

COVID-19 Y PREECLAMPSIA

Fecha de actualización: 23 de diciembre del 2020

REDACCIÓN:	DANIELA CARTAGENOVA MARÍA LORENA VELA MORA ALEX SEBASTIAN GARCÍA GUTIÉRREZ EDUARDO ROMÁN
EDICIÓN:	CHRISTIAN LEONARDO MOLINA-HINOJOSA, MD. Ob&Gyn. PhD(c).
APROBACIÓN:	CHRISTIAN LEONARDO MOLINA-HINOJOSA, MD. Ob&Gyn. PhD(c).
PUBLICACIÓN:	CAMILA NICOLE MUELA FLORES

PUNTOS CLAVE



- Se debe realizar un tamizaje a las pacientes embarazadas, para realizar una PCR-TR en las pacientes que ameriten.
- La actividad de SARS-CoV-2 en el receptor de enzima convertidora de angiotensina II, se asocia con una presentación similar a preeclampsia en pacientes obstétricas.
- El sello distintivo de la preeclampsia es la disfunción endotelial, y la infección por COVID-19 en el embarazo puede iniciar y/o simular una endotelitis
- Hay un bajo nivel de evidencia en el tema a discusión.

FECHA DE LA BÚSQUEDA

26 octubre, 2020

FUENTES DE BUSQUEDA

PubMed

TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

((("Pre-Eclampsia" [Mesh])OR Pre- Eclampsia OR Preeclampsia OR Pregnancy Toxemias) AND (COVID19 OR SARS-Cov-2 OR Novel Coronavirus OR Wuhan Coronavirus OR Coronavirus Disease 19 OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 OR 2019-nCoV infection OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept]) OR ("COVID-19" [Supplementary Concept]))

RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

Se encontraron 39 artículos, de los cuales se revisaron e incluyeron 22. Se incluyeron estudios observacionales, cartas al editor, reportes de caso y comentarios.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	2
CLINICA DE PREECLAMPSIA	2
FISIOPATOLOGIA	3
DIAGNÓSTICO	3
TRATAMIENTO Y MANEJO DE MUJERES EMBARAZADAS CON COVID-19 Y SOSPECHA DE PREECLAMPSIA	4
CONCLUSIÓN	4
FIGURAS Y TABLAS	5
TABLA 1. FARMACOTERAPIA PARA EMBARAZADAS CON COVID-19 Y SOSPECHA DE PREECLAMPSIA.	5
FIGURA 1. MECANISMO DE ACCIÓN.	6
REFERENCIAS	6

INTRODUCCIÓN

El virus SARS-CoV-2 ha presentado grandes inconvenientes para trabajadores de la salud desde su aparición en diciembre del 2019. El dilucidar su mecanismo de acción ha ayudado a la interpretación de hallazgos y definición de criterios para identificar esta enfermedad de manera oportuna. Uno de estos mecanismos es la acción agonista del virus sobre el receptor de la enzima convertidora de angiotensina II, cuya actividad se ve relacionada con la regulación de la presión arterial. En pacientes obstétricas, este mecanismo se presenta como un mayor inconveniente, ya que la elevación de la presión arterial, junto con otros factores acompañantes, se asocia a condiciones como la preeclampsia. Se define a esta presentación del SARS-CoV-2 como el **Síndrome Similar a Preeclampsia**, el cual dispone un dilema en cuanto al manejo y cuidado que se debe dar a pacientes con esta condición,

e invita a la instauración de medidas para diferenciar estas dos patologías para asegurar el mejor tratamiento.

CLINICA DE PREECLAMPSIA

La preeclampsia clásicamente se define como hipertensión que se presenta después de la semana 20 de embarazo, combinada con proteinuria (>300 mg/día), u otra falla orgánica en la madre como insuficiencia renal aguda, compromiso hepático, complicaciones neurológicas o hematológicas, etc.(1)

En el estudio observacional realizado por Mendoza et al., se reportó que 6 de 8 casos con Covid severo desarrollaron características compatibles con preeclampsia, además de síntomas determinantes de severidad en la enfermedad por coronavirus como fiebre, disnea severa, insuficiencia respiratoria y compromiso del parénquima pulmonar por imagen.(2) La preeclampsia en dicho estudio se definió como una elevación de reciente comienzo de la presión arterial por sobre 140/90 mmHg o empeoramiento de una hipertensión preexistente, añadida proteinuria de reciente comienzo con un índice proteína a creatinina mayor a 0.3 mg/dL o al menos uno de los siguientes síntomas sugestivos de preeclampsia: síntomas cerebrales o visuales, duplicación de las transaminasas, plaquetas menos de 100 000/ μ L, creatinina por encima de 1.1 mg/dL o la presencia de edema pulmonar.(2)

Se han reportado casos como el descrito por Dap et al (3), sobre una mujer gestante de 37 semanas con clínica sugestiva de Covid leve al ingreso e x hisopado nasofaríngeo positivo para SARS Cov-2. Debido a que la paciente tenía una tensión arterial al ingreso de 149/89, fue investigada para proteinuria que resultó de 1,5 gr /24 horas. Por este motivo, requirió una cesárea según sus guías nacionales, en el que se obtuvo un producto saludable.(3) La paciente desarrolló un SDRA con insuficiencia respiratoria severa que requirió traslado a UCI, ventilación mecánica y oxigenación extracorpórea por diez días, eventualmente la paciente se recuperó por completo.(3)

FISIOPATOLOGIA

Estudios preclínicos sugieren que, durante el embarazo, existe una regulación positiva de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE-2), lo que confiere efectos protectores cuando existe lesión pulmonar aguda. El ACE-2 tiene una alta eficiencia catalítica para generar angiotensina 1-7 (Ang1-7), la misma que inactiva el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II, lo cual genera vasodilatación. Se ha visto que, los niveles plasmáticos de Ang1-7, aumentan fisiológicamente de una manera significativa en las mujeres con un embarazo normal durante el tercer trimestre, lo que, contribuye a la vasodilatación sistémica y disminución de la presión arterial, a pesar de la alta regulación de otros componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (4). Los coronavirus se unen a sus células diana mediante ACE-2, se cree que existe un factor protector adicional en mujeres en edad reproductiva, que son los estrógenos, los mismos que también aumentan la expresión de ACE-2, los cuales son congruentes con los datos del Sistema de Vigilancia Italiano, en el cual se ha visto que la mortalidad por esta infección en mujeres en edad fértil es mucho menor en comparación con hombres de la misma edad (5). Durante un embarazo normal, el útero y placenta generan también una sobreproducción de ACE-2. Debido a la mayor expresión de ACE-2, las mujeres embarazadas pueden tener un riesgo aumentado de infecciones por COVID-19, este, al unirse al ACE-2, forma un complejo ACE-2-virus, el cual puede generar inactivación de ACE-2. Curiosamente los niveles de Ang1-7 son menores en mujeres con embarazos complicados por preeclampsia (6). El complejo ACE-2-virus provoca su regulación a la baja de Ang1-7, lo que genera los efectos inflamatorios, vasoconstricción y pro trombóticos, que ocurren en la preeclampsia (7). La etiología del síndrome similar a preeclampsia no se comprende en su conjunto pero se cree que su aparición está basada en una respuesta inflamatoria exagerada con altos niveles de interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa, interferón gama, entre otros, lo cual conduce a un daño endotelial con sobreexpresión de las células estromales mesenquimatosas de la placenta en los casos de COVID-19 más severos (8,9). El sello distintivo de la preeclampsia es la disfunción endotelial, y la infección por COVID-19 en el embarazo puede iniciar y/o simular una endotelitis por una disfunción microvascular, está más una inflamación sistémica produce vasoconstricción e isquemia, lo que empeora el estado protrombótico, lo cual se evidencia al existir reportes de casos de accidente cerebrovascular, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda en pacientes infectados con COVID-19 (10–12).

DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA Y COVID-19

Debido al uso de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para ingresar efectivamente al huésped, el SARS-CoV-2 puede generar manifestaciones de fisiopatología similar que la preeclampsia (13). Por lo tanto, uno de los principales desafíos para el personal médico es diagnosticar a las pacientes adecuadamente para una correcta decisión de tratamiento, tomando en cuenta que el parto es el único capaz de curar a una paciente con preeclampsia (14).

Si bien tanto el COVID-19 como la preeclampsia comparten anomalías de laboratorio en común (7), las características para buscar ante una sospecha de padecer esta complicación según estudios recientes son los siguientes:

- Elevación de marcadores inflamatorios: IL-6, IL-10, TNF alfa (14,15). En uno de los estudios, se encontró que los valores de **IL-6** disminuyeron notoriamente una vez realizada las cesárea en sus pacientes, sin embargo no se sabe si se debió a una mejora en los síntomas de COVID-19 o a la presencia de un síndrome de HELLP atípico y COVID-19 (15)
- Elevación de ferritina (14)

- Trombocitopenia, que se debe tomar en cuenta al ser considerado un **factor de riesgo para la severidad** en preeclampsia (14)
- Un estudio reportó el uso del índice de pulsatilidad de la arteria uterina y los factores angiogénicos [sFlt-1/PlGF] como un posible mecanismo de diferenciar a un síndrome similar a preeclampsia de un caso de preeclampsia real en pacientes embarazadas con COVID-19 (16). Sin embargo, se debe tomar en cuenta que no todos los casos de preeclampsia son iguales, y que estos marcadores son útiles en etapas tempranas de la enfermedad (17)

TRATAMIENTO Y MANEJO DE MUJERES EMBARAZADAS CON COVID-19 Y SOSPECHA DE PREECLAMPSIA

La principal diferencia entre el síndrome similar a preeclampsia y la preeclampsia como tal es que el primero se trata con la mejora de la condición respiratoria, mientras que el segundo requiere inducir el parto para su resolución (13). Adicional a esto, se debe tomar en cuenta el manejo prenatal, posparto, y fármacos disponibles para tratar a la paciente.

Respecto a los cuidados prenatales, se debe realizar un tamizaje a las pacientes embarazadas en busca de síntomas, antecedentes de viajes y antecedentes de contactos relevantes con COVID-19, para realizar una PCR-TR en las pacientes que ameriten (7). De igual manera, se puede considerar la administración de corticoesteroides entre las semanas 24 y 33 de gestación para la maduración fetal pulmonar, en caso sea necesario tratar a la preeclampsia por medio del parto (7). Una vez inducido el parto, la separación entre la madre y bebé se debe considerar únicamente en casos donde la madre esté muy enferma (7). De igual manera, se debe realizar un plan de seguimiento obstétrico que incluya seguimiento de crecimiento fetal en caso de ser necesario (parto prematuro) (15).

Al momento de considerar farmacoterapia, se debe tomar en cuenta tanto el alivio de los síntomas de COVID-19 como de la preeclampsia. La tabla 1 resume los fármacos con mayor evidencia para el uso de madres embarazadas.

CONCLUSIÓN

El bajo nivel de evidencia sobre el síndrome similar a preeclampsia causado por COVID-19 demanda la realización de estudios más enfocados para poder definir conductas de manejo y criterios de inclusión en pacientes con esta condición. Sin embargo, independientemente de los conocimientos que se disponen hasta la actualidad, es imperativo conocer de la existencia de esta presentación del SARS-CoV-2 para definir los requerimientos que la paciente obstétrica necesita al momento de llegar a la consulta, así como poder definir un mejor tratamiento para su condición.

FIGURAS Y TABLAS

Fármaco	Mecanismo de acción	Seguridad
Hidroxicloroquina o Cloroquina	Reduce citoquinas inflamatorias e interfiere con la síntesis de los receptores ACE2 (7)	Se la considera segura en general y se usa sobre todo en pacientes con enfermedades autoinmunes. Hay preocupación por causar prolongación del intervalo QT (7)
Hidroxicloroquina y Azitromicina	Reduce la replicación viral y disminuye la producción de IL-6 e IL-8 (7)	Hidroxicloroquina: mismas indicaciones anteriores. Azitromizina se considera segura (7)
Lopinavir/ritonavir	Inhibe la proteasa tipo 3-quimiotripsina (7)	Tiene buen perfil de seguridad en pacientes embarazadas con VIH (7)
Interferón	Citoquina antiviral (7)	Efectos adversos varían según la preparación. No hay suficientes datos sobre su efectividad (7)
Corticoesteroides	Antiinflamatorio (7)	Seguro; aprobado para maduración fetal pulmonar en embarazos pretérminos (7)
IECAs o bloqueadores del receptor de angiotensina	Bloquea receptores ACE2, impidiendo la entrada del virus a la célula (7)	Contraindicada en embarazo (7)
Plasma convalescente	De donantes recientemente recuperados de la infección (7)	No hay datos suficientes, pero tomar en cuenta que se usan Igs específicas para varicela en el embarazo (7)
Sulfato de magnesio (18–20)	Tiene un efecto depresor en el sistema nervioso central	Seguro – indicado en eclampsia y preeclampsia (21)
Labetalol (19,20)	Bloqueador adrenérgico no selectivo	Recomendación amplia en el embarazo (22), utilización en dos reportes de casos (19,20)

TABLA 1. FARMACOTERAPIA PARA PACIENTES EMABARAZADAS CON COVID-19 Y SOSPECHA DE PREECLAMPSIA. La información recolectada está basada en la literatura disponible acerca de este tipo de pacientes y en los fármacos con suficiente información para dar una recomendación preliminar.

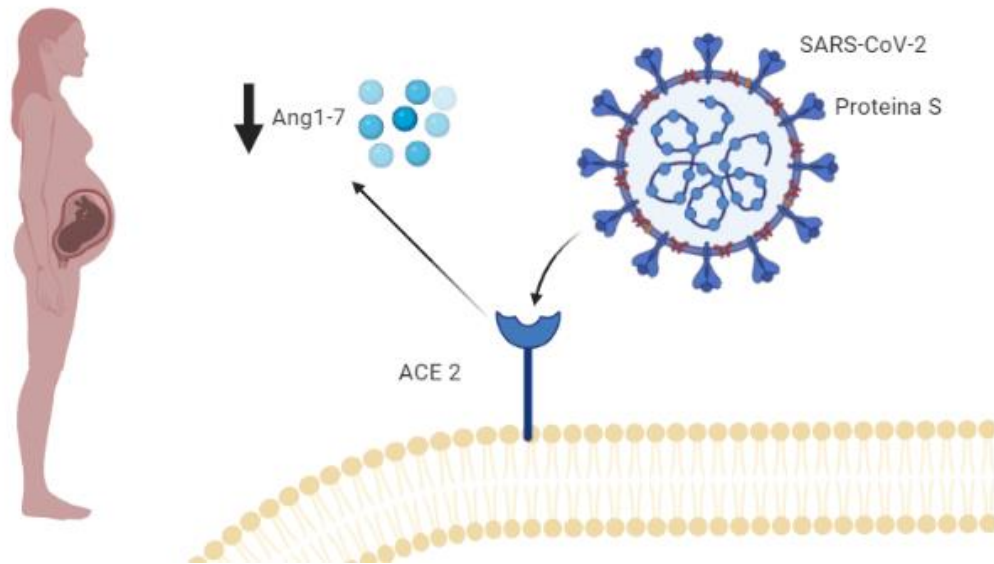


FIGURA 1. MECANISMO DE ACCIÓN. SARS–CoV-2 es un virus de ARN, pueden infectar las células humanas a través del receptor ACE2. El complejo ACE-2-virus provoca su regulación a la baja de Ang1-7, lo que genera los efectos inflamatorios, vasoconstricción y protrombóticos, que ocurren en la preeclampsia.

REFERENCIAS

1. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Preeclampsia. *Lancet (London, England)*. 2016 Mar;387(10022):999–1011.
2. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Carreras E, Suy A. Authors' reply re: Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2020 Nov;127(12):1576–7.
3. Dap M, Morel O. Proteinuria in Covid-19 pregnant women: Preeclampsia or severe infection? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Sep;252:612.
4. Levy A, Yagil Y, Bursztyn M, Barkalifa R, Scharf S, Yagil C. ACE2 expression and activity are enhanced during pregnancy. *Am J Physiol Integr Comp Physiol [Internet]*. 2008 Dec;295(6):R1953–61. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.90592.2008>
5. COVID-19 integrated surveillance: key national data [Internet]. March – April. 2020. Available from: www.epicentro.iss.it
6. Velloso EP, Vieira R, Cabral AC, Kalapothakis E, Santos RAS. Reduced plasma levels of angiotensin-(1-7) and renin activity in preeclamptic patients are associated with the angiotensin I- converting enzyme deletion/deletion genotype. *Brazilian J Med Biol Res [Internet]*. 2007 Apr;40(4):583–90. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2007000400018&lng=en&tlng=en
7. Narang K, Enninga EAL, Gunaratne MDSK, Ibirogba ER, Trad ATA, Elrefaei A, et al. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 During Pregnancy: A Multidisciplinary Review. *Mayo Clin Proc*. 2020 Aug;95(8):1750–65.
8. Rolfo A, Giuffrida D, Nuzzo AM, Pierobon D, Cardaropoli S, Piccoli E, et al. Pro-Inflammatory Profile of Preeclamptic Placental Mesenchymal Stromal Cells: New Insights into the Etiopathogenesis of Preeclampsia. Shi X-M, editor. *PLoS One [Internet]*. 2013 Mar 19;8(3):e59403. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0059403>

9. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications [Internet]. Vol. 366, *The BMJ*. BMJ Publishing Group; 2019 [cited 2020 Dec 23]. Available from: <http://www.bmj.com/>
10. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* [Internet]. 2020 Jul;191:145–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384820301201>
11. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 Jun 1;77(6):683. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549>
12. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. *Radiol Cardiothorac Imaging* [Internet]. 2020 Apr 1;2(2):e200067. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/ryct.2020200067>
13. Coronado-Arroyo JC, Concepción-Zavaleta MJ, Zavaleta-Gutiérrez FE, Concepción-Urteaga LA. Is COVID-19 a risk factor for severe preeclampsia? Hospital experience in a developing country. Vol. 0, *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. Elsevier Ireland Ltd; 2020.
14. Abbas AM, Ahmed OA, Shaltout AS. COVID-19 and maternal pre-eclampsia; a synopsis.
15. Ronnje L, Länsberg J-K, Vikhareva O, Hansson SR, Herbst A, Zaigham M. Complicated COVID-19 in pregnancy: a case report with severe liver and coagulation dysfunction promptly improved by delivery. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2020 Dec 4;20(1):511. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-020-03172-8>
16. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG*. 2020 Oct;127(11):1374–80.
17. Amorim MM, Takemoto MLS, Katz L. Re: Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe coronavirus disease 2019: a prospective observational study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2020 Nov 27;127(12):1577–1577. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.16402>
18. Sinkey RG, Rajapreyar I, Robbins LS, Dionne-Odom J, Pogwizd SM, Casey BM, et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Postpartum Patient with Superimposed Preeclampsia and COVID-19. *Am J Perinatol Reports* [Internet]. 2020 Apr 4;10(02):e165–8. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0040-1712926>
19. Hansen JN, Hine J, Strout TD. COVID-19 and preeclampsia with severe features at 34-weeks gestation. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2020 Jun; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675720305398>
20. Garcia Rodriguez A, Marcos Contreras S, Fernandez Manovel SM, Marcos Vidal JM, Diez Buron F, Fernandez Fernandez C, et al. SARS-COV-2 infection during pregnancy, a risk factor for eclampsia or neurological manifestations of COVID-19? Case report. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Oct;20(1):587.
21. Witlin AG, Sibai BM. Magnesium sulfate therapy in preeclampsia and eclampsia. Vol. 92, *Obstetrics and Gynecology*. *Obstet Gynecol*; 1998. p. 883–9.
22. Easterling TR. *Pharmacological Management of Hypertension in Pregnancy*. 2014;