



UNAP



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PREECLAMPSIA DURANTE LA EPIDEMIA DE COVID 19 EN EL
HOSPITAL REGIONAL DE LORETO ENTRE MARZO Y AGOSTO
DEL 2020**

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE SEGUNDA ESPECIALIDAD
PROFESIONAL EN MEDICINA HUMANA VÍA RESIDENTADO MÉDICO
CON MENCIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTADO POR:

JORGE LUIS JARAMILLO HERNANDEZ

ASESOR:

M.C. BEDER CAMACHO FLORES, Dr.

IQUITOS, PERÚ

2021



UNAP

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
"Rafael Donayre Rojas"
UNIDAD DE POS GRADO



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN N° 10-DUPG-FMH-UNAP-2021

En la ciudad de Iquitos, en el Salón de Grados de la Facultad de Medicina Humana, a los 04 días del mes de noviembre del año 2021; a horas 11:00, se dio inicio a la Ejecución del Proyecto de Investigación Titulado: **"PRE ECLAMPسيا DURANTE LA EPIDEMIA DE COVID 19 EN EL HOSPITAL REGIONAL DE LORETO ENTRE MARZO Y AGOSTO DEL 2020"**; con Resolución Decanal N° 076-2021-FMH-UNAP, del 15 de marzo del 2021, presentado por el Médico Cirujano **JORGE LUIS JARAMILLO HERNANDEZ**, para optar el Título Profesional de Segunda Especialidad Profesional en Medicina Humana, vía Residentado Médico, con mención en **GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**, de la Facultad de Medicina Humana "Rafael Donayre Rojas" de la Universidad Nacional de la Amazonía Peruana, en la modalidad presencial, que otorga la universidad de acuerdo a Ley y Estatuto.

El Jurado calificador y dictaminador designado mediante Resolución Decanal N° 276-2020-FMH-UNAP, del 01 de setiembre del 2020, está integrado por:

Mg. SP. Javier Vásquez Vásquez	Presidente
Mc. Yessenia Vanessa Sherrezade Ramos Rivas	Miembro
Mc. Luis Gabriel Godoy Pérez	Miembro

Luego de haber revisado y analizado con atención el Proyecto de Investigación; El Jurado después de las deliberaciones correspondientes, llegó a las siguientes conclusiones:

El Proyecto de Investigación ha sido: Aprobado por Unanimitad con la Calificación: 17

Estando el Médico Cirujano apto para obtener el Título Profesional de Segunda Especialidad Profesional en Medicina Humana Vía Residentado Médico con Mención en **Ginecología y Obstetricia**.

Siendo las 12:00 horas, se dio por terminado el acto.

 Mc. Yessenia Vanessa Sherrezade Ramos Rivas Miembro	 Mg. SP. Javier Vásquez Vásquez Presidente	 Mg. Dr. Luis Gabriel Godoy Pérez Miembro
	 Dr. Bedel Camacho Flores Asesor	

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN APROBADO EL 04 DE
NOVIEMBRE DE 2021, A LAS 12: 00 HORAS, EN EL SALON DE
GRADOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA HUMANA DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONÍA PERUANA, EN LA
CIUDAD DE IQUITOS, PERÚ



Mg. SR. JAVIER VÁSQUEZ VÁSQUEZ
PRESIDENTE



M.C. YESSENIA VANESSA SHERREZADE RAMOS RIVAS
MIEMBRO



Mg. DIU LUIS GABRIEL GODOY PÉREZ
MIEMBRO



Dr. BEDER CAMACHO FLORES
ASESOR

ÍNDICE

Portada.....	01
Acta.....	02
Jurados.....	03
Índice	04
RESUMEN.....	05
Abstract.....	06
I. DATOS GENERALES.....	07
II. PLAN DE INVESTIGACIÓN.....	08
1 Antecedentes	08
2 Base Teórica.....	10
3 Identificación y Formulación del problema.....	25
4 Justificación de la Investigación.....	26
5 Objetivos.....	27
5.1 General.....	27
5.2 Específicos.....	27
6 Hipótesis.....	28
7 Variables.....	28
8 Metodología.....	28
8.1 Tipo de Investigación.....	28
8.2 Diseño de la Investigación.....	28
8.3 Población y Muestra.....	28
8.4 Procedimientos, Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos.....	28
8.5 Procesamiento de la información.....	29
9 Protección de los derechos humanos.....	29
10 Cronograma de Actividades.....	30
11 Presupuesto.....	30
12 Referencias Bibliográficas.....	31
13 Anexos.....	35

RESUMEN

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo del embarazo que constituye un problema de salud pública, incide significativamente en las tasas de morbimortalidad materna y perinatal en Perú y a nivel mundial.

El problema se complica por su etiología y naturaleza impredecible, que hace necesario contar con un control efectivo de la preeclampsia y sugerir las medidas para aplicarlas en cualquier parte de la población.

Los estudios realizados durante los brotes de infecciones por coronavirus relacionadas (SARS-CoV), han demostrado que las personas embarazadas son más susceptibles de padecer una enfermedad grave. Los datos de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y de todo el mundo sugieren que las personas embarazadas tienen un riesgo más alto de contraer una enfermedad grave por COVID-19, definido como un mayor riesgo de hospitalización, admisión en la unidad de cuidados intensivos (UCI), necesidad de ventilación mecánica e incluso muerte –comparado con personas en edad reproductiva no embarazadas.

El objetivo de este trabajo es identificar la incidencia así como también las complicaciones que puedan suceder en las gestantes con preeclampsia asociada a covid-19.

Se realizó un estudio de tipo no experimental, transversal, correlacional y observacional. No experimental porque se realiza sin manipular deliberadamente variables. Se basa en la observación de fenómenos como se da en el contexto natural para después analizarlos.

Palabras Claves: Preeclampsia, gestantes, covid-19

ABSTRACT

Preeclampsia is a hypertensive disorder of pregnancy that constitutes a public health problem, significantly affects the rates of maternal and perinatal morbidity and mortality in Peru and worldwide.

The problem is complicated by its etiology and unpredictable nature, which makes it necessary to have effective control of preeclampsia and suggest measures to apply them in any part of the population.

Studies conducted during outbreaks of related coronavirus infections (SARS-CoV2) have shown that pregnant people are more susceptible to serious illness. Data from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and from around the world suggest that pregnant people have a higher risk of contracting a serious illness from COVID-19, defined as an increased risk of hospitalization, admission in the intensive care unit (ICU), need for mechanical ventilation and even death - compared to non-pregnant people of reproductive age.

The objective of this work is to identify the incidence as well as the complications that may occur in pregnant women with preeclampsia associated with covid-19.

A non-experimental, cross-sectional, correlational and observational study was carried out. Non-experimental because it is done without deliberately manipulating variables. It is based on the observation of phenomena as they occur in the natural context and then analyze them.

KeyWords: Preeclampsia, pregnant women, covid-19

I. DATOS GENERALES

TÍTULO: PREECLAMPSIA DURANTE LA EPIDEMIA DE COVID 19 EN EL HOSPITAL REGIONAL DE LORETO ENTRE MARZO Y ABRIL DEL 2020.

ÁREA Y LINEAS DE INVESTIGACIÓN

ÁREA DE INVESTIGACIÓN: ATENCION DE SALUD DE LA MUJER

LÍNEA: MORBILIDAD Y MORTALIDAD MATERNA DESDE LA PERSPECTIVA SOCIAL

AUTOR: JORGE LUIS JARAMILLO HERNANDEZ

ASESOR: Dr. BEDER CAMACHO FLORES

COLABORADORES:

Institucional: HOSPITAL REGIONAL DE LORETO

DURACIÓN ESTIMADA DE EJECUCIÓN:

Inicio : 01/07/2020

Término : 30/10/2020

FUENTES DE FINANCIAMIENTO : Propio y externo.

RECURSOS PROPIOS : 100%

RECURSOS EXTERNOS EN GESTIÓN : 0%

PRESUPUESTO ESTIMADO : S/. 4,000.00

II. PLAN DE INVESTIGACION

1. Antecedentes

Mendoza M. et al (2020) en Victoria, Australia publicaron un estudio observacional en la describen la aparición de un síndrome similar a la preeclampsia en seis de ocho pacientes embarazadas con la nueva enfermedad por coronavirus (COVID-19) que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con diagnóstico de neumonía grave. No hubo síntomas de preeclampsia entre las 34 mujeres embarazadas que tenían formas leves de COVID-19. Es importante destacar que los autores registraron no solo los resultados de las pruebas de laboratorio de rutina, sino que también midieron los marcadores biofísicos y bioquímicos que generalmente están alterados en las mujeres con preeclampsia (índice de pulsatilidad de la arteria uterina en la ecografía Doppler, tirosina quinasa tipo 1 soluble en suero fms-strosa [1 sFLT-1] y factor de crecimiento placentario [PIGF]). Tales marcadores fueron normales en cinco de los seis casos, en los que los síntomas de preeclampsia se resolvieron después de mejorar la situación clínica materna. (1)

Dap M. et al (2020) en Nancy, Francia presentan el caso de una infección grave por COVID-19 en la que el diagnóstico de preeclampsia (EP) se asumió erróneamente debido a proteinuria. Este caso plantea la cuestión del valor predictivo de la proteinuria y el diagnóstico diferencial entre la preeclampsia y la forma grave de COVID-19 en mujeres embarazadas. Este caso describe un complicado período posparto en una mujer con Covid-19. Sospecharon inicialmente de preeclampsia en esta paciente, que es un trastorno común en el embarazo con hipertensión y proteinuria relacionada con la disfunción placentaria (3).

Liu et al. (2020) en China, (4) destacaron el hecho de que la proteinuria es más pronunciada en pacientes con Covid-19 no embarazadas que en controles sanos (28.57% Vs 11.11%; $p < 0.05$). La proteinuria parece estar asociada con la gravedad de Covid-19. Di Mascio y col. observó una tasa de preeclampsia de 16.2% en embarazos afectados por Coronavirus (5). Esto es mucho más común que la tasa de 2-8% en la población general (3). La primera hipótesis que podría presentarse es la de un diagnóstico falso positivo de EP, con la proteinuria de hecho vinculada a la infección misma, como lo sugieren Mendoza et al. (1). La segunda hipótesis que podría considerarse es la de un aumento de la disfunción placentaria debido a la inflamación intravascular asociada con la infección, que conduce a un estado protrombótico en la sangre y en la placenta. (3)

Verma S. et al (2020) en los Estados Unidos refieren información emergente que sugiere que COVID-19 aumenta en gestantes y sus bebés mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo, como preeclampsia, parto prematuro. La entrada de SARS-CoV-2 está mediada por ACE2 y su expresión aumenta durante el embarazo, lo que puede proporcionar condiciones favorables para la infección por SARS-CoV2. La presencia de virus en vellosidades placentarias y membranas fetales sugiere que el virus puede acceder a la placenta y podría afectar el desarrollo fetal. La transmisión vertical de SARS-CoV-2 parece ser limitada pero aún no se descarta por completo. En cualquier caso, la tormenta de citoquinas inducida por el SARS-CoV-2 podría aumentar la morbilidad y la mortalidad entre las mujeres embarazadas con el potencial de afectar negativamente al feto y al recién nacido en desarrollo, incluso en ausencia de transmisión viral vertical. (6)

No encontramos literatura publicada sobre nuestro tema en literatura nacional ni Regional.

2. Base Teórica

Coronavirus-2019 (COVID-19)

El coronavirus-2019 (COVID-19) es una enfermedad respiratoria pandémica global causada por el nuevo coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Las personas con COVID-19 generalmente se ven afectadas por la neumonía viral, más comúnmente fiebre, tos, dolor de garganta, mialgia y fatiga (7).

La clasificación de COVID-19 se puede dividir en severa (definida como taquipnea [30 respiraciones por minuto], saturación de oxígeno 93% en reposo o relación PaO₂ / FiO₂ <300 mm Hg) y crítica (insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, shock séptico u otra disfunción o falla orgánica que requiere cuidados intensivos) (8). Se informa que el epicentro de COVID-19 es China, en la ciudad de Wuhan, Hubei (9). En todo el mundo, actualmente hay 3 004 887 personas infectadas con el virus.

Desde el brote de esta enfermedad, varios países de América y Europa se han visto afectados. Al 29 de julio del 2020 habían más de 16.5 millones de casos confirmados de Covid 19 en todo el mundo, y aproximadamente 664,300 muertes debida al virus. Los EE. UU. (4 500 102), Brasil (2 484 649), India (1 538 899) y Rusia (828 990) encabezan el número de casos por país.

Las personas más susceptibles al virus son los ancianos (> 65 años), individuos con un sistema inmunitario comprometido, es decir, aquellos con otras infecciones subyacentes o crónicas, y tal vez mujeres embarazadas. Los informes han indicado que las mujeres son más vulnerables a las infecciones respiratorias durante el embarazo (10).

Signos y síntomas de COVID-19

Se ha informado que este virus posee tres etapas: la etapa 1 es el período de incubación donde, en algunos casos, puede ser asintomático y sobrevivir en el huésped sin ser detectado, la etapa II es donde el virus ahora es detectable con síntomas leves o leves, como un fiebre y, por último, etapa 3, donde surgen síntomas graves, incluyendo dificultad respiratoria y, posteriormente, muerte (11). El período de incubación desde el día de la infección es de aproximadamente 5 días (12). Posteriormente, las personas infectadas con síntomas muestran signos de fiebre extremadamente alta acompañada de tos, dolores de cabeza, dificultad para respirar, neumonía, diarrea, hemoptisis y esputo excesivo (13).

Algunas personas con infección son asintomáticas y están etiquetadas como altamente infecciosas, ya que desconocen su estado de salud (11). Los casos fatales involucraron afecciones tales como dificultad respiratoria, lesión cardíaca, anemia por ARN y opacidades en grandes cristales (7),

Patogenia de COVID-19

La estructura COVID-19 se describe como un genoma de ARN monocatenario positivo caracterizado por cuatro genes; una proteína espiga, una envoltura, una membrana y una nucleocápside (14). El objetivo principal del virus es el área pulmonar. El virus se une al receptor del huésped, que se ha descrito como la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) a través de dominios de unión al receptor (15).

Después de la unión exitosa al receptor de la célula huésped, la proteína espiga sufre una modificación conformacional para que la envoltura viral se una a la membrana celular para la liberación de ARN a la célula huésped. Este proceso ocurre a través de la vía endosómica.

Una vez que el ARN ingresa a la célula huésped, se traduce en réplicas virales, que se dividen en partículas más pequeñas mediante enzimas llamadas proteinasas. Las partículas se traducen en proteínas virales por ARNm y se congregan en viriones en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi donde se liberan de la célula a través de vesículas (16).

Después de su liberación, ingresan a las células de los alvéolos, las células endoteliales y las células sanguíneas. Esto provoca una activación exagerada de las células inmunes y las citocinas. (13), (15)

Pre eclampsia

La preeclampsia (EP) es un trastorno multisistémico que generalmente afecta al 2% -5% de las mujeres embarazadas y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal, especialmente cuando la afección es de inicio temprano. A nivel mundial, 76,000 mujeres y 500,000 bebés mueren cada año por este trastorno. Además, las mujeres en los países de bajos recursos tienen un mayor riesgo de desarrollar EP en comparación con las de los países de altos recursos.

Aunque una comprensión completa de la patogénesis de la EP no está clara, la teoría actual sugiere un proceso de 2 etapas. La primera etapa es causada por una invasión superficial del trofoblasto que resulta en una remodelación inadecuada de las arterias espirales. Se presume que esto conduce a la segunda etapa, que implica la respuesta materna a la disfunción endotelial y el desequilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos, lo que resulta en las características clínicas del trastorno. (15)

La predicción precisa y la prevención uniforme nos siguen eludiendo. La búsqueda de predecir efectivamente la EP en el primer trimestre del embarazo se ve impulsada por el deseo de identificar a las mujeres que tienen un alto riesgo de desarrollar EP, de modo que las medidas necesarias se puedan iniciar lo suficientemente temprano como para mejorar la placentación y así prevenir o al menos reducir la frecuencia de

su ocurrencia. Además, la identificación de un grupo "en riesgo" permitirá una vigilancia prenatal personalizada para anticipar y reconocer la aparición del síndrome clínico y manejarlo con prontitud.

La EP se ha definido previamente como el inicio de la hipertensión acompañada de proteinuria significativa después de las 20 semanas de gestación. Recientemente, la definición de PE se ha ampliado. Ahora, la definición internacionalmente aceptada de EP es la propuesta por la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP). (15)

Según el ISSHP, la EP se define como la presión arterial sistólica a ≥ 140 mmHg y / o la presión arterial diastólica a ≥ 90 mmHg en al menos dos ocasiones medidas con cuatro horas de diferencia en mujeres previamente normotensas y está acompañada por 1 de las siguientes nuevas -condiciones de inicio en o después de las 20 semanas de gestación:

- i) proteinuria (es decir, ≥ 30 mg / mol de proteína: relación de creatinina; ≥ 300 mg / 24 h; o $\geq 2+$ tira reactiva);
- ii) evidencia de otra disfunción de los órganos maternos, que incluye: lesión renal aguda (creatinina ≥ 90 μ mol / L; 1 mg / dL), afectación hepática (transaminasas elevadas, por ejemplo, alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa > 40 UI / L) con o sin cuadrante superior derecho o dolor abdominal epigástrico, complicaciones neurológicas (p. ej., eclampsia, estado mental alterado, ceguera, accidente cerebrovascular, clonus, dolores de cabeza intensos y escotomas visuales persistentes) o complicaciones hematológicas (trombocitopenia: recuento de plaquetas $< 150\ 000$ / μ L, coagulación intravascular diseminada, hemólisis); o
- iii) disfunción uteroplacentaria (como restricción del crecimiento fetal, análisis de forma de onda Doppler de la arteria umbilical anormal o muerte fetal).

Está bien establecido que una serie de factores de riesgo maternos están asociados con el desarrollo de EP: edad materna avanzada, nuliparidad, antecedentes previos de EP, intervalos entre embarazos cortos y largos, uso de tecnologías de reproducción asistida, antecedentes familiares de EP, obesidad, Origen racial afrocaribeño y del sur de Asia, afecciones médicas comórbidas que incluyen hiperglucemia en el embarazo, hipertensión crónica preexistente, enfermedad renal, enfermedades autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido. (15)

Estas organizaciones profesionales han descrito estos factores de riesgo para la identificación de mujeres en riesgo de EP, sin embargo, este enfoque para el cribado es inadecuado para la predicción efectiva de la EP.

PE puede subclasificarse en:

- i) PE de inicio temprano (con parto a $<34 + 0$ semanas de gestación);
- ii) PE prematuro (con parto a $<37 + 0$ semanas de gestación);
- iii) PE de inicio tardío (con parto en $34 + 0$ semanas de gestación);
- iv) PE a término (con parto en $37 + 0$ semanas de gestación).

Estas subclasificaciones no son mutuamente excluyentes. La EP de inicio temprano se asocia con un riesgo mucho mayor de morbilidad y mortalidad materna y perinatal a corto y largo plazo. (15)

Covid 19 y gestación

Se han publicado varias series de casos que describen características clínicas y resultados en mujeres embarazadas con COVID-19. En general, hay evidencia limitada de transmisión vertical o mortalidad significativa para mujeres embarazadas con COVID-19. Sin embargo, se han informado múltiples resultados perinatales adversos, incluido un mayor

riesgo de aborto espontáneo, ruptura prematura de membranas, parto prematuro y muerte fetal, y preeclampsia (16). A continuación, destacamos cuatro aspectos de COVID-19 en el embarazo: Transmisión vertical o no, cambios inmunológicos; patología placentaria; y vía renina aldosterona y preeclampsia.

Las mujeres embarazadas infectadas con SARS-CoV-2 son susceptibles a la neumonía y al parto prematuro antes de las 37 y 34 semanas de gestación y el riesgo de aborto espontáneo temprano en el embarazo puede aumentar. Liu et al., Informaron que en una cohorte de 13 Mujeres embarazadas infectadas con COVID-19, casi el 50% (6/13) dieron a luz prematuramente.

Zeng et al., Describieron casos de infección neonatal de inicio temprano en un estudio de cohorte de 33 mujeres embarazadas en Wuhan con SARS-CoV-2 positivo confirmado, y registraron el estado de la infección y el curso clínico de sus recién nacidos. De los 33 recién nacidos, 3 dieron positivo para SARS-CoV-2 y mostraron síntomas de COVID-19 (incluyendo fiebre, síndrome de dificultad respiratoria o dificultad para respirar). Los tres recién nacidos fueron entregados por cesárea (cesárea) debido al estado fetal no tranquilizador. Este estudio concluyó que, dados los estrictos procedimientos de control y prevención de infecciones establecidos durante estos nacimientos, es probable que los 3 bebés hayan adquirido la infección de sus madres antes del parto. Otro grupo publicó un informe de caso de un recién nacido de una madre con confirmación confirmada. COVID-19 que fue entregado por cesárea en una sala de presión negativa y no fue retenido por su madre después del nacimiento. A las 2 horas después del nacimiento, este bebé dio positivo tanto para IgG como IgM de SARS-CoV-2. La presencia de IgM sugirió la transmisión materno-fetal de los anticuerpos, pero el bebé no desarrolló ningún síntoma de COVID-19.

Una revisión sistémica y de metaanálisis analizó los datos de 17 estudios que incluyeron 2567 embarazos identificaron el resultado más común de SARS-CoV -2 infección como parto prematuro iatrogénico y partos por cesárea. La incidencia de muerte perinatal se observó en menos del 1% (12 muertes fetales y 4 muertes neonatales) y 1-2% de los recién nacidos fueron positivos con SARS-CoV-2 12. En otro estudio, amniótico el hisopo fluido y neonatal de la garganta dio positivo con SARS-CoV-2 y tres recién nacidos también fueron positivos con SARS-CoV-2 20.

Sin embargo, otros estudios no han concluido evidencia de transmisión vertical. Por ejemplo, un estudio demostró que, en una cohorte de 9 mujeres que habían confirmado neumonía por COVID-19, ningún bebé dio positivo por SARS-CoV-2 a través de muestras de líquido amniótico, sangre del cordón umbilical, torunda o leche materna (17). Otro estudio con 38 mujeres embarazadas infectadas con SARS-CoV-2 en su tercer trimestre de embarazo no reportó muertes maternas o casos de transmisión vertical al recién nacido después de analizar todas las muestras neonatales y algunas placentas para SARS-CoV-2 23. Huntley et al. al., examinaron 13 estudios que comprendían 538 embarazos e informaron muerte neonatal en 0.3% (1/313) de neonatos y sin transmisión vertical (18) Chen et al. informaron un 20% de incidencia de parto prematuro (de 118 embarazos), pero no transmisión vertical (19). La preponderancia de evidencia hasta el momento no indica un papel significativo para la transmisión vertical; Sin embargo, sigue siendo un imperativo mundial comprender el impacto de COVID-19 en la morbilidad y mortalidad materna.

Inmunología de COVID-19 en embarazo

El embarazo es una condición inmunológica en la cual el feto semi-alogénico crece en el útero de la madre. El entorno inmunológico durante el embarazo cambia a medida que el embarazo avanza inicialmente a través de Th1 (respuesta proinflamatoria) durante el primer trimestre, y luego cambia a Th2 (respuesta antiinflamatoria) en el segundo trimestre, y nuevamente se polariza hacia un fenotipo Th1 al final de tercer trimestre concomitante con el inicio del parto. Además, el número de células inmunes también varía durante el embarazo con una mayor prevalencia de células inmunes innatas (células NK, monocitos) que las células inmunes adaptativas (menos células B y T) (20). SARS-CoV-2 la infección parece inducir una reducción en el número de linfocitos en relación con los monocitos inflamatorios, lo que podría inducir una tormenta de citoquinas que conduce a SDRA y falla orgánica multisistémica (21).

En apoyo de esta hipótesis, el plasma de pacientes con COVID-19 gravemente infectados mostró niveles mejorados de interleucinas (IL-2, IL-6, IL-7, IL-10), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), proteína 10 inducible por interferón- γ (IP-10 o CXCL10), monocito La proteína quimioatrayente 1 (MCP-1), la proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (MIP-1 α) y el factor de necrosis tumoral (TNF- α) (29). El alto nivel de TNF- α durante el embarazo temprano se asocia con defectos en el inicio desarrollo embrionario 30 complicaciones relacionadas con el embarazo tras la infección por malaria (23).

Una revisión sistemática reciente identificó un mayor nivel de proteína C reactiva (PCR) en la mayoría de las mujeres embarazadas con COVID-19. En conjunto, la tormenta de citoquinas (citocinas proinflamatorias) inducido por SARS-CoV-2 podría dejar embarazada mujeres en mayor riesgo al causar un mayor estado proinflamatorio con el potencial de

impactar el desarrollo del cerebro fetal; por lo tanto, aumenta el riesgo de autismo, trastornos de salud mental o esquizofrenia (24).

Actualmente, no hay estudios informados sobre las interacciones deciduales de las células inmunes con el SARS-CoV-2, pero sí hay estudios sobre el efecto del SARS-CoV-2 en los leucocitos de sangre periférica. Una diferencia clave observada en los leucocitos de sangre periférica de aquellos que sufren síntomas graves de COVID-19, en comparación con aquellos con síntomas leves, fue una disminución en IFN- γ y TNF- α en las células T CD4 + del grupo de síntomas severos.

Además, se han observado niveles aumentados de granzima B y perforina en las células T CD8 (35). Este estudio también encontró un aumento en el agotamiento de las células T CD8 + en el grupo grave, lo que sugiere que el agotamiento de CD8 + T puede afectar la capacidad de los pacientes para montar una apropiada respuesta inmune al SARS-CoV-2 (25). La linfopenia asociada con pacientes confirmados de SARS-CoV-2 también se ha informado ampliamente. Queda por determinar si hay un cambio en las células NK o poblaciones de células T en la madre. Interfaz fetal en placentas positivas para COVID-19.

Patología de Placenta en Covid 19

La placenta es un órgano crítico que proporciona nutrición y protege al feto en desarrollo de infecciones (26). El examen histopatológico de la placenta puede proporcionar evidencia crucial de los fundamentos de los resultados maternos y fetales observados clínicamente. Las placentas positivas para SARS-CoV-2 han mostrado con frecuencia un aumento de la deposición de fibrina y la infiltración de monocitos y neutrófilos en el espacio subcorial (26). Un estudio que comprende 11 mujeres embarazadas positivas para SARS-CoV-2 informó la presencia de SARS-CoV-2 en la placenta y el feto. Hisopos de membrana de 3 pacientes. Un caso de una mujer infectada

con SARS-CoV-2 a las 22 semanas de gestación con hipertensión severa, coagulopatía y preeclampsia mostró que la placenta y el cordón umbilical fueron positivos para SARS-CoV-2. Además, se encontró la localización de la proteína y el ARN del pico de SARS-CoV-2 en las vellosidades y la fibrina perivillosa y se informó la infiltración de macrófagos en las secciones placentarias¹⁰. Un estudio de Shanes et al., Informa hallazgos patológicos placentarios de 16 SARS-CoV-2 mujeres embarazadas positivas (15 entregadas - tercer trimestre, 1 entregada en el 2º trimestre debido a muerte fetal intrauterina) que muestran inflamación sistémica y un estado hipercoagulado.

Hubo evidencia de hiperfusión placentaria, defectos en los vasos maternos y oxigenación en el espacio intervilloso que afecta el resultado perinatal. En todos los estudios hasta el momento, se han informado lesiones vasculares que incluyen depósito de fibrina dentro y alrededor de las vellosidades e infartos, lo que sugiere preeclampsia. Este hallazgo es similar a los observados en placentas de pacientes con MERS y SARS-CoV positivos que informan insuficiencia placentaria aguda y crónica asociada con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) o aborto espontáneo en el 40% de los casos afectados durante el embarazo. En caso de MERS, desprendimiento de la placenta se observó debido a la inflamación en la madre que resultó en la muerte fetal y el parto prematuro.

Además, se ha demostrado que la infección por SARS-CoV produce IUGR, pequeña para recién nacidos en edad gestacional, parto prematuro y aborto espontáneo (principalmente en el primer trimestre). La deposición de fibrina en vellosidades subcoriónicas en placentas 3/7 también se ha observado. En conjunto, estos informes sugieren que, según los hallazgos histopatológicos, los cambios asociados con el depósito de fibrina, la filtración inmune y la vasculopatía decidual han surgido como uno de los

patrones más comúnmente observados de infección por SARS-CoV-2 a nivel de la placenta (8).

Sistema Renina Angiotensina en el embarazo y COVID-19

El SARS-CoV-2 ingresa a las células huésped uniéndose a la enzima convertidora de angiotensina 2, ACE2. Además de ACE2, SARS-COV-2 requiere la proteasa celular, TMPRSS2, para escindir la proteína de pico viral y facilitar la fusión de las membranas víricas y celulares. Los datos transcriptómicos de células individuales de una placenta del primer trimestre demostraron que ACE2 está altamente expresado en células placentarias que incluyen trofoblastos extravilosos, citotrofoblastos vellosos y sincitiotrofoblastos (STB), células del estroma decidual y células endoteliales fetales.

Sin embargo, esto es impugnado por una preimpresión reciente que utiliza análisis de secuencia de ARN de una sola célula de la placenta y nuevos datos de secuenciación de ARN de una sola célula / núcleo, lo que sugiere que hay una coexpresión insignificante de ACE2 y TMPRSS2 en trofoblastos, así como en terceros - membranas corioamnióticas trimestrales (28). Se ha informado que TMPRSS2 se expresa en los tres tipos de células de trofoblasto (29). Atlas de proteína humana (<https://www.proteinatlas.org/>) indica un bajo nivel de expresión de ACE2 y TMPRSS2 en trofoblastos y células endoteliales. El nivel de expresión y el posible papel de ACE2 en COVID-19 en la placenta aún no se han dilucidado.

Tras la entrada de SARS-CoV-2, los niveles de ACE2 disminuyen a medida que la proteína es objeto de degradación a través de la vía endocítica mediada por clatrina, lo que conduce a una disponibilidad reducida de ACE2 en la superficie (30). Junto con ACE2, SARS-CoV2

afecta a otros componentes del Sistema de angiotensina de renina (RAS) como el dominio 17 de metalopeptidasa ADAM (ADAM17) que puede escindir los receptores ACE2 unidos a la membrana y regular su expresión. La pérdida de ACE2 también se ha observado en pacientes que experimentan clínicamente hipertensión, diabetes, paro cardíaco u otras condiciones comórbidas. RAS, un sistema endocrino juega un papel regulador crítico en la placenta fetal circulación, facilitando el flujo sanguíneo placentario adecuado para la oxigenación y maduración fetal a las 6 semanas de gestación (31). Todos los componentes de RAS están presentes en la placenta (vellosas y extravilloas) y contribuyen a la función placentaria, incluida la invasión, la migración y la angiogénesis. La expresión de ACE2 y el cofactor TMPRSS2 aumentan a medida que avanza el embarazo.

La desregulación de RAS se asocia con resultados adversos del embarazo, particularmente preeclampsia y restricción del crecimiento fetal 58. Además, los trofoblastos placentarios y las células endoteliales fetales son sensibles a los cambios en la actividad de RAS. Se han empleado varios modelos animales para mostrar el impacto del RAS en el flujo sanguíneo uteroplacentario durante el embarazo. Los ratones que carecen de *ace2* exhiben disfunción placentaria como lo demuestra la remodelación uterina anormal, la hipoxia placentaria y la reactividad de la arteria uterina a los vasoconstrictores (32).

Un posible mecanismo de impacto de la infección por SARS-CoV-2 en el embarazo podría deberse a la interrupción de la vía RAS debido al secuestro y degradación de ACE2 por la unión del virus. Los trofoblastos placentarios responden particularmente a los cambios en las concentraciones del receptor de angiotensina que ocurren durante el embarazo, y algunas mujeres con preeclampsia albergan un autoanticuerpo que estimula el receptor de angiotensina 1 (AT1). Este

autoanticuerpo AT1 se une a los receptores AT1 en los trofoblastos donde actúa sinérgicamente con angiotensina 2 para perjudicar la placentación y, por lo tanto, la función RAS normal, que está implicada en la preeclampsia.

De hecho, los niveles circulantes de renina y angiotensina 1 son más bajos en mujeres con preeclampsia que en mujeres normotensas. Un posible vínculo con la preeclampsia debido a COVID-19 está respaldado por los hallazgos placentarios de depósito de fibrina y coagulopatía. Queda por determinar si la infección por SARS-CoV-2 produce resultados adversos en el embarazo debido a la interrupción del sistema RAS, que nosotros y otros grupos investigamos activamente. (6)

Preeclampsia en Covid 19

El embarazo aumenta el riesgo de resultados obstétricos y neonatales adversos de muchas infecciones virales respiratorias. El sistema inmune materno se altera en el embarazo para prevenir el rechazo del feto y ayudan al desarrollo fetal (33). Algunas infecciones virales causan una enfermedad más grave o prolongada en mujeres embarazadas (34). Coronavirus asociado al SARS (SARS-CoV) resultó en altas tasas de aborto espontáneo, muerte materna y parto prematuro (35).

Múltiples estudios de influenza han demostrado un mayor riesgo de morbilidad materna y mortalidad en comparación con mujeres no embarazadas. En contraste, la mayoría de los resultados en mujeres embarazadas infectadas con SARS-CoV-2 (36) no son diferentes a la población general. El síntoma más común de COVID - 19 en estas mujeres tienen fiebre, pero muchas también experimentan tos, dificultad para respirar y diarrea.

En ocasiones, las infecciones graves requerían ventilación mecánica pero rara vez condujo a la muerte. Sin embargo, aunque la mayoría de las infecciones por COVID en mujeres embarazadas son leves, están surgiendo datos que demuestran patología placentaria significativa en embarazos de SARS-CoV-2 a pesar de la falta de niveles detectables o muy bajos de ARNm o proteína SARS-CoV-2 (37).

Existen informes de casos que muestran viriones de SARS-CoV-2 en sincitiotrofoblastos en placenta vellosidades por microscopía electrónica (38) o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (39). La pregunta importante que queda sin respuesta es si el SARS-CoV-2 se replica en la placenta y es una causa de las anomalías placentarias descritas o si el SARS-CoV-2 es un "inocente, espectadores". También es importante tener en cuenta que las anomalías de la placenta que han sido descritos ocurren principalmente en mujeres que son asintomáticas o tienen una enfermedad leve a moderada, lo que sugiere que estos defectos no se deben simplemente a una enfermedad grave por COVID.

Las anomalías de la placenta que se han descrito en embarazadas infectadas con SARS-CoV-2 mujeres incluyen fibrina perivillosa difusa, malperfusión vascular fetal evidenciada por trombos en los vasos fetales, coriohemangioma, malperfusión vascular materna e infartos multifocales. En algunos de estos casos, se detectó SARS-CoV-2 en la placenta (). La falta de controles y problemas con la tinción inespecífica (40) en algunos de estos estudios complican interpretación de estos resultados. Es importante destacar que, en la gran mayoría de los casos, las placentas fueron negativo para SARS-CoV-2 medido por PCR (39). Por lo tanto, las anomalías observadas en la patología de la placenta sugieren que la placenta es susceptible a los efectos de enfermedad materna por COVID19 en gran medida en ausencia de infección.

Es importante tener en cuenta que en muchos casos, estas anomalías podrían deberse a comorbilidades maternas como la hipertensión, preeclampsia y diabetes gestacional. Por lo tanto, existe una necesidad de estudios para determinar la prevalencia de infección y replicación de SARS-CoV-2 en la placenta y su asociación con anomalías de la placenta.

La mayoría de las series de casos informan el nacimiento de recién nacidos a término normales a SARS - Co - V - 2 positivo madres con enfermedad leve o moderada (36). En contraste, los nacimientos prematuros ocurren con bastante frecuencia en mujeres con enfermedad grave, principalmente como resultado del parto prematuro por maternidad indicaciones, aunque hay informes esporádicos de nacimientos prematuros espontáneos. El aborto espontáneo también se ha informado dos veces en 81 embarazos precoces (41) y fallecimientos fetales han sido reportados 6 veces (42).

Existen informes de casos de recién nacidos con síntomas que requirieron ingreso a UCIN para aumento del trabajo respiratorio, taquicardia, fiebre, síntomas gastrointestinales y signos de infección pulmonar en CT (36); 2 de 5 tenían hisopos positivos para SARS - CoV - 2. Curiosamente, algunos bebés sintomáticos dieron negativo para SARS-CoV2. En uno caso, un bebé con SRAS-CoV-2 positivo nacido a las 31 semanas requirió reanimación y fue diagnosticado de neumonía, pero los autores informan que sospecharon sepsis con *Enterobacter* (43). Así, con la excepción de estos casos raros, los recién nacidos han nacido sanos pese a madres SARS-CoV-2 positivas Sin embargo, aún no se ha determinado si la infección en una gestación anterior tienen un efecto diferente sobre la salud neonatal y los resultados a largo plazo. (44)

3. Identificación y Formulación del problema

La reciente introducción del Covid 19 como enfermedad de comportamiento pandémico encuentra a los servicios de salud de nuestra Región, y del mundo, no solamente con una pobre preparación para afrontar dicho evento y una pobre respuesta en términos organizativos, sino una serie de interrogantes epidemiológicos, clínicos, de incidencia, diagnóstico y evolución que transcurridos algunos meses de la pandemia, recién podemos intentar describir.

En nuestra calidad de Residentes en entrenamiento para optar la especialidad de Gineco Obstetras, nos interesa lo relacionado al efecto que pudo haber causado el covid 19 en relación a la pre eclampsia y nos damos cuenta que tenemos varias interrogantes para resolver.

No conocemos la incidencia de preeclampsia en gestantes hospitalizadas por Covid-19 en el Hospital Regional de Loreto entre marzo y agosto del 2020.

Tampoco conocemos:

- Las características sociodemográficas de las gestantes con preeclampsia y covid 19 en el Hospital Regional de Loreto entre marzo y agosto del 2020. (Edad, procedencia, estado civil, condición socioeconómica).
- Las características ginecoobstétricas de las gestantes con preeclampsia y covid 19 en el Hospital Regional de Loreto entre marzo y agosto del 2020. (Número de gestaciones, abortos, hijos vivos).
- Los métodos diagnósticos de covid 19 entre las gestantes del Hospital Regional de Loreto, entre marzo y agosto del 2020.
- Cuál fue el tratamiento y la evolución de las gestantes con preeclampsia y covid 19 del Hospital Regional de Loreto, entre marzo y agosto del 2020.
- La incidencia de pre eclampsia entre las pacientes con covid 19 es similar o es diferente comparado con aquellas gestantes que no tuvieron covid

19, en el Departamento de Ginecología del Hospital Regional de Loreto, entre marzo y agosto del 2020.

4. Justificación de la Investigación

La pandemia del coronavirus 2019 (COVID-19), síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), causada por el coronavirus 2, ha llevado a una rápida expansión del conocimiento sobre las manifestaciones clínicas de la enfermedad, las anomalías radiográficas y de laboratorio, y las trayectorias del paciente.

Un área de particular interés es el efecto que esta enfermedad puede causar en el embarazo y la enfermedad materno-fetal. Existen desde el 24 de abril de 2020, 55 reportes de literatura científica en idioma inglés que presentan los datos de 339 mujeres y 258 fetos y neonatos. La mayoría de estos datos se han centrado en la transmisión materno-fetal y los resultados neonatales. (45)

Revisiones sistemáticas y metaanálisis que incluye el espectro de coronavirus [Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS), Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS) y COVID-19] en el embarazo dio como resultado observar un aumento en las tasas de evolución desfavorables asociados con este grupo de infecciones.

Otro reporte nos comunica el caso de una gestante COVID-19 positiva con 34 semanas de gestación con preeclampsia. Este caso destaca los desafíos diagnósticos y terapéuticos únicos asociados con el tratamiento de pacientes con estas enfermedades concomitantes. (45)

Estudios similares que evalúen el efecto del Covid 19 sobre gestantes de la Región Loreto y de manera particular sobre el efecto que puede causar dicha enfermedad sobre la presencia de pre eclampsia no se han realizado en nuestro medio.

De allí la pertinencia de esta propuesta de investigación.

5. Objetivos

5.1 General

Determinar la incidencia de preeclampsia en gestantes hospitalizadas por Covid-19 en el Hospital Regional de Loreto entre marzo y agosto del 2020.

5.2 Específicos

5.2.1. Describir algunas características sociodemográficas de las gestantes con preeclampsia y covid 19 en el Hospital Regional de Loreto entre marzo y agosto del 2020. (Edad, procedencia, estado civil, condición socioeconómica).

5.2.2. Describir algunas características ginecoobstétricas de las gestantes con preeclampsia y covid 19 en el Hospital Regional de Loreto entre marzo y agosto del 2020. (Número de gestaciones, abortos, hijos vivos).

5.2.3. Conocer los métodos diagnósticos de covid 19 entre las gestantes del Hospital Regional de Loreto, entre marzo y agosto del 2020.

5.3.4. Conocer cuál fue el tratamiento y la evolución de las gestantes con preeclampsia y covid 19 del Hospital Regional de Loreto, entre marzo y agosto del 2020.

5.3.5. Comparar la incidencia de pre eclampsia entre las pacientes con covid 19 con aquellas que no tuvieron covid 19, en el Departamento de Ginecología del Hospital Regional de Loreto, entre marzo y agosto del 2020.

6. Hipótesis

No se plantean hipótesis.

7. Variables

Dependientes

Gestante con pre eclampsia

Independiente

Enfermedad Covid 19

8. Metodología

8.1 Tipo de Investigación

El estudio a desarrollar es de tipo cuantitativo correlacional.

8.2 Diseño de la Investigación

Planteamos un estudio no experimental, transversal, correlacional y observacional. Es no experimental porque se realiza sin manipular deliberadamente variables. Se basa en la observación de fenómenos como se dan en el contexto natural para después analizarlos.

8.3 Población y Muestra

La población serán todas las gestantes hospitalizadas con Covid 19 en el Departamento de Ginecología y obstetricia del Hospital Regional de Loreto, en el período Marzo a Agosto. La muestra será la misma población, la población es la muestra.

8.4 Procedimientos, Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos

Se utilizarán dos cuestionarios, la Ficha de investigación clínica de Covid 19 del Ministerio de Salud y la Ficha sobre eclampsia tomada de la Tesis de Flores del Carpio K, (Citada en la Referencia Bibliográfica 46)

8.5 Procesamiento de la información

Ambos cuestionarios se llenarán mediante la revisión de datos de las Historias Clínicas de cada una de las pacientes. Los datos serán almacenados en un Cuestionario diseñado en el software estadístico epidemiológico SPSS 26.

9. Protección de los derechos humanos

El presente estudio no es un ensayo clínico, se revisará historias clínicas para obtener datos que se transcribirán a una ficha y esta a su vez a una base datos. Debido a ello es un estudio de riesgo mínimo.

Pese a ello se tendrán en cuenta los principios éticos generales para las investigaciones médicas en seres humanos, de acuerdo a la Declaración de Helsinki y documentos relacionados sobre Ética en Investigación.

10. Cronograma de Actividades

	Semanas (24 semanas, 6 Meses)								
	1-3	4-6	7-9	10-12	13-15	16-18	19-21	22-23	24
Revisión bibliográfica	x	x	x						
Elaboración anteproyecto		x	x						
Presentación ante Proyecto			x						
Trabajo con Historias Clínicas y Ficha de colecta de datos			x	X					
Procesam. de datos				X	X				
Redacción del informe final de tesis					X	x			
Presentación del informe de tesis							x	x	
Sustentación final									x

11. Presupuesto

VIATICOS Y ASIGNACIONES	
Descripción	Precio
Movilidad local	3,025.00

BIENES DE CONSUMO			
Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio Total
Marcadores indelebles	10 unidades	2.00	20.00

MATERIALES DE ESCRITORIO			
Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio Total
Papel bond A4	5 Millar	25.00	125.00
Folders de manila A4	10 unidades	1.00	10.00
Cuaderno 100 hojas	1 unidad	5.00	5.00
Etiquetas	1 ciento	15.00	15.00
OTROS SERVICIOS			
Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio Total
Data Traveler	2	50.00	100.00
Encuadernado	40	25.00	500.00
Fotocopias	1000 Págs.	0.10	100.00
Impresiones	1000 Págs.	0.10	100.00
Total	Soles		4,000.00

12. Referencias Bibliográficas

1. Rolnik, D. (2020), Can COVID-19 in pregnancy cause pre-eclampsia?. BJOG: Int J Obstet Gy. Doi:10.1111/1471-0528.16369
2. M. Dap, O. Morel, Proteinuria in Covid-19 pregnant women: Preeclampsia or severe infection?, Eur J Obstet Gynecol (2020), <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.005>
3. Multidisciplinary management of severe pre-eclampsia. Experts' guidelines 2008. Société française d'anesthésie et de réanimation. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Société française de médecine périnatale. Société française de néonatalogie. Ann(2020) Fr Anesth Reanim 2009;28 (3):275–81, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.annfar.2009.02.015.
4. Liu R, Ma Q, Han H, et al. The value of urine biochemical parameters in the prediction of the severity of coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Apr 14]. Clin Chem Lab Med 2020, doi:http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2020-0220/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0220/cclm-2020-0220.xml.
5. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, et al. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Mar 25]. Am J Obstet Gynecol MFM 2020100107, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107.
6. Sonam Verma; Ebony B. Carter; and Indira U. Mysorekar. SARS-CoV2 and pregnancy: an Invisible enemy? This article has been accepted for publication in American Journal of Reproductive Immunology. Please cite this article as doi:10.1111/aji.13308.
7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395 (10223):497–506.
8. Surveillances V. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)—China, 2020. China CDC Wkly 2020;2 (8):113–22.
9. Leung K, Wu JT, Liu D, Leung GM. First-wave COVID-19 transmissibility and severity in China outside Hubei after control measures, and second-wave scenario planning: a modelling impact assessment. Lancet 2020;935 (10233):1382–93.
10. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun 2020;102433.

11. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061–9.
12. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199–207.
13. Carlos WG, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-nCoV) coronavirus. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201(4):P7–8.
14. W.N. Phoswa, O.P. Khaliq, Is pregnancy a risk factor of COVID-19?, *Eur J Obstet Gynecol* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.058>.
15. Poon et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on Preeclampsia (PE): A Pragmatic Guide for First Trimester Screening and Prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. Author manuscript; available in PMC 2020 May 01.
16. Liu, H. et al. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol* 139, 103122, doi:10.1016/j.jri.2020.103122 (2020).
17. Kelly, J. C. et al. False-Negative COVID-19 Testing: Considerations in Obstetrical Care. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 100130, doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100130 (2020).
18. Huntley, B. J. F. et al. Rates of Maternal and Perinatal Mortality and Vertical Transmission in Pregnancies Complicated by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Co-V-2) Infection: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*, doi:10.1097/AOG.0000000000004010 (2020).
19. Chen, L. et al. Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med* 382, e100, doi:10.1056/NEJMc2009226 (2020).
20. Mor, G., Aldo, P. & Alvero, A. B. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol* 17, 469–482, doi:10.1038/nri.2017.64 (2017).
21. Channappanavar, R. & Perlman, S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 39, 529–539, doi:10.1007/s00281-017-0629-x (2017).
22. Tetro, J. A. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes Infect* 22, 72–73, doi:10.1016/j.micinf.2020.02.006 (2020).

23. Fried, M. et al. Systemic Inflammatory Response to Malaria During Pregnancy Is Associated With Pregnancy Loss and Preterm Delivery. *Clin Infect Dis* 65, 1729-1735, doi:10.1093/cid/cix623 (2017).
24. Shi, L., Tu, N. & Patterson, P. H. Maternal influenza infection is likely to alter fetal brain development indirectly: the virus is not detected in the fetus. *Int J Dev Neurosci* 23, 299-305, doi:10.1016/j.ijdevneu.2004.05.005 (2005).
25. Wang, F. et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis*, doi:10.1093/infdis/jiaa150 (2020).
26. Heerema-McKenney, A. Defense and infection of the human placenta. *APMIS* 126, 570-588, doi:10.1111/apm.12847 (2018).
27. Roger Pique-Regi^{1, 3,*}, Roberto Romero^{1,3-7,, *}, A. L. T., ^{3,8}, F. L., ², Yi Xu^{2,3,,}, Alazizi¹, A. & , Y. L., ³, Chaur-Dong Hsu^{2,3,9} , Nardhy Gomez-Lopez²,. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? doi:doi.org/10.1101/2020.05.18.101485. (2020).
28. Rajagopalan, S. & Long, E. O. Cell atlas reveals the landscape of early pregnancy. *Nature* 563, 337-338, doi:10.1038/d41586-018-07317-w (2018).
29. Peron, J. P. S. & Nakaya, H. Susceptibility of the Elderly to SARS-CoV-2 Infection: ACE-2 Overexpression, Shedding, and Antibody-dependent Enhancement (ADE). *Clinics (Sao Paulo)* 75, e1912, doi:10.6061/clinics/2020/e1912 (2020).
30. Irani, R. A. & Xia, Y. The functional role of the renin-angiotensin system in pregnancy and preeclampsia. *Placenta* 29, 763-771, doi:10.1016/j.placenta.2008.06.011 (2008).
31. Yamaleyeva, L. M. et al. Uterine artery dysfunction in pregnant ACE2 knockout mice is associated with placental hypoxia and reduced umbilical blood flow velocity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 309, E84- 94, doi:10.1152/ajpendo.00596.2014 (2015).
32. Wallukat, G. et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J Clin Invest* 103, 945-952, doi:10.1172/JCI4106 (1999).
33. Mor G, Aldo P, and Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol* 17: 469-482, 2017.
34. Racicot K, and Mor G. Risks associated with viral infections during pregnancy. *J Clin Invest* 127: 1591-1599, 2017.

35. Wong SF, Chow KM, Leung TN, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 191: 292-297, 2004.
36. Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 9: 51-60, 2020.
37. Wang X, Zhou Z, Zhang J, et al. A case of 2019 Novel Coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery. *Clin Infect Dis* 2020.
38. Patane L MD, Rosaria Giunta M, Sigismondi C, et al. Vertical Transmission of COVID-19: SARS-CoV-2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with COVID-19 positive mothers and neonates at birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM* 2020.
39. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, et al. Placental Pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol* 2020.
40. Honig A, Rieger L, Kapp M, et al. Immunohistochemistry in human placental tissue--pitfalls of antigen detection. *J Histochem Cytochem* 53: 1413-1420, 2005.
41. Yan ,Guo J,Fan C, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant women: A report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2020.
42. Lokken E WC, Delaney S, Kachikis A, et al. Clinical Characteristics of 46 Pregnant Women with a SARS-CoV-2 Infection in Washington State. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2020.
43. Zeng L, Xia S, Yuan W, 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.
44. Thea N. Golden^{1,2} and Rebecca A. Simmons^{1,2,3}. Maternal and Neonatal Response to COVID-19. Downloaded from journals.physiology.org/journal/ajpendo (132.157.129.194) on July 15, 2020.
45. J.N. Hansen, J. Hine and T.D. Strout, 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>
46. Castillo Y. Factores de Riesgo Asociados con Preeclampsia en gestantes Atendidas en el Hospital Regional Manuel Núñez Butrón en el período Enero. Diciembre 2017. Tesis para optar el Título Profesional de Médico Cirujano. Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional del Altiplano, Puno 2018.

Anexos

Anexo 1: Ficha de investigación Clínica

Ministerio de Salud <small>Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades</small>	FICHA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICA COVID-19	
I. DATOS GENERALES DE LA NOTIFICACIÓN		
1. Fecha notificación: ____/____/____		
2. GERESA O RESA O IRS: _____		
3. EESS: _____		
4. Inst. Adm: <input type="checkbox"/> Minsa <input type="checkbox"/> EsSalud <input type="checkbox"/> Privado		
5. Clasificación del caso: <input type="checkbox"/> Confirmado <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Sospechoso		
6. Detectado en punto de entrada: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido		
Si la respuesta es si, fecha: ____/____/____ Lugar: _____		
II. DATOS DEL PACIENTE		
7. Apellidos y nombres: _____		
8. Fecha de nacimiento: ____/____/____		
9. Edad: ____ <input type="checkbox"/> Año <input type="checkbox"/> Mes <input type="checkbox"/> Día		
10. Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino		
11. N° DNI: _____ N° Teléfono: _____		
LUGAR PROBABLE DE INFECCIÓN		
12. Lugar donde el caso fue diagnosticado		
País: _____ Provincia: _____ Distrito: _____		
INFORMACIÓN DEL DOMICILIO DEL PACIENTE		
13. Dirección de residencia actual:		
País: _____ Provincia: _____ Distrito: _____		
III. CUADRO CLÍNICO		
14. Fecha de inicio de síntomas: ____/____/____ <input type="checkbox"/> Asintomático <input type="checkbox"/> Desconocido		
15. Hospitalizado: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido		
Si fue hospitalizado, complete la siguiente información:		
16. Fecha de hospitalización: ____/____/____		
17. Aislamiento: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
18. El paciente estuvo en ventilación mecánica: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido		
19. Evolución del paciente: <input type="checkbox"/> Recuperado <input type="checkbox"/> No recuperado <input type="checkbox"/> Falleció <input type="checkbox"/> Desconocido		
20. Fecha de defunción, si aplica: ____/____/____		
21. Síntomas:		
<input type="checkbox"/> Fiebre/escalofrío	<input type="checkbox"/> Dificultad respiratoria	<input type="checkbox"/> Dolor Marque todos los que aplica:
<input type="checkbox"/> Malestar general	<input type="checkbox"/> Diarrea	() Muscular () Pecho
<input type="checkbox"/> Tos	<input type="checkbox"/> Náuseas/vómitos	() Abdominal () Articulaciones
<input type="checkbox"/> Dolor de garganta	<input type="checkbox"/> Cefalea	
<input type="checkbox"/> Congestión nasal	<input type="checkbox"/> Inestabilidad/confusión	
<input type="checkbox"/> Otros, especificar: _____		
22. Signos:		
Temperatura: ____ °C		
<input type="checkbox"/> Exudado faríngeo	<input type="checkbox"/> Coma	<input type="checkbox"/> Hallazgos anormales en Rx pulmonar
<input type="checkbox"/> Inyección conjuntival	<input type="checkbox"/> Disnea/taquipnea	
<input type="checkbox"/> Convulsión	<input type="checkbox"/> Auscultación pulmonar, anormal	
<input type="checkbox"/> Otros, especificar: _____		

23. Condiciones de comorbilidad	
<input type="checkbox"/> Embarazo (Trimestre: _____)	<input type="checkbox"/> Pos parto (< 6 semanas)
<input type="checkbox"/> Enfermedad cardiovascular (incluye hipertensión)	<input type="checkbox"/> Inmunodeficiencia (incluye VIH)
<input type="checkbox"/> Diabetes	<input type="checkbox"/> Enfermedad renal
<input type="checkbox"/> Enfermedad hepática	<input type="checkbox"/> Daño hepático
<input type="checkbox"/> Enfermedad crónica neurológica o neuromuscular	<input type="checkbox"/> Enfermedad pulmonar crónica
<input type="checkbox"/> Otros, especificar: _____	<input type="checkbox"/> Cáncer

V. LABORATORIO (Para ser llenado por laboratorio)

31. Fecha de toma de muestra: ____/____/____	33. Tipo de prueba: _____
32. Tipo de muestra: _____	
34. ¿Se realizó secuenciamiento? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido	
35. Fecha de resultado de laboratorio: ____/____/____	

Anexo 2: Ficha de Colecta de datos Pre eclampsia (*)

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON PREECLAMPSIA EN GESTANTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL REGIONAL MANUEL NUÑEZ BUTRÓN EN EL PERIODO ENERO – DICIEMBRE 2017

1. Ficha N°:
2. Historia Clínica N°:

CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS:

3. Edad Materna:
4. Estado civil: Soltera() Conviviente() Casada()
5. Nivel de Estudios: Primaria() Secundaria() Superior()
6. Ocupación: Ama de casa() Estudiante() Comerciante() Profesional()
7. Lugar de Procedencia: Urbano() Rural()

CARACTERISTICAS GINECO-OBSTETRICAS

8. Edad gestacional al momento del diagnóstico:
9. Numero de gestaciones: Primigesta() Segundigesta() Multigesta()
10. Paridad: Nulipara() Primipara() Multipara()
11. Antecedentes de aborto: Si() No()
12. Intervalo intergenésico: Sin PIG() <2años() >2 años()
13. Número de controles prenatales:

(*) Tomado de Castillo Apaza, Yuver (46)

ANTECEDENTES PATOLOGICOS

- 14. Consumo de alcohol: Si() No()
- 15. Hipertensión arterial crónica: Si() No()
- 16. Antecedentes de hipertensión en gestaciones previas: Si() No()
- 17. Diabetes mellitus o pre gestacional existente: Si() No()
- 18. Obesidad: Si() No()
- 19. Infección urinaria en gestación actual: Si() No()

CARACTERISTICAS CLINCAS:

- 20. Presión Arterial Sistólica:
- 21. Presión Arterial Diastólica:
- 22. Proteinuria en 24 horas: Si() No()
- 23. Talla materna:
- 24. Peso materno:
- 25. Índice de Masa Corporal:

(*) Tomado de Castillo Apaza, Yuver (46)

Anexo 3: Matriz de consistencia

“Preeclampsia durante epidemia Covid 19 en Hospital Regional de Loreto entre marzo y agosto 2020”.

OBJETIVOS	HIPÓTESIS	MÉTODO	VARIABLES
<p>OBJETIVO GENERAL</p> <p>Determinar la incidencia de preeclampsia en gestantes hospitalizadas por Covid-19 en el Hospital Regional de Loreto entre marzo y agosto del 2020.</p> <p>OBJETIVOS ESPECIFICOS</p> <p>Describir algunas características sociodemográficas de las gestantes con preeclampsia y covid 19 en el Hospital Regional de Loreto entre marzo y agosto del 2020. (edad, procedencia, estado civil, condición socioeconómica).</p> <p>Describir algunas características ginecoobstétricas de las gestantes con preeclampsia y covid 19 en el Hospital Regional de Loreto entre marzo y agosto del 2020. (número de gestaciones, abortos, hijos vivos).</p> <p>Conocer los métodos diagnósticos de covid 19 entre las gestantes del Hospital Regional de Loreto, entre marzo y agosto del 2020.</p> <p>Conocer cual fue el tratamiento y la evolución de las gestantes con preeclampsia y covid 19 del Hospital Regional de Loreto, entre marzo y agosto del 2020.</p> <p>Comparar la incidencia de pre eclampsia entre las pacientes con covid 19 con aquellas que no tuvieron covid 19, en el Departamento de Ginecología del Hospital Regional de Loreto, entre marzo y agosto del 2020.</p>	<p>No se plantea</p>	<p>Tipo de Investigación</p> <p>El estudio a desarrollar es de tipo cuantitativo correlacional.</p> <p>Diseño de la Investigación</p> <p>Planteamos un estudio no experimental, transversal, correlacional y observacional. Es no experimental porque se realiza sin manipular deliberadamente variables. Se basa en la observación de fenómenos como se dan en el contexto natural para después analizarlos.</p> <p>Población y Muestra</p> <p>La población serán todas las gestantes hospitalizadas con Covid 19 en el Departamento de Ginecología y obstetricia del Hospital Regional de Loreto, en el período Marzo a Agosto. La muestra será la misma población, la población es la muestra.</p> <p>Procedimientos, Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos</p> <p>Se utilizarán dos cuestionarios, la Ficha de investigación clínica de Covid 19 del Ministerio de Salud y la Ficha sobre eclampsia tomada de la Tesis de Flores del Carpio K, (Citada en la Referencia Bibliográfica 46)</p> <p>Procesamiento de la información</p> <p>Ambos cuestionarios se llenarán mediante la revisión de datos de las Historias Clínicas de cada una de las pacientes. Los datos serán almacenados en un Cuestionario diseñado en el software estadístico epidemiológico SPSS 26.</p>	<p>Dependientes Gestante con pre eclampsia</p> <p>Independiente Enfermedad Covid 19</p>

Anexo 4: Operacionalización de variables

Variables	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Tipo de Variable	Categoría o Unidad
Gestante con pre eclampsia	Síndrome inducido por la gestación con hipertensión arterial, con o sin proteinuria en gestantes después de las 20 semanas	Gestante mayor de 20 semanas con PA mayor o igual a 140/90, con proteinuria patológica, c/s edema, c/s síntomas	Nominal dicotómica	Dependiente Cualitativa	0=No 1=Si
Gestante con Covid 19	Enfermedad respiratoria muy contagiosa causada por el virus SARS-CoV-2. Se piensa que este virus se transmite de una persona a otra en las gotitas que se dispersan cuando la persona infectada tose, estornuda o habla.	Persona que presenta alguno o varios de los síntomas siguientes fiebre/escalofrío, malestar general, tos, dolor de garganta, congestión nasal; dificultad respiratoria, diarrea, náuseas /vómitos, cefalea, irritabilidad/confusión o signos como temperatura, exudado faríngeo, inyección conjuntival, convulsiones, coma, disnea/taquipnea También medios auxiliares de diagnóstico como PCR, ecografía, tomografía o serología	Nominal dicotómica	Independiente Cualitativa	0=No 1=Si