el contexto de COVID-19 debe sopesarse contra el riesgo de laparotomía
- Enfermedad avanzada: los pacientes con enfermedad avanzada deben ser considerado para biopsia de tejido para confirmar el diagnóstico y continuar con la terapia sistémica

Prioridad baja

- Cirugía para reducir el riesgo de predisposición genética al cáncer de endometrio
- AH, EIN no encontrado con terapia hormonal
- Reparación de fístula asintomática
- Resección de recurrencia central de crecimiento lento
- Pacientes de bajo riesgo: los pacientes con enfermedad de grado 1 pueden considerarse para un tratamiento conservador con opciones no quirúrgicas, incluyendo terapia hormonal sistemática o dispositivos intrauterinos

Prioridades para oncología médica en pacientes con cáncer de endometrio

Adyuvancia en cáncer de endometrio

Se indica un esquema con sales platinadas semanal concomitante con la radioterapia, haciendo énfasis en la neutropenia relacionada con estos fármacos. En caso de toxicidad inaceptable, se prefiere suspender la concomitancia y dejar solamente con radioterapia.^{12,27}

Enfermedad metastásica

De igual forma pueden indicarse esquemas de quimioterapia cada 3 semanas, a base de platinos y taxanos, y realizarse con

apoyo de factor estimulante de colonias o, en su defecto, hormonoterapia.

Para el cáncer de endometrio avanzado y/o recurrente puede prescribirse acetato de megestrol o acetato de megestrol alternando con tamoxifeno, cuando el estado del receptor de progesterona o estrógeno sea positivo. El everolimus-letrozol oral puede tener una mejor tasa de respuesta comparada con la terapia hormonal sola, pero debe considerarse el aumento de la toxicidad y la posible inmunosupresión.

Prioridades para radioterapia en pacientes con cáncer endometrio

La radioterapia adyuvante en conjunto con factores de riesgo intermedio-alto (pacientes mayores de 60 años, con bajo grado, y permeación linfovascular) disminuye la tasa de recurrencia local, sin tener impacto en la supervivencia global y, por lo tanto, puede diferirse u omitirse a menos que haya enfermedad residual, márgenes de resección positivos o subtipo histológico agresivo, incluso evitarla cuando la paciente tiene comorbilidades y es anciana, con alto riesgo de muerte por COVID-19,²⁸ tomando en cuenta las recomendaciones para determinar la prioridad de cada caso.²⁹ **Cuadro 2**

Cuadro 2. Prioridades en pacientes con cáncer de endometrio: radioterapia Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO)

Prioridad alta	Radioterapia externa y/o quimioterapia posquirúrgica en pacientes de alto riesgo. Radioterapia en pacientes con tumor primario irreseccable sintomático, no apto para cirugía.
Prioridad media	Braquiterapia en pacientes con riesgo intermedio-alto. Radioterapia con intención curativa para la recidiva vaginal aislada después de la cirugía.
Prioridad baja	Radioterapia para recurrencia asintomática vaginal-pélvica.

* Pacientes vulnerables: mayores de 65 años, con enfermedad cardiovascular preexistente, enfermedad respiratoria preexistente.

Se ha indagado acerca del tiempo transcurrido entre la cirugía y el inicio de la radioterapia, encontrando en diversos estudios que los periodos que rebasan las 6 semanas repercuten negativamente incrementando el riesgo de recurrencia. Las publicaciones posteriores han demostrado que más de 9 semanas se asocian con peor supervivencia libre de recurrencia.

La radioterapia adyuvante debe otorgarse tan pronto como se consiga la cicatrización de la cúpula vaginal, no rebasando las 12 semanas.^{30,32}

La radioterapia se considera una alternativa en pacientes con cirugía y la quimioterapia no se puede otorgar debido al riesgo de morbilidad, por lo que deben indicarse esquemas hipofraccionados.²⁸

Braquiterapia en pacientes con cáncer de endometrio

La braquiterapia es una parte integral de la radioterapia para una variedad de indicaciones clínicas, llevándose a cabo varios de estos procedimientos con apoyo de anestesia y múltiples recursos en los servicios de radioterapia, como uso de salas de quirófano, sala de braquiterapia, implicando la participación de todo el equipo médico (radio-oncólogo, anestesiólogo, físico médico, técnico radioterapeuta y enfermera). Debido al papel fundamental de la braquiterapia en el tratamiento de diversas neoplasias, es importante que las instituciones consideren ofrecer braquiterapia si el personal apropiado y el equipo de protección personal están disponibles para la protección de los pacientes y el personal.

Debe intentarse que el tiempo total de tratamiento sea mínimo, disminuyendo el número de sesiones de braquiterapia; sin embargo, los pacientes con infección por COVID-19 pueden necesitar algunas semanas de retraso en el tratamiento hasta que se recuperen. Cuando no sea posible administrar braquiterapia, puede considerarse un incremento con radioterapia externa, con dosis de 16-20 Gys en 8-11 fracciones.

En pacientes con cáncer de endometrio en etapa temprana, el tratamiento adyuvante de braquiterapia hacia la cúpula vaginal mediante braquiterapia intracavitaria con alta tasa de dosis en tres a seis fracciones es frecuentemente utilizado como esquema de monoterapia.³³ Las fracciones utilizadas se describen en el **Cuadro 3**.³⁴ En mujeres con factores de alto riesgo (invasión cervical o márgenes quirúrgicos positivos), después del tratamiento de radioterapia a la pelvis, puede incrementarse la dosis a la cúpula vaginal con equivalencia de 65-70 Gys hacia la superficie vaginal.³⁵

CÁNCER CERVICOUTERINO

Cuadro 3. Recomendaciones de esquemas de braquiterapia durante la pandemia de COVID-19 (continúa en la siguiente página)

Indicaciones	Consideraciones	Fraccionamiento propuesto
Cérvix intacto (definitivo)	<ul style="list-style-type: none"> • Se debe hacer un esfuerzo para completar el tratamiento dentro de las 7-8 semanas en pacientes con COVID-19 negativas.⁹ • Considerar la administración de anestesia epidural, analgesia oral o sedación intravenosa con la paciente consciente <i>versus</i> anestesia endotraqueal general. • Si la paciente es positiva a COVID-19: utilizar equipo de protección personal o, bien, retrasar hasta 10 días después de la recuperación de la infección e intentar aumentar la dosis de braquiterapia en una dosis acumulada de 5 Gys por cada semana retrasada, siempre que se puedan cumplir las restricciones a órganos de riesgo.⁹ 	Incremento con braquiterapia intracavitaria después de 45 Gys: 7 Gys por 4 fracciones ¹⁰ u 8 Gys por 3 fracciones ^{8,10}

Cuadro 3. Recomendaciones de esquemas de braquiterapia durante la pandemia de COVID-19 (continuación)

Cáncer de endometrio inoperable (definitivo)	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar anestesia epidural, analgesia oral o sedación intravenosa con la paciente consciente <i>versus</i> anestesia endotraqueal general. • Si la paciente es positiva para COVID-19: considerar la terapia hormonal sola y esperar 10-14 días después de la recuperación de la infección antes de iniciar la braquiterapia. • En casos sintomáticos puede considerarse la radioterapia externa sola. 	<p>Braquiterapia intracavitaria en monoterapia (EC I): 8.5 Gys en 4 fracciones(17), u 8-10 Gys en 3 fracciones.</p> <p>Braquiterapia intracavitaria con incremento después de 50.4 Gys: 6 Gys en 2 fracciones.</p>
Braquiterapia posoperatoria hacia la cúpula vaginal	<p>Evitar su incremento después de la radioterapia externa en quienes no tienen factores adversos: margen positivo o cercano, afectación cervical-invasión linfovascular.</p> <p>3) Si la paciente es positiva a COVID-19: en las pacientes que reciben terapia sistémica debe retrasarse la braquiterapia hasta finalizar la pandemia, o:</p> <p>a) Para pacientes con braquiterapia sola podría retrasarse el tratamiento de 8 a 9 semanas a partir de la fecha de la cirugía¹¹ o</p> <p>b) Para las pacientes que reciben braquiterapia puede retrasarse el tratamiento 2 a 3 semanas después de la radioterapia externa, o</p> <p>c) Si el estado cambia después de 1 o 2 fracciones, demorar hasta 10 a 14 días después de la recuperación de la infección.</p>	<p>Monoterapia con cilindro vaginal:</p> <p>Cilindro de 3 cm: 7 Gys × 3 fracciones a 5 mm (PORTEC-2)¹²</p> <p>Cilindro de 2.5 cm: 7 Gys × 3 fracciones a la superficie¹²</p> <p>Cilindro vaginal como incremento a radioterapia externa 45 Gys (con factores adversos):</p> <p>5 Gys × 2 fracciones a 5 mm¹³</p> <p>5 Gys × 1 fracción a la superficie¹⁴, o</p> <p>Cilindro vaginal como incremento a radioterapia externa 50-50.4 Gys (factores adversos):</p> <p>6 Gys × 2 fracciones a la superficie¹⁵</p> <p>Añadir más fracciones si se reporta margen positivo.</p>

El cáncer cervicouterino es un problema de salud pública, que pese a ser un modelo de prevención del cáncer, es la segunda neoplasia más común en México y la tercera causa de muerte en todo el mundo. El tratamiento en etapas tempranas puede ser cirugía, en pacientes con enfermedad localmente avanzada consiste en radioterapia, con la finalidad de disminuir la recurrencia pélvica; cabe mencionar que entre 46 y 95% de las pacientes con cáncer cervicouterino tendrá síntomas al momento de la recurrencia, incluso en el marco de la vigilancia, lo que sugiere que las visitas remotas de telemedicina pueden identificar muchas pacientes con posible recurrencia en tiempos de SARS-CoV-2.^{12,27}

Prioridades en pacientes con cáncer cervicouterino

Prioridad alta

- Potencialmente inestable (síntomas abdominales agudos, complicaciones postoperatoria, complicaciones durante, después de la radioterapia pélvica, obstrucción renal)
- Sangrado severo persistente sintomático por tumor ulcerado pélvico-vaginal.
- Anuria, síntomas de TVP en pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer cervical
- Nuevo paciente confirmado histológicamente, sin cirugía previa, para el estudio de estadificación

Prioridad media

- Pacientes postoperatorios sin complicaciones
- Pacientes establecidos con nuevos problemas o síntomas del tratamiento: convierta la mayor cantidad posible de visitas de telemedicina

Prioridad baja

- Visita de seguimiento (examen clínico y pélvico) después del tratamiento radical para la enfermedad temprana (posponer hasta 6 meses)

Prioridades para solicitar estudios de imagen (tomografía computada)**Prioridad alta**

- Perforación intestinal, peritonitis
- Complicaciones postquirúrgicas (perforación, fuga anastomótica)
- Compresión uretral o hidronefrosis
- Síntomas neurológicos que sugieren afectación de la raíz nerviosa-espinal
- Preparación de etapas (si no se ha hecho)

Prioridad media

- Evaluación tumoral si sospecha clínica de recurrencia tumoral después del tratamiento radical para la enfermedad temprana
- Visita de seguimiento (también con examen clínico y pélvico) después del tratamiento paliativo para la enfermedad avanzada-recurrente (postoperatoria hasta 2 meses)
- Visitas de seguimiento dentro de un estudio clínico

Perioridad baja

- Visitas de seguimiento fuera del estudio (análisis de sangre e imágenes cerca de casa, convertir a telemedicina si es posible)

Prioridades para oncología quirúrgica en pacientes con cáncer cervicouterino

Prioridad alta

- Perforación intestinal confirmada radiológicamente, peritonitis complicaciones durante-después de la radioterapia para la recurrencia pélvica (fistulización-perdoraación intestinal) complicaciones postoperatorias agudas (perforación, disección uretral)

Prioridad media

- Cáncer cervicouterino en etapa temprana: en un entorno donde la cirugía oncológica aún está permitida, se recomienda proceder con la atención estándar
- En el marco de microscópico o enfermedad de bajo riesgo (<2 cm, histología de bajo riesgo), se sugiere conización o traquelectomía simple ± ganglio centinela
- Histerectomía radical +/- BSO y linfadenectomía etapa IA2, 1B1-IIA se sugiere posponer por un periodo de 6-8 semanas, o hasta que se resuelva la crisis
- Traquelectomía (histerectomía) +/- SLN etapa de muestra IA 8posponer hasta 2 meses)

Prioridad baja

- Reparación de fístula asintomática
- Conización CIN3 (si corresponde)
- Resección de recurrencia central de crecimiento lento considere posponer la extensión pélvica total después de la pandemia de COVID-19
- Las personas con lesión intrapitelial de bajo grado pueden tener aplazamiento de evaluaciones diagnósticas por 6 a 12 meses

- Las pacientes con lesión intraepitelial de alto grado deben tener evaluación diagnóstica dentro de 3 meses

Prioridades para oncología médica en pacientes con cáncer cervicouterino

El tratamiento en pacientes con enfermedad localmente avanzada es la radioterapia; la quimioterapia incluye medicamentos radiosensibilizadores (cisplatino, carboplatino, gemcitabina), administrados de forma semanal, con vigilancia en los eventos adversos hematológicos, ajustándose a las sesiones de radioterapia.

En pacientes con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico de inicio que recibieron cisplatino previo se considera paclitaxel-carboplatino como una de las mejores opciones de tratamiento (es menos tóxico y reduce el tiempo de hospitalización para administración de medicamento, disminuyendo el riesgo de infección por SARS-CoV-2).

Prioridades para radioterapia en pacientes con cáncer cervicouterino

El tratamiento de elección en pacientes con tumores localmente avanzados del cérvix es la radioterapia pélvica con quimioterapia concomitante basada en platino, y debe iniciarse tan pronto como se tenga el protocolo de estudio completo.³⁶

La quimio-radioterapia concomitante y braquiterapia posoperatoria es recomendada en pacientes de alto riesgo, que cumplen con los siguientes criterios: ganglios positivos, parámetros positivos o márgenes positivos, sin retardar el inicio del tratamiento. Se consideran pacientes de riesgo intermedio a quienes cumplen 2 de los siguientes 3 criterios (criterios de Sedlis): invasión mayor a 1-3 del estroma, invasión linfovascular y diámetro tumoral mayor de 4 cm, en este grupo está indicada la radioterapia adyuvante con haz externo (con o sin braquiterapia),³⁷ recomendado iniciar idealmente 4-6 semanas después de la cirugía, pero no más de 12 semanas, evitando interrupciones del tratamiento. En pacientes con indicación de quimioterapia adyuvante y radioterapia (con o sin

braquiterapia), el tratamiento debe comenzar idealmente 4-6 semanas después de la cirugía, pero no más de 8 semanas, y la interrupción del tratamiento debe mantenerse al mínimo.³⁸

Se ha demostrado que la prolongación de la duración de la radioterapia tiene un impacto negativo en control del tumor por efecto de la repoblación tumoral, teniendo un alto impacto esta acotación en el contexto de la actual pandemia. El tiempo de prostración, definido como el tiempo total transcurrido desde el inicio hasta el final del tratamiento; se ha establecido con base en la bibliografía de 52 a 56 días, siendo este uno de los principales factores pronósticos en el control tumoral, por cada día extra en el tiempo de prostración, la pérdida del control tumoral es de 0.9 a 1.2%,³⁹ encontrando como causa más común del retraso el tiempo entre la radioterapia externa y braquiterapia.

Se han realizado consensos para identificar a los grupos con la mayor prioridad para recibir tratamiento. Uno de ellos realizado por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), que utiliza 3 categorías de prioridad para administrar tratamientos de radioterapia y braquiterapia. **Cuadro 4**⁴⁰

De igual manera, la British Gynaecological Cancer Society ha emitido guías para orientar a los equipos de radioterapia en el tratamiento de este grupo de pacientes, recomendando que quienes reciben radioterapia curativa para enfermedad local-

Cuadro 4. Prioridades en pacientes con cáncer cervicouterino en radioterapia: ESMO

Prioridad alta	Radioterapia externa pélvica en concomitancia con quimioterapia para etapa IB3, IIB-IVA. Compresión de la médula espinal, metástasis cerebrales, otras lesiones metastásicas críticas.
Prioridad media	Radioterapia de rescate para recurrencia localizada sintomática (ganglios linfáticos retroperitoneales centrales).
Prioridad baja	Radioterapia paliativa para recurrencia asintomática no susceptible de cirugía.

mente avanzada deben tener prioridad sobre las que reciben terapia adyuvante. **Cuadro 5**³⁶

Cuadro 5. Niveles de prioridad de radioterapia en pacientes con tumores ginecológicos: *United Kingdom National Health Service*

Nivel de prioridad 1	Pacientes con tumores RCR categoría 1 que actualmente reciben quimio-radioterapia y braquiterapia.
Nivel de prioridad 2	Radioterapia paliativa urgente para salvar la pérdida de función o la vida. Ejemplo: radioterapia paliativa urgente en pacientes con compresión medular que tienen función neurológica salvable útil, radioterapia paliativa para sangrado.
Nivel de prioridad 3	Radioterapia radical para tumores de categoría 2 RCR, donde la radioterapia es el primer tratamiento definitivo o la radioterapia postoperatoria para enfermedad residual después de cirugía en tumores con biología agresiva. Esto incluye radioterapia adyuvante para enfermedad residual, márgenes de resección positivos o afectación ganglionar.
Nivel de prioridad 4	Radioterapia paliativa para el control de los síntomas. Esto incluye radioterapia paliativa para enfermedad metastásica y masas pélvicas.
Nivel de prioridad 5	Radioterapia adyuvante. Esto incluye radioterapia posoperatoria para cáncer de endometrio de alto riesgo totalmente resecado.

RCR: Royal Collage of Radiologists

Categoría 1: tumores donde la supervivencia se ve afectada por cualquier retraso en el tratamiento.

Categoría 2: tumores donde el retraso corto tiene menos efecto.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020.<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus2019/situation-reports/>. Accessed May 9, 2020.
2. Burki Tk. Cancer guidelines during the COVID-19 pandemic. *Lancet Oncol* 2020;21(5):629-630. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30217-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30217-5)
3. Dietz J, et al. Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. the COVID-19 pandemic breast cancer consortium. *Breast Cancer Res Treat* 2020;181:487-497. doi: 10.1007/s10549-020-05644-z
4. Humaid O, et al. A Practical Approach to the Management of Cancer Patients During the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An International Collaborative Group. *Oncologist* 2020;25(6):e936-e945. DOI: 10.1634/theoncologist.2020-0213
5. Bersanelli M, et al. Controversies About COVID-19 and Anti-cancer Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. *Immunotherapy*. 2020 Apr;12(5):269-273. DOI: 10.2217/imt-2020-0067
6. Kattan J, et al. Do checkpoint inhibitors compromise the cancer patients' immunity and increase the vulnerability to COVID-19 infection? *Immunotherapy* 2020;12(6):351-354. DOI: 10.2217/imt-2020-0077
7. Society of Gynecologic Oncology. Gynecologic Oncology Considerations during the COVID-19 Pandemic. Society of Gynecologic Oncology. 2020. <https://www.sgo.org/clinical-practice/management/covid-19-resources-for-health-care-practitioners/gyn-onc-considerations-during-covid-19/>. Accessed April 18, 2020.
8. European Society for Medical Oncology (ESMO). Guidelines: cancer patient management during the covid-19 pandemic. 2020. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic>. Accessed April 24, 2020.
9. Cannistra S, et al. Challenges Faced by Medical journals During the COVID-19, Pandemic. *J Clin Oncol* 202;38(19):JCO2000858. DOI: 10.1200/JCO.20.00858

10. Monk B, et al. COVID-19 and ovarian cancer: Exploring alternatives to intravenous (IV) Therapies. *Gynecol Oncol* 2020;158(1):34-36. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.04.703
11. National Comprehensive Cancer Network, Ovarian Cancer (Version 1.2020), https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.
12. Pothuri B, et al. Anti-cancer Therapy and Clinical Trial Considerations for Gynecologic Oncology Patients During the COVID-19 Pandemic Crisis. *Gynecol Oncol* 2020 Apr 23;S0090-8258(20)30994-X. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.04.694
13. Coles CE, et al. International Guidelines on Radiation Therapy for Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic. *Clin Oncol* 2020;32:279-281 (2020). DOI: 10.1016/j.clon.2020.03.006
14. Morrow M, et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. *Pract Radiat Oncol* 2016;6(5):287-295. DOI: 10.1016/j.pro.2016.06.011
15. Kunkler IH, et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:266-273. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71221-5
16. Hughes KS, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: Long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013;31:2382-2387. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.2615
17. Shurell E, et al. Delay in radiotherapy is associated with an increased risk of disease recurrence in women with ductal carcinoma in situ. *Cancer* 2018;124:46-54. DOI: 10.1002/cncr.30972
18. Olivotto IA, et al. Intervals longer than 20 weeks from breast-conserving surgery to radiation therapy are associated with inferior outcome for women with early-stage breast cancer who are not receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:16-23. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.1891
19. Moran MS, et al. Association of radiotherapy boost for ductal carcinoma in situ with local control after whole-breast radiotherapy. *JAMA Oncol* 2017;3:1060-1068. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.6948

20. Bartelink H, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(1):47-56. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71156-8
21. Haviland JS, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013;14:1086-1094. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70386-3
22. American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Accepted COVID-19 Articles - American Society for Radiation Oncology (ASTRO) - American Society for Radiation Oncology (ASTRO). <https://www.astro.org/Daily-Practice/COVID-19-Recommendations-and-Information/Journal-Articles> (2020).
23. Breast cancer in the COVID-19 era | ESMO. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/breast-cancer-in-the-covid-19-era>.
24. Dietz JR, et al. Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. the COVID-19 pandemic breast cancer consortium. *Breast Cancer Res Treat* 2020;181:487-497. DOI: 10.1007/s10549-020-05644-z
25. Soran A, et al. Breast Cancer Diagnosis, Treatment and Follow-Up During COVID-19 Pandemic. *Eur J Breast Health* 2020;16(2):86-88. DOI: 10.5152/ejbh.2020.240320
26. Ueda M, et al. Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic Agility and Collaboration Toward a Common Goal. *J Nat Comprehen Cancer Netw* 2020;1:1-4. DOI: 10.6004/jnccn.2020.7560
27. Yang F, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Cancer Patients With COVID-19. *J Med Virol* 2020;5. DOI: 10.1002/jmv.25972.
28. Akladios C, et al. Recommendations for the surgical management of gynecological cancers during the COVID-19 pandemic - FRANCOGYN group for the CNGOF. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020;49(6):101729. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101729
29. Gynaecological malignancies: Endometrial cancer in the COVID-19 era | ESMO. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/>

gynaecological-malignancies-endometrial-cancer-in-the-covid-19-era.

30. ABS Statement on Coronavirus - American Brachytherapy Society. <https://www.americanbrachytherapy.org/about-abs/abs-news/abs-statement-on-coronavirus/>.
31. Williams VM, et al. COVID-19 impact on timing of brachytherapy treatment and strategies for risk mitigation. *Brachytherapy* 2020;19(4):401-411. DOI:10.1016/j.brachy.2020.04.005.
32. Fabrini MG, et al. Relationship between interval from surgery to radiotherapy and local recurrence rate in patients with endometrioid-type endometrial cancer: A retrospective mono-institutional Italian study. *Anticancer Res* 2012;32(1):169-173.
33. Williams VM, et al. COVID-19 impact on timing of brachytherapy treatment and strategies for risk mitigation. *Brachytherapy* 2020;19(4):401-411. DOI:10.1016/j.brachy.2020.04.005.
34. Mohindra P, et al. Proposed brachytherapy recommendations (practical implementation, indications, and dose fractionation) during COVID-19 pandemic. *Brachytherapy* 2020;19(4):390-400. DOI: 10.1016/j.brachy.2020.04.009.
35. Albuquerque K, et al. Compendium of fractionation choices for gynecologic HDR brachytherapy—An American Brachytherapy Society Task Group Report. *Brachytherapy* 2019;18(4):429-436. DOI: 10.1016/j.brachy.2019.02.008 British Gynaecological Cancer Society. BGCS framework for care of patients with gynaecological cancer during the COVID-19 Pandemic. 1–11 (2020).
36. Reserve CW, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Eng J Med* 1999;340:1144-1153. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199904153401502>
37. Sedlis A, et al. A Randomized Trial of Pelvic Radiation Therapy Versus No Further Therapy in Selected Patients With Stage IB Carcinoma of the Cervix After Radical Hysterectomy and Pelvic Lymphadenectomy. *Obstet Gynecol* 1999;73(2):571-573. DOI: 10.1006/gyno.1999.5387

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Ovario

- Huntsman Cancer Institute Patient Scheduling Recommendations During COVID 19 Crisis 17 March, 2020
- NHS Clinical guide for the management of non-coronavirus patients requiring acute treatment: Cancer 23 March 2020, Version 2. <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wpcontent/uploads/sites/52/2020/03/specialty-guide-acute-treatment-cancer-23-march-2020.pdf> (31 March 2020, date last accessed)
- BGCS framework for care of patients with gynaecological cancer during the COVID-19 Pandemic (Final. 22/03/2020). <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2020/03/BGCS-covid-guidance-v1.-22.03.2020.pdf> (31 March 2020, date last accessed)
- SGO surgical considerations for gynecologic oncologists during the COVID-19 pandemic (March 27, 2020). <https://www.sgo.org/clinical-practice/management/covid-19-resources-for-health-care-practitioners/surgical-considerations-for-gynecologic-oncologists-during-the-covid-19-pandemic/> (31 March 2020, date last accessed)
- Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol* 2019; 30: 672-705.
- Ramirez PT, Chiva L, Eriksson AGZ, Frumovitz M, Fagotti A, Gonzalez Martin A, et al. COVID-19 Global Pandemic: Options for Management of Gynecologic Cancers *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(5):561-563

Endometrio

- NHS Clinical guide for the management of non-coronavirus patients requiring acute treatment: Cancer 23 March 2020, Version 2. <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wpcontent/uploads/sites/52/2020/03/specialty-guide-acute-treatment-cancer-23-march-2020.pdf> (31 March 2020, date last accessed)
- BGCS framework for care of patients with gynaecological cancer

during the COVID-19 Pandemic (Final. 22/03/2020). <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2020/03/BGCS-covid-guidance-v1.-22.03.2020.pdf> (31 March 2020, date last accessed)

- SGO surgical considerations for gynecologic oncologists during the COVID-19 pandemic (March 27, 2020). <https://www.sgo.org/clinical-practice/management/covid-19-resources-for-health-care-practitioners/surgical-considerations-for-gynecologic-oncologists-during-the-covid-19-pandemic/> (31 March 2020, date last accessed)
- Ramirez et al: COVID-19 Global pandemic: options for management of gynaecologic cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 1-3.
- Marth C., Landoni F., Mahner S., McCormack M., Gonzalez-Martin A. and Colombo N: Cervical Cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2017, 28 (suppl 4): iv72-iv83.
- ESGO-ESTRO-ESP Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer, 2017. <https://guidelines.esgo.org/media/2018/04/Cervical-cancer-Guidelines-Complete-report.pdf> (9 April 2020, date last accessed)

Cérvix

- NHS Clinical guide for the management of non-coronavirus patients requiring acute treatment: Cancer 23 March 2020, Version 2. <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/specialty-guide-acute-treatment-cancer-23-march-2020.pdf> (31 March 2020, date last accessed)
- BGCS framework for care of patients with gynaecological cancer during the COVID-19 Pandemic (Final. 22/03/2020). <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2020/03/BGCS-covid-guidance-v1.-22.03.2020.pdf> (31 March 2020, date last accessed)
- SGO surgical considerations for gynecologic oncologists during the COVID-19 pandemic (March 27, 2020). <https://www.sgo.org/clinical-practice/management/covid-19-resources-for-health-care-practitioners/surgical-considerations-for-gynecologic-oncologists-during-the-covid-19-pandemic/> (31 March 2020, date last accessed)
- Ramirez, et al: COVID-19 Global pandemic: options for management of gynaecologic cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 1-3.

- Marth C, et al. Cervical Cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 4):iv72-iv83.
- ESGO-ESTRO-ESP Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer, 2017. <https://guidelines.esgo.org/media/2018/04/Cervical-cancer-Guidelines-Complete-report.pdf> (9 April 2020, date last accessed)



DATOS RELEVANTES DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 ASOCIADOS CON EL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

JESÚS DANIEL SOTO ACOSTA,
CECILIA KARINA SOSA GONZÁLEZ,
MARCELINO HERNÁNDEZ VALENCIA

ANTECEDENTES

La mutación de la infección Sars-CoV-2 que originó la pandemia por COVID-19 es un proceso nuevo y, por lo tanto, poco entendido en los diversos escenarios de padecimientos que pueden aquejar a un individuo. Se han considerado personas de alto riesgo quienes padecen cáncer, enfermedad cardíaca o cerebrovascular, en tratamiento inmunosupresor, la obesidad con índice de masa muscular mayor de 4, enfermedad renal crónica, embarazo, hipertensión arterial, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma con síntomas frecuentes de rescate y VIH con CD4 menor a 350 células por mL. Sin embargo, también se ha observado que existe cierto grupo de individuos con susceptibilidad a padecer con mayor severidad este tipo de infección que, incluso, puede llevar a un porcentaje mayor en la mortalidad, como las mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Esta es la razón de analizar y detallar las observaciones que recientemente han llevado a esta asociación, entre estos padecimientos.

La compleja relación entre los andrógenos y el SARS-CoV-2

El virus tiene una proteína mediada por andrógenos (serina proteasa 2 transmembrana: TMPRSS2) que desempeña un

papel fundamental en la preparación de las proteínas de pico del virus para que entren en la célula huésped, como uno de los primeros pasos implicados en la infección. Para ingresar a la célula, el virus SARS-CoV-2 recurre a las proteínas de pico como cebo para unirse al receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina celular, lo que conduce a la entrada e infección celular y, al parecer, su activación depende de los andrógenos. Es indispensable comprender que TMPRSS2 es decisiva para explicar las observaciones en la disparidad de género asociadas con COVID-19.

El conocimiento derivado de la investigación del cáncer de próstata reveló la naturaleza dependiente de los andrógenos de TMPRSS2: un receptor de andrógenos activado regula al alza el ARNm de TMPRSS2, mientras que la terapia de privación de andrógenos lo suprime. La naturaleza dependiente de andrógenos es evidente fuera de la próstata porque la administración de testosterona exógena, in vitro, aumenta modestamente la expresión de TMPRSS2. Las investigaciones in vitro adicionales han demostrado que la inhibición de TMPRSS2 puede prevenir la infectividad del SARS-CoV-2.

La actividad del receptor de andrógenos se considera un requisito para la transcripción del gen TMPRSS2. La expresión de TMPRSS2 disminuye cuando los hombres reciben tratamiento para privación de andrógenos; por lo tanto, la menor transcripción del gen TMPRSS2 podría conducir a una entrada viral reducida y síntomas más leves.¹

Pacientes femeninas pasadas por alto, como población de riesgo potencialmente mayor durante la pandemia de COVID-19

En mujeres en edad reproductiva, el síndrome de ovario poliquístico constituye el trastorno endocrino más frecuente. Luego de excluir otros trastornos relacionados (hiperprolactinemia, hipotiroidismo e hiperplasia suprarrenal congénita no clásica), disfunción ovárica (oligo o anovulación crónica) e hiperandrogenismo (clínico: hirsutismo o bioquímico: aumento de testosterona libre o en el índice de andrógenos libres) son las características decisivas para establecer el diagnóstico de

síndrome de ovario poliquístico. A pesar de la alta prevalencia de este síndrome, su etiología y fisiopatología subyacentes aún no están del todo aclaradas, mientras que el tratamiento de pacientes con síndrome de ovario poliquístico en la práctica clínica habitual sigue siendo fragmentado (por ejemplo, entre médicos generales, endocrinólogos y ginecólogos) y con importantes brechas de conocimiento entre los médicos con respecto al diagnóstico, tratamiento y los criterios de las características del síndrome.

Superposición entre características comunes del síndrome de ovario poliquístico y los factores de riesgo identificados para COVID-19 grave

Comorbilidades cardiometabólicas

El síndrome de ovario poliquístico es un trastorno endocrino complejo y, en parte, heterogéneo, que con frecuencia muestra una estrecha asociación con la obesidad, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, hipertensión, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño y enfermedad del hígado graso no alcohólico.

Incluso 75% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico también tienen obesidad, con aumento de la adiposidad central, incluso independientemente del índice de masa corporal. Este fenotipo de síndrome de ovario poliquístico es común y está vinculado con mayor resistencia a la insulina e hiperandrogenismo; por lo tanto, las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen una prevalencia notablemente mayor de intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico.

En general, los datos de metanálisis sugieren una prevalencia de diabetes tipo 2 incluso 4 veces mayor entre las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, que se agrega y es independiente de la obesidad. Como tal está claro que las enfermedades cardiometabólicas, que son comunes en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, tienen una superposición significativamente con los factores de riesgo que predisponen

a COVID-19 grave. Esta superposición entre el perfil cardiometabólico adverso de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico y los factores de riesgo clave identificados para los peores desenlaces clínicos de COVID-19 sugieren que esta población común de pacientes femeninas tiene un riesgo potencialmente mayor al esperado si se enfrenta una infección por SARS-CoV-2.

Hiperandrogenismo

Las observaciones indican que, en comparación con las mujeres, los hombres tienen mayor predisposición a la COVID-19 grave, independientemente de la edad. Los mecanismos moleculares que pueden facilitar esta predisposición masculina a COVID-19 graves se están investigando actualmente, con insistencia en el papel de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) que es activada por las proteínas de los picos SARS-CoV2 y actúa como uno de los mediadores clave para la entrada de SARS-CoV-2 en las células huésped. Llama la atención los posibles efectos de las hormonas sexuales en la expresión de ACE-2, con datos en animales que indican que la expresión y actividad de ACE-2 están influenciadas por las hormonas sexuales en varios tejidos: miocardio, tejido adiposo y los riñones.

Hace poco se publicó una observación preliminar acerca de la alta frecuencia de pérdida de cabello de patrón masculino en hombres hospitalizados con COVID-19. Esto sugiere que los andrógenos podrían estar implicados en la gravedad de COVID-19. De hecho, impulsado por la evidencia de que el sexo masculino predispone a COVID-19 grave y por el hecho de que las hormonas sexuales masculinas tienen repercusión en la vía ACE-2 que facilita la entrada de SARS-CoV-2 en las células huésped, se ha documentado que la alopecia androgénica significativa era una característica común (71%) en una pequeña cohorte de pacientes varones hospitalizados con COVID-19, en consecuencia, una posible asociación entre los andrógenos y la gravedad de COVID-19 parece plausible y podría respaldar, aún más, la hipótesis de que los antiandrógenos podrían representar una posible intervención adicional contra COVID-19 grave. Esta hipótesis, también, se vuelve relevante en el contexto del síndrome de ovario poliquístico porque estas mujeres, por un

lado, tienen hiperandrogenismo mientras que, por otro lado, ya pueden estar recibiendo tratamiento con antiandrógenos. Por ahora, escasean los datos referentes a la terapia antiandrogénica en mujeres con síndrome de ovario poliquístico en el contexto de COVID-19. Éste es un aspecto adicional del embarazo con síndrome de ovario poliquístico que debe estudiarse durante esta pandemia. Se ha propuesto un síndrome de ovario poliquístico masculino equivalente; como tal, existe una analogía potencial entre mujeres con síndrome de ovario poliquístico al igual que en hombres, ambos vinculados con comorbilidades coexistentes (diabetes mellitus, obesidad e hipertensión) que predisponen a COVID-19 grave.

En un estudio retrospectivo llevado a cabo en Alemania se informa que se han observado deficiencias graves de testosterona y dihidrotestosterona en una pequeña cohorte de hombres con enfermedad grave COVID-19, además en unos cuantos pacientes con COVID-19 de este estudio se observó una correlación positiva entre las concentraciones de testosterona y las citocinas proinflamatorias, sobre todo de interleucina 6 (IL-6).

Hiperinflamación

La gravedad de COVID-19, en ciertos casos, también parece estar relacionada con la predisposición al síndrome de tormenta de citocinas, con la liberación excesiva de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-7, IL-8, IL-2 e IL-1 β) en el tejido pulmonar infectado. De hecho, los datos disponibles sugieren que este síndrome puede inducir reacciones de hiperinflamación auto-suficientes en un subgrupo de pacientes con COVID-19 grave, lo que conduce a insuficiencia respiratoria y de múltiples órganos. Sobresale que la hipercitocinemia y las vías proinflamatorias activadas también se consideran que promueven la patogénesis y las complicaciones cardiometabólicas del síndrome de ovario poliquístico, en particular cuando se combinan con la obesidad central.

Ahora está debidamente establecido que las mujeres con síndrome de ovario poliquístico y obesidad tienen una disfunción marcada del tejido adiposo y una secreción irregular de adi-

pocinas-citocinas (aumento de la liberación de leptina, factor de necrosis tumoral e IL-6) que resultan en un estado proinflamatorio crónico. Además, en comparación con los controles sanos, las mujeres con síndrome de ovario poliquístico parecen tener, con frecuencia, polimorfismos en los genes que codifican las citocinas proinflamatorias, con el factor de necrosis tumoral alfa e IL-6. También se ha informado que estas dos últimas citocinas inducen esteroidogénesis de las células teca al aumentar las enzimas involucradas en la síntesis de andrógenos ováricos. Por su parte, ACE-2 se expresa ampliamente en el ovario; el receptor de andrógenos desempeña un papel importante en la inmunidad innata y adaptativa, particularmente en el reclutamiento de macrófagos y neutrófilos, que están estrechamente relacionados con COVID-19 en los pulmones. Por lo tanto, es posible que la inflamación crónica pueda constituir otro aspecto de la fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico que puede ser relevante para la hiperinflamación relacionada con COVID-19, como también se ha sugerido para la diabetes.

Origen étnico

Los datos de mortalidad indican que los grupos negros, asiáticos y de minorías étnicas (BAME) corren mayor riesgo de muerte por COVID-19, incluso después de ajustar por múltiples otras covariables.

Si bien menos prominente, este riesgo continuó aumentando significativamente después de tener en cuenta la edad y otras características sociodemográficas, así como las medidas de discapacidad y salud autoinformadas. Esto indica, además, que la diferencia en la mortalidad de COVID-19 entre los grupos étnicos se explica, solo en parte, por la desventaja socioeconómica y otros parámetros relacionados. Se considera que son múltiples los factores que contribuyen al mayor riesgo observado de los grupos BAME para la gravedad de COVID-19 y mortalidad: tasas más altas de las comorbilidades y desigualdades cardiometabólicas debido a un estado socioeconómico más bajo, y diferencias de comportamiento y culturales (convivencia intergeneracional con menos distanciamiento social en los hogares). El papel potencial de varios factores genéticos en esta asociación

también se ha propuesto como una posibilidad, incluidas las diferencias relacionadas con el origen étnico en las variaciones genéticas del receptor de andrógenos. En este contexto, debe destacarse que también se ha documentado una variación étnica sustancial con respecto al diagnóstico y la manifestación del síndrome de ovario poliquístico.

Existe una superposición significativa con la notable predisposición étnica para los desenlaces adversos de COVID-19, con datos crecientes que muestran que, particularmente, las mujeres de origen afroamericano, hispano, del Medio Oriente y del sur de Asia tienen características cardiometabólicas más frecuentes y peores del síndrome de ovario poliquístico. Además, ciertos polimorfismos de IL-6 parecen influir en la susceptibilidad al síndrome de ovario poliquístico en caucásicas, mientras que ciertos polimorfismos del factor de necrosis tumoral α pueden influir en la susceptibilidad al síndrome en asiáticas. Por lo tanto, no debe pasarse por alto el hecho de que los antecedentes de BAME también pueden agregarse a los factores superpuestos que promueven un perfil cardiometabólico desfavorable en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y COVID-19 grave.

Bajas concentraciones de vitamina D

La evidencia existente indica que la deficiencia de vitamina D puede contribuir al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), mientras que la mortalidad relacionada con COVID-19 aumenta con la edad avanzada y la comorbilidad cardiometabólica, que también tiene asociaciones positivas con concentraciones más bajas de vitamina D. Curiosamente, un análisis transversal reciente de datos de las concentraciones de vitamina D y la morbilidad-mortalidad por COVID-19 para 20 países europeos mostró correlaciones negativas entre las concentraciones medias de vitamina D. Un estudio fundamentado en la información del Biobanco del Reino Unido mostró que la vitamina D se asociaba con COVID-19 de forma univariable, pero no después del ajuste por factores de confusión. Por lo tanto, este estudio concluyó que estos hallazgos no respaldan un posible vínculo entre COVID-19 y las concentraciones de vitamina D.

La vitamina D es una hormona pleiotrópica suficientemente estudiada que modula las respuestas inmunitarias adaptativas e innatas, y puede regular la actividad de IL-6 y suprimir la respuesta a la citocina proinflamatoria de los macrófagos y las células epiteliales respiratorias a varios virus. Por lo tanto, el papel potencial de las bajas concentraciones de vitamina D en la gravedad de COVID-19 y el inicio de un síndrome de tormenta de citocinas relacionado merece una investigación con un protocolo más complejo.

Además, los datos de metanálisis indican que la complementación con vitamina D a mujeres con síndrome de ovario poliquístico podría disminuir, significativamente, las concentraciones circulantes de testosterona total y proteína C reactiva, mientras que puede aumentar la capacidad antioxidante total.

Posibles implicaciones relacionadas con COVID-19 en aspectos del tratamiento de síndrome de ovario poliquístico

Además de las condiciones-factores frecuentes mencionados, comunes en el síndrome de ovario poliquístico, pueden aumentar el riesgo de COVID-19 grave en esta población de pacientes. También es importante destacar ciertos puntos que han sido objeto de discusión en la bibliografía científica reciente en relación con COVID-19 y que también se relacionan con aspectos del tratamiento de pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Tratamiento con metformina

En varios países, la metformina se prescribe con frecuencia fuera de indicación real para el tratamiento de mujeres con síndrome de ovario poliquístico y elevado IMC, incluso sin diabetes mellitus coexistente, porque puede mejorar los desenlaces reproductivos y metabólicos en esas pacientes. Sin embargo, la metformina puede promover la acidosis láctica en el contexto de una deshidratación marcada y deterioro renal en COVID-19 grave. Por lo tanto, es aconsejable que las mujeres con síndrome de ovario poliquístico en tratamiento con metformina consideren suspender este agente cuando experimenten síntomas

de COVID-19, particularmente si se vuelven inestables, como también se recomienda para pacientes con diabetes.

Otros medicamentos con indicación para disminuir las concentraciones de glucosa

Al igual que con la metformina, las pacientes con síndrome de ovario poliquístico, diabetes y riesgo de padecer COVID-19 deben seguir las recomendaciones prácticas y pautas emitidas recientemente para medicamentos antidiabéticos. Debido al riesgo relacionado de cetoacidosis diabética y deshidratación de los inhibidores del cotransportador-2 de glucosa sódica (SGLT2i) debe considerarse la interrupción de estos agentes cuando se diagnostica COVID-19, en particular en pacientes sintomáticos.

Por el contrario, la administración de insulina debe continuarse y optimizarse, mientras sigue siendo el tratamiento de elección para pacientes gravemente enfermos con diabetes y COVID-19.

Además, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) parecen estar, en gran parte, bien tolerados y también pueden continuarse (la dosis de ciertos inhibidores de DPP4 puede necesitar ajustarse dependiendo de si la función renal está afectada en COVID-19 grave). Debido al mayor riesgo relacionado de hipoglucemia, también debe considerarse evitar-optimizar la prescripción de sulfonilureas en pacientes con COVID-19 grave.

En el contexto del control de la glucosa en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y diabetes también debe tenerse en cuenta el posible tratamiento con glucocorticoides que se administran a ciertos pacientes hospitalizados con COVID-19. De hecho, ese tratamiento con glucocorticoides para COVID-19 puede agravar la glucosa y la homeostasis metabólica, particularmente en mujeres con síndrome de ovario poliquístico que pueden tener resistencia a la insulina subyacente significativa y, a menudo, no diagnosticada. Como tal, en estos casos, los médicos tratantes deben estar en alerta máxima con respecto a la posible alteración metabólica inducida por los glucocorticoides y mitigar esto como se indica.

Medicamentos antihipertensivos

En virtud del papel de ACE-2 en facilitar la entrada de SARS-CoV-2 en las células huésped, los inhibidores de ACE para el tratamiento de pacientes con hipertensión, en el contexto de COVID-19, ha sido otro punto de debate reciente. Por lo tanto, como la hipertensión también es común en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, es importante señalar que un estudio reciente, con datos relevantes, en relación con cinco clases comunes de fármacos antihipertensivos, a saber: inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA), diuréticos tiazídicos, bloqueadores de los canales de calcio y los betabloqueantes no mostraron un aumento sustancial en el riesgo de pruebas COVID-19 positivo y COVID-19 grave. En general, los datos crecientes hasta el momento no muestran evidencia de que los inhibidores de la ECA o los BRA aumenten el riesgo de COVID-19, lo que respalda las pautas actuales que recomiendan continuar la indicación de estos medicamentos como se indica, a pesar de esta pandemia.

Aplicación en el hogar de la terapia de presión positiva continua en las vías respiratorias

La apnea obstructiva del sueño tiene alta prevalencia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y obesidad atribuida, al menos, en parte al hiperandrogenismo y la adiposidad central, y agrava aún más el perfil cardiometabólico adverso de estos pacientes. Como la apnea obstructiva del sueño puede causar diversos grados de saturación arterial de oxígeno reducida y complicaciones cardiometabólicas adicionales, la aplicación rutinaria de presión positiva continua en las vías respiratorias en el hogar a menudo está indicada en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y apnea obstructiva del sueño. Sin embargo, puesto que la presión positiva continua en las vías respiratorias se considera un procedimiento de generación de aerosoles de alto riesgo, que puede aumentar el riesgo de transmisión del SARS-CoV-2 a otros miembros del hogar, la terapia de presión positiva continua en las vías respiratorias de rutina en el hogar ha sido objeto de debate reciente. Para cualquier paciente con apnea obstructiva del sueño, con sospecha o confirmación de COVID-19 que se auto-aísla en casa,

es razonable considerar la interrupción de la terapia de presión positiva por un periodo corto, debido al riesgo potencial de transmisión en aerosol de SARS-CoV-2 a otros miembros del hogar. Alternativamente deben tomarse medidas estrictas de distanciamiento dentro del hogar (por ejemplo, cambiar de habitación y usar diferentes baños cuando sea posible) para proteger los contactos del hogar. Durante cualquier periodo de interrupción necesaria de presión positiva continua en las vías respiratorias, los pacientes con apnea obstructiva del sueño deben recibir información de los riesgos-consecuencias relacionados y evitar medicamentos sedantes y el consumo de alcohol. Además, durante esos periodos de interrupción temporal de la presión positiva continua también pueden considerarse otras medidas prácticas para reducir los síntomas relacionados con OSA, como la terapia posicional durante el sueño (cabeza elevada al menos 30 ° o sueño lateral), tratamiento de congestión nasal y aparatos dentales.

Recomendaciones prácticas para el tratamiento de pacientes con síndrome de ovario poliquístico durante la pandemia de COVID-19

En virtud de la superposición mencionada entre los factores de riesgo para COVID-19 grave y las características comunes de síndrome de ovario poliquístico, y las implicaciones que un diagnóstico de COVID-19 puede tener en varios aspectos de la atención de pacientes con síndrome de ovario poliquístico, es decisivo para la práctica clínica reconocer esa supervisión más cercana y un tratamiento revisado. Es posible que se requieran planes para esta población de pacientes femeninas durante esta pandemia. Como tal, los médicos que tratan a mujeres con síndrome de ovario poliquístico, independientemente de su especialidad, deben evaluar el perfil de riesgo de estas pacientes. Dependiendo del resultado de esta evaluación de riesgos con respecto a las comorbilidades que pueden predisponer a COVID-19 grave deben proporcionarse consejos relevantes acerca de temas como el blindaje y el autoaislamiento, cambios-optimización del tratamiento. Por lo tanto, los médicos deben reconocer este riesgo en esta población vulnerable de pacientes y ofrecer apoyo de salud mental apropiado para

la prevención y el tratamiento, según sea necesario. Además, debe mencionarse que COVID-19 parece predisponer a la trombosis, por lo que este diagnóstico también debe impulsar mayor vigilancia de posibles complicaciones tromboembólicas en mujeres con síndrome de ovario poliquístico que ya pueden tener un riesgo trombótico aumentado, particularmente cuando también coexisten factores protrombóticos adicionales: obesidad y anticoncepción hormonal oral.

Debido a que COVID-19 es una nueva enfermedad que ahora se está estudiando sistemáticamente, los médicos deben tener en cuenta que puede haber consecuencias impredecibles a más largo plazo después de una infección por SARS-CoV-2 que aún se desconocen: alteraciones a largo plazo de funciones endocrinas y homeostasis metabólica. Por lo tanto, el seguimiento de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, que se recuperan de COVID-19, también debe implementarse en la práctica clínica para diagnosticar y tratar rápidamente cualquier posible complicación a largo plazo de COVID-19.²

La sensibilidad a los andrógenos es la puerta de entrada a la gravedad de la enfermedad por COVID-19

La vulnerabilidad individual al coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) se ha relacionado con afecciones preexistentes e cada huésped. El riesgo individual se ha atribuido a múltiples comorbilidades, incluyendo EPOC, enfermedad metabólica, cardiovascular y pulmonar, sin embargo, este modelo de riesgo de mortalidad por enfermedad no explica las disparidades de género en la mortalidad por COVID-19. Sobre todo, el de la pequeña pero no insignificante cantidad de adultos jóvenes sanos que murieron después de la infección por SARS-CoV-2.

Un informe reciente de 5,700 pacientes con COVID-19 en Nueva York mostro una diferencia drástica de más de seis veces más muertes masculinas en un rango de edad muy productivo (40-49 años) y aproximadamente dos veces más admisiones masculinas de 30-49 años. En Alemania, la proporción de mortalidad de hombres a mujeres ha sido de aproximadamente 1,5-1 entre los pacientes evaluados. Sin embar-

go, es importante tener en cuenta que la población mayor de 70 años es predominantemente femenina. Analizando a los menores de 70 años, la proporción de mortalidad masculina a femenina es superior a 3-1.

Varios otros estudios han informado una diferencia significativa en la incidencia de casos graves entre mujeres y hombres. Entre los 1099 casos reportados en un estudio, el 58% eran hombres, y entre los 67 pacientes con enfermedad grave que necesitaban cuidados intensivos, ventilador no invasivo, o que murieron, 67% eran hombres. Los informes epidemiológicos generalmente no consideran la obesidad y el tabaquismo como covariables en el análisis del impacto del género. La obesidad es particularmente confusa ya que la obesidad en hombres de edad avanzada puede estar asociada con una actividad androgénica reducida, en lugar de potenciada. Fumar actualmente parece tener un efecto protector paradójico. Todos los datos epidemiológicos publicados hasta el momento informaron que los pacientes con COVID-19 muestran una prevalencia muy baja de fumadores, sin asociación significativa entre el tabaquismo actual y la enfermedad grave en pacientes con COVID-19. Al mismo tiempo, es probable que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica sea más común en la población masculina mayor que en la femenina, como consecuencia de los hábitos laborales y de fumar.

Las observaciones epidemiológicas notan síntomas más leves y tasas de infección en niños. En una revisión de 72.314 casos realizada por el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades, los niños menores de 10 años representaron menos del 1% del total de casos, sin informes fatales. En la serie de 1.099 casos confirmados por laboratorio, solo nueve (menos del 1%) tenían menos de 14 años, entre los cuales, solo uno tenía una enfermedad grave.

En otro estudio, a 1391 niños de 0 a 15 años se les aplicaron pruebas de detección de sospechoso de SARS-CoV-2, solo 171 (12%) tuvieron una prueba positiva (60.8% eran hombres), entre las 171 pruebas positivas, 15% fueron asintomáticos y 20% fueron oligosintomáticos. Otro estudio epidemiológico en 36 niños menores de 16 años informó una mayor prevalencia de COVID-19 en hombres (64%).

Otro informe del caso de un recién nacido masculino fue documentado con rinitis y tos sin incidentes. El recién nacido estaba en contacto cercano con su padre que padecía infección de las vías respiratorias superiores y conjuntivitis.

Una posible explicación para la mayor tasa de mortalidad y la gravedad de la enfermedad entre los pacientes masculinos y la tasa de mortalidad extremadamente baja entre los pre-púberes puede deberse a la acción de los andrógenos en los tejidos objetivo, como el pulmón. Estas diferencias basadas en el sexo en la vulnerabilidad a la infección por SARS-CoV-2 y el aumento de la carga viral en los pulmones en los machos se han reportado en experimentos in vivo en ratones.

Los mecanismos intracelulares mediados por andrógenos para la infección por SARS-CoV-2 se han resumido previamente, pero aún se desconoce el papel de los medicamentos antiandrógenos profilácticamente o después de la infección por SARS-CoV-2, sin embargo, los mecanismos celulares de la infección por SARS proporcionan pistas importantes para el desarrollo de terapias.

Por ejemplo, el primer paso biológico requerido para la infectividad viral del virus SARS-CoV-2 es el cebado de las proteínas espiga por la proteasa transmembrana, serina 2 (TMPRSS2). TMPRSS2 se expresa en la superficie de los neumocitos tipo II en el tejido pulmonar humano. Aunque se ha encontrado que otras proteasas activan las proteínas de pico in vitro, solo la actividad TMPRSS2 se considera esencial para la entrada viral y la replicación en huéspedes infectados, TMPRSS2 también puede escindir la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para la entrada viral aumentada, como se ha demostrado para el SARS-CoV-1.

El gen TMPRSS2 se encuentra en el cromosoma humano 21q22.3, codifica un polipéptido de 492 aminoácidos. La actividad del receptor de andrógenos es necesaria para la transcripción de TMPRSS2, como ningún otro elemento regulador de la TMPRSS2. Además, se encontró que la expresión de ARNm de TMPRSS2 estaba regulada por andrógenos en las células de próstata, y el receptor de andrógenos es responsable de la

regulación positiva del ARNm de TMPRSS2, Además, el tratamiento con andrógenos aumentó la activación del zimógeno TMPRSS2 en cultivo celular y en un modelo de xenoinjerto de ratón, lo que sugiere que los andrógenos regulan TMPRSS2 en las concentraciones de transcripción y postraducción.

El gen TMPRSS2 se expresa, principalmente, en la próstata adulta, pero también en muchos otros tejidos, sobre todo en el colon, intestino delgado, páncreas, riñón, pulmón e hígado. Además, se encuentra en el pulmón y el riñón del feto. TMPRSS2 se expresa en los órganos diana para COVID-19: pulmones, hígado y riñones. La expresión de ACE2 comparte muchas similitudes con TMPRSS2; también se expresa en los pulmones, hígado, riñones y próstata. ACE2 está implicado en el anclaje viral de SARS-CoV-2 a la superficie celular y también se ve afectado por los andrógenos, con mayor actividad en los hombres. TMPRSS2: la transcripción ocurre en los pulmones, en concentraciones altas en hombres y mujeres adultos.

La sensibilidad a los andrógenos puede ser un factor importante en la gravedad de la enfermedad en hombres, que son más propensos a estos efectos porque el gen AR se localiza en el cromosoma X. Varios estudios han demostrado que la sensibilidad a los andrógenos se asocia con los polimorfismos de longitud de repetición CAG, en el primer exón del gen del receptor de andrógenos. Las repeticiones CAG más cortas predisponen a los hombres a la alopecia androgenética, acné y piel grasa. Del mismo modo, creemos que las repeticiones CAG más cortas en el gen del receptor de andrógenos pueden asociarse con mayor gravedad y mortalidad de la COVID-19. Una observación interesante que respalda esta teoría es la tasa de mortalidad desproporcionada observada en pacientes afroamericanos con COVID-19. Los afroamericanos, como grupo étnico, tienden a llevar una versión más corta de la repetición de CAG en el gen del receptor de andrógenos. Por lo tanto, los polimorfismos AR podrían ser un factor muy importante en la vulnerabilidad étnica conocida.

Si bien hay esperanza en la vacuna, el SARSCoV-2 puede escapar a la respuesta humoral dirigida a las proteínas *spike* (en pico) a través de la escisión de TMPRSS2; por lo tanto, los

hombres tenderían a responder menos a los anticuerpos neutralizantes y a los anticuerpos monoclonales dirigidos a esa proteína.

La puerta de entrada de los andrógenos a la COVID-19 tiene múltiples puntos de control para objetivos terapéuticos, que incluyen medicamentos de indicación común en la práctica clínica para tratar pacientes con características hiperandrogénicas: alopecia androgenética, acné, pubertad de inicio temprano, hirsutismo y quimioterapia para cáncer de próstata.

Al evaluar las tasas de mortalidad y de gravedad en múltiples informes epidemiológicos se observa que tienden a seguir un patrón que se relaciona con las concentraciones esperadas de testosterona en la población. Al igual que en otras enfermedades, la gravedad puede amplificarse por la arquitectura genética basada en el sexo. Las concentraciones de andrógenos, combinadas sinérgicamente con la fragilidad impuesta por el envejecimiento, podrían explicar la severidad y mortalidad general observada en la población general.

En casos graves de COVID-19 en pacientes femeninas con aumento de andrógenos, por ejemplo, mujeres con síndrome metabólico, o que reciben anticonceptivos con hormonas progestágenas que se unen al receptor de andrógenos. Además, hay muchas enfermedades que podrían aumentar la actividad de andrógenos en las mujeres y podría correlacionarse con vulnerabilidad creciente a la COVID-19.

Por lo general, en el mismo grupo de edad, las mujeres tienen concentraciones mucho más bajas de testosterona que los hombres; sin embargo, se sabe que algunos padecimientos incrementan las concentraciones de hormona andrógena en las mujeres. La hiperplasia suprarrenal congénita es una clase de trastornos autosómicos recesivos caracterizados por deficiencia hormonal específica (deficiencia de 21-hidroxilasa). La deficiencia de 21-hidroxilasa resulta del incremento en los precursores suprarrenales que se metabolizan en exceso hacia andrógenos; es decir, en testosterona y dihidrotestosterona (DHT). Los estudios sugieren que las mujeres con deficiencia de 21-hidroxilasa tienen un mayor riesgo de enfermar.

Algunas mujeres con diagnóstico de deficiencia de 21-hidroxilasa como criterio para el síndrome de ovario poliquístico, tienen como característica común el hiperandrogenismo. El metabolismo tiene una relación directa con el hiperandrogenismo en estas mujeres, concentraciones genéticamente más altas de testosterona en las mujeres se asociaron con un mayor riesgo de diabetes tipo 2 (probabilidades cociente (OR) = 1.37 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.22– 1.53)) y síndrome de ovario poliquístico (OR = 1.51 [IC 95%: 1.33– 1.72]), mientras que concentraciones más altas de testosterona reducen el riesgo de diabetes tipo 2 en hombres (OR = 0.86 [IC95%: 0.76- 0.98].³ En coincidencia con el síndrome de ovario poliquístico se asocia con repeticiones CAG más cortas en el gen del receptor de andrógenos.

El papel de los andrógenos en la gravedad y mortalidad por COVID-19 podría explicar el sesgo de género en las tasas de mortalidad. Además, la sensibilidad a los andrógenos explica la baja tasa de mortalidad entre los niños prepúberes y la mayor tasa de mortalidad observada en los países africanos, que en población estadounidense. El estudio de la alopecia androgenética, en pacientes hospitalizados con COVID-19, fortalece aún más nuestra teoría. Un estudio futuro de las variaciones genéticas en pacientes fallecidos con COVID-19 puede permitir las bases para un diagnóstico que permita identificar a los individuos vulnerables.⁴

CONCLUSIONES

Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico parecen pertenecer a un grupo de edad y sexo menos afectado por COVID-19. A pesar de ello debe destacarse que en este grupo de población común coexista una alta prevalencia de padecimientos que pueden aumentar, significativamente, el riesgo de peores desenlaces relacionados con COVID-19. La superposición de padecimientos no debe pasar inadvertida en la práctica clínica, sobre todo porque las mujeres con síndrome de ovario poliquístico suelen recibir atención fragmentada de múltiples servicios de salud. De manera paralela también es necesario advertir a las pacientes con síndrome de ovario poliquístico los riesgos potenciales de COVID-19 y cómo esta infección puede dificultar su tratamiento.

El tratamiento antiandrogénico puede indicarse a pacientes con COVID-19. Si no se encuentra una vacuna, o no es efectiva, la supresión de andrógenos, como tratamiento profiláctico, podría reducir la carga de enfermedad por COVID-19. Puesto que ciertos antiandrógenos, como la finasterida, implican bajo riesgo de eventos adversos graves, la asistencia médica a ciertos grupos de trabajadores (policías y el personal militar) podría, potencialmente, indicar antiandrógenos como tratamiento profiláctico. Si bien pueden existir mecanismos conocidos de la enfermedad, también puede haber otras vías alternas y desconocidas para la infección por SARS-CoV-2 hasta este momento.

REFERENCIAS

1. Ory J, et al. Understanding the Complex Relationship Between Androgens and SARS-CoV2. *Urology* 2020; 20: 30812-8. doi: 10.1016/j.urology.2020.06.048
2. Kyrou I, et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and COVID-19: an overlooked female patient population at potentially higher risk during the COVID-19 pandemic. *BMC Med* 2020; 18: 220-22.
3. Ruth KS. Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women. *Nat Med* 2020;26:252-258 doi: 10.1038/s41591-020-0751-5
4. Wambier CG. Androgen sensitivity gateway to Covid-19 disease severity. *Drug Dev Res* 2020;6. DOI: 10.1002 / ddr.21688