

COVID-19 en el Embarazo - Estado del Arte

Ana Coromoto Carvajal de Carvajal,¹ Carla Elizabeth Lozada Sánchez,² Jeiv Vicente Gómez Marín,³ Anna Margareth Agüero García,⁴ Maritza Durán.⁵

Resumen:

La pandemia de la COVID-19 ha impactado negativamente ciertos grupos vulnerables, dentro de ellos las embarazadas y si bien es cierto que un porcentaje importante puede tener infección asintomática y enfermedad leve o moderada, también se puede asociar con enfermedad grave, especialmente en el tercer trimestre del embarazo. Las embarazadas con la COVID-19 tienen más probabilidad de ser ingresadas en las unidades de terapia intensiva, mayor posibilidad de recibir ventilación mecánica y de fallecer comparadas con las mujeres no embarazadas con la COVID-19. Por ello, es necesario que los integrantes del equipo de salud perinatal estén al corriente del estado del arte de la COVID-19 específicamente en su interacción con el embarazo.

Palabras clave: COVID-19; embarazo; manifestaciones clínicas; tratamiento.

Abstract: COVID- 19 in pregnancy- State of the Art

Ana Coromoto Carvajal de Carvajal,¹ Carla Elizabeth Lozada Sánchez,² Jeiv Vicente Gómez Marín,³ Anna Margareth Agüero García,⁴ Maritza Duran.⁵

The COVID-19 pandemic has had a negative

impact on certain vulnerable groups, including pregnant women, and while it is true that a significant percentage may have asymptomatic infection and mild or moderate illness, it can also be associated with severe illness, especially in the third trimester of pregnancy. Pregnant women with COVID-19 are more likely to be admitted to intensive care units, more likely to receive mechanical ventilation, and to die compared with non-pregnant women with COVID-19. For this reason, it is necessary that the members of the perinatal health team are aware of the state of the art of COVID-19, specifically in its interaction with pregnancy.

Key words: COVID-19; pregnancy; clinical manifestations; treatment.

Introducción

La COVID-19 en el embarazo, causada por el virus del síndrome respiratorio agudo grave coronavirus-2 (SARS-CoV-2), está fuertemente asociada con aumento de riesgo de ingreso a las unidades de cuidados intensivos (UCI), ventilación mecánica y muerte materna, así como otros resultados perinatales adversos, en comparación, con mujeres no gestantes y en las embarazadas sin infección por SARS-CoV-2.¹

No debemos olvidar que se trata de una enfermedad descrita apenas a partir de noviembre de 2019,^{2,3} con una dinámica de cambio constante y vertiginosa, en cuanto al conocimiento acumulado sobre esta entidad en la gestación, más allá de su repercusión global en los sistemas sanitarios, los gobiernos y la economía.

* correo: ana.carvajalcc@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.71035/RSVMI.2023.39.2.8>

Es necesario acentuar la práctica clínica basada en la evidencia, mejorar la calidad de atención e integración de la salud pública, en conjunto con la inclusión de las nuevas tecnologías de información y comunicación en la educación médica, valorando las habilidades para la investigación, gerencia sanitaria y formulación de políticas y liderazgo en salud perinatal.^{2,3}

Si bien la incidencia de COVID-19 en el embarazo, así como su demografía están en estudio, datos preliminares de los Estados Unidos de América, permiten estimarla de 1- 4 % del total de embarazos.⁴ Además del aumento de la tasa de cesáreas hasta un 45 %, en gestantes con COVID-19.¹ Dentro de las complicaciones sobre el binomio madre-feto ocasionadas por la enfermedad moderada/severa están el ingreso a UCI (31 %), aborto espontáneo y parto prematuro 15-30 %, pudiendo ser 60 % en enfermedad crítica, trastornos hipertensivos del embarazo (6%), crecimiento fetal restringido (3 %) y muerte materna (1-4 %); en cuanto a las complicaciones perinatales en orden de frecuencia se encuentran el compromiso del bienestar fetal (27 %), ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) (11%), muerte fetal o perinatal (2 %), asfixia neonatal (1 %) y Apgar menor de 7 en los primeros 5 minutos (1 %);⁵ el riesgo de transmisión vertical al neonato es bajo (1-3 %).⁶

En gestantes asintomáticas o con infección leve por SARS-CoV-2, no se ha demostrado asociación con mayor tasa de resultados adversos maternos o fetales.¹ No se ha demostrado asociación con defectos congénitos.

Se ha descrito que 75-85 % de las gestantes con infección por SARS-CoV-2, son asintomáticas o que manifiestan con un curso leve de la enfermedad,⁵ sin demostrarse una asociación con mayor tasa de resultados adversos maternos o fetales.¹ Sin embargo, no debe menospreciarse la fisiología del embarazo que favorece una mayor susceptibilidad del binomio madre-feto a la COVID-19 moderada/severa. La razón de riesgo ajustada en gestantes (frente a aquellas de edad similar y no embarazadas) se ha estimado en 3.0 para ingreso a la UCI,

2.9 para ventilación mecánica y 1.7 para muerte materna.⁸ Las muertes maternas ocurren mayormente en el tercer trimestre y el puerperio.^{1, 5-8}

En el transcurso del embarazo se experimentan cambios fisiológicos hematológicos, cardiovasculares, pulmonares e inmunológicos, que favorecen la mayor susceptibilidad a la infección por el SARS-CoV-2, lo que repercute en mayor tendencia a un rápido deterioro clínico. Algunos de estos cambios son actividad reducida de las células *natural killer*, los macrófagos inflamatorios y las células T, aumento en los factores de coagulación y del fibrinógeno, aumento del volumen plasmático y del gasto cardíaco, disminución de resistencia vascular sistémica, cambios hormonales diabetogénicos (lactógeno placentario, cortisol, progesterona y prolactina).⁵⁻⁸ De mayor importancia son los cambios respiratorios como disminución de la expansión pulmonar y disminución de reserva espiratoria junto con disminución de la capacidad funcional residual por factores mecánicos y bioquímicos, entre muchos otros cambios, especialmente en el tercer trimestre.⁷

Manifestaciones clínicas de la COVID-19 en las embarazadas

Las pacientes obstétricas han sido una población de interés, debido a datos que sugieren un mayor riesgo de infección grave y resultados negativos del embarazo, pudiendo estar relacionados a los cambios fisiológicos e inmunológicos durante la gestación.^{8,9}

Las manifestaciones clínicas pueden ir desde síntomas similares a un resfriado común hasta insuficiencia respiratoria grave e incluso la muerte. La mayoría de los pacientes presenta una enfermedad leve, pero aproximadamente un 20% evolucionan a formas graves. Los síntomas más frecuentes son fiebre (80-100%), tos (59- 82%), mialgias (44-70%) y disnea (31-54%). Síntomas menos frecuentes son anosmia y ageusia, expectoración (28-33%), cefalea (6-17%) y diarrea (2-10%). La presencia de neumonía con infiltrados bilaterales o patrones de consolidación en la radiografía de tórax es frecuente, y se observa en aproximadamente el 50% de los pacientes sintomáticos.^{10,11}

Estudios controlados han demostrado que la embarazada con COVID-19 tiene un curso más severo de la enfermedad que la población general, siendo este más significativo en las embarazadas entre 35-44 años de edad y en quienes adquieren la infección en 3er trimestre de gestación. Las embarazadas tienen probablemente 3 veces más riesgo de ser admitidas a la unidad de cuidados intensivos (10.5 vs. 3.9 casos por 1,000 casos); 3 veces más riesgo de requerir ventilación mecánica (2.9 vs. 1.1 casos por 1,000 casos) y casi 2 veces mayor riesgo de morir (1.5 vs 1.2 casos por 1,000 casos), cuando se compara con las no embarazadas con COVID-19 de la misma edad.¹²

La variante Ómicron presenta un período de incubación más corto en comparación con las variantes previas, aproximadamente 3 días después de la exposición; los síntomas se resuelven, generalmente, dentro de los 7 días de la infección y los más frecuentes incluyen secreción nasal, cefalea, odinofagia, estornudos, tos persistente y disfonía.¹³

Adicionalmente, el ingreso hospitalario es significativamente menor en los pacientes infectados con la variante Ómicron en comparación con los pacientes infectados durante la prevalencia Delta.¹⁴

La variante Ómicron (B.1.1.529) del SARS-CoV-2 se propaga rápidamente, pero causa una enfermedad menos grave que la variante Delta (B.1.617.2), la mayoría ocurre en personas no vacunadas o con esquemas incompletos. Por otro lado, el predominio de las variantes Delta y Ómicron se asocia con un aumento de las infecciones durante el embarazo, pero después de ajustar la variable vacunación, la variante Delta se asocia con mayor gravedad durante el embarazo.¹⁵

Los cambios analíticos de la COVID-19 más comunes incluyen: leucopenia, sobre todo a expensas de linfopenia, aumento de PCR, transaminasas y proteinuria. En casos más graves pueden alterarse parámetros analíticos de inflamación (LDH, Ferritina), de hipercoagulabilidad (Dímero-D) o de afectación cardíaca (Troponina-I). Las formas graves presentan como complicaciones neumonía grave, síndrome de distrés respiratorio agudo

(SDRA), sobreinfección respiratoria bacteriana, alteraciones cardíacas, sepsis y shock séptico, así como complicaciones trombóticas, fibrosis pulmonar y neumonía organizativa. En estos casos se consideran marcadores analíticos pronósticos la ferritina, la troponina-I y el Dímero-D.^{16,17}

Criterios de ingreso hospitalario⁶

- Fiebre persistente > 38 °C
- Radiografía de tórax con signos de neumonía
- Gestantes con comorbilidades: HTA crónica, EPOC, Diabetes pregestacional, inmunosupresión (trasplantada, infección por el VIH con < 350 CD4, tratamiento prolongado con corticoides (equivalente a > 20 mg y > 2 semanas), tratamiento inmunosupresor, neutropenia,)
- Escala de gravedad CURB-65 con puntuación total ≥ 1 (cada ítem puntúa 1): C \rightarrow Confusión aguda, U \rightarrow Urea > 19mg/dl, R \rightarrow ≥ 30 RPM, B \rightarrow Presión sistólica ≤ 90 mmHg o diastólica ≤ 60 mmHg, 65 \rightarrow Edad ≥ 65 (no aplica)

Criterios de ingreso en UCI (ATS/IDSA)¹⁸

- Criterios de ingreso en UCI: 1 mayor o 3 menores
- Criterios mayores: Necesidad de ventilación mecánica invasiva, Shock con necesidad de vasopresores.
- Criterios menores: Frecuencia respiratoria >30 PaO₂/FiO₂ < 250, Infiltrados multilobares, Confusión/desorientación, Uremia (BUN > 20 mg/dl), Leucopenia <4.000 células/mm³, Trombocitopenia: plaquetas < 100.000 células/mm³, Hipotermia: temperatura central < 36 °C, Hipotensión con necesidad de administración agresiva de fluidos

Evaluación clínica:^{6,18-21}

- Historia clínica y exploración física con presión arterial, saturación de oxígeno en sangre periférica (SpO₂), frecuencia cardíaca (FC) y respiratoria (FR), y/o auscultación pulmonar.
- Diagnósticos por imágenes:

- Radiografía de tórax según la sintomatología y los hallazgos de la exploración física (fiebre, baja SpO₂, FR elevada, dificultad respiratoria). En caso de realizarse, se utilizarán las medidas habituales de protección fetal (delantal abdominal).
- Tomografía computarizada (TC) de tórax: La TC de tórax puede mostrar una sensibilidad variable según el momento en que se realiza la exploración, reportándose una sensibilidad del 84 % cuando se realiza entre 0 y 5 días desde el inicio de los síntomas y aumenta al 99 % si la TC de tórax se obtuvo el día 6 al 11.
- Ecografía pulmonar (EP): Es una técnica de imagen no invasiva que podría ser una herramienta eficaz para la detección temprana de compromiso pulmonar por COVID-19, evaluación de la gravedad de la enfermedad y el seguimiento del curso clínico.
- Análisis de sangre
- Hemograma, bioquímica con Na, K, Ca, Mg, proteínas totales, creatinina, perfil hepático con LDH, urea, PCR, ferritina, dímero-D y coagulación.
- Auscultación FCF
- monitorización fetal mediante registro cardiotocográfico (RCTG) o ecografía fetal dependiendo de edad gestacional y de sintomatología materna con el fin de valorar la viabilidad y/o el bienestar fetal.
- Obtención de muestras respiratorias.
- Frotis del tracto respiratorio superior, naso-orofaríngeo y/o tracto respiratorio inferior, esputo o lavado broncoalveolar, en los casos con tos productiva, para determinación de PCR SARS-CoV-2 a todas las pacientes con síntomas leves, según disponibilidad de la técnica.

Los sistemas de puntuación para evaluar el deterioro clínico y la necesidad de ingreso en la UCI no han sido bien validados en personas embarazadas. Por lo tanto, los expertos sugieren que los algoritmos diseñados específicamente para el embarazo pueden ser útiles.

La infección por COVID-19 se puede clasificar

según la gravedad de la sintomatología respiratoria en leve, moderada y grave.

- Infección leve. Se define como aquella con síntomas en las vías respiratorias altas (tos, odinofagia y rinorrea) asociada o no a síntomas inespecíficos, como fiebre o dolor muscular, con una puntuación de 0 en la escala CURB-65.
- Infección moderada. Paciente con neumonía leve confirmada mediante radiografía de tórax y sin signos de gravedad, SpO₂ basal > 90%, sin necesidad de vasopresores ni de asistencia ventilatoria, y con puntuación CURB-65 ≤ 1.
- Infección grave. Incluye los siguientes cuadros clínicos:
 - Neumonía grave. Presencia de uno o más de estos criterios: Fallo ≥ 1 órgano, SpO₂ basal < 90%, FR ≥ 30, necesidad de vasopresores.
 - Distrés respiratorio. Presencia de hallazgos clínicos o radiológicos sugestivos (disnea, tiraje intercostal, uso de musculatura respiratoria accesoria, infiltrados bilaterales en radiografía de tórax) junto a la evidencia de déficit de oxigenación arterial, índice de SpO₂/FiO₂ ≤ 315 o PaO₂/FiO₂ ≤ 300.
 - Sepsis. Disfunción orgánica clasificable mediante la escala Sepsis-related, Organ Failure Assessment (SOFA), considerándose grave > 2 puntos. (Tabla 1)
 - Shock séptico. Hipotensión arterial que persiste tras volumen de resucitación y que requiere vasopresores para mantener PAM ≥ 65 mmHg y lactato ≥ 2 mmol/l (18 mg/dl) en ausencia de hipovolemia.

La escala de gravedad CURB-65, la escala de ingreso en UCI ATS/IDSA y la escala SOFA, pueden usarse como herramientas de ayuda en la indicación de hospitalización como apoyo al criterio clínico.

Tratamiento antiviral de la COVID-19 en las embarazadas.

Aunque los algoritmos clínicos para tratar la COVID -19 son similares en embarazadas y no

COVID-19 EN EL EMBARAZO - ESTADO DEL ARTE

Tabla 1 Escala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)

	0	1	2	3	-
Respiración" PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) o SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221-301	<300 142-220	<200 67-141	<100 <67
Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³ ?	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirubina (mg/dL)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
Cardiovascular" Tensión arterial	PAM >70 mmHg	PAM <70mm Hg	Dopamina a <50 dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5,1-150 Epinefrina a <0,10 Norepinefrina a < 0,1	Dopamina a dosis de >150 Epinefrina > 0,1 0 Norepinefrina a > 0,1
Sistema Nervioso Central Escala de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 <500	>5,0 <200
PaO ₂ : presión arterial de oxígeno FIO ₂ : fracción		de oxígeno inspirado	SaO ₂ ,, Saturación	arterial de oxígeno periférico	PAM, presión arterial

PaO₂: presión arterial de oxígeno; FIO₂: fracción de oxígeno inspirado; SaO₂,, Saturación arterial de oxígeno periférico; PAM, presión arterial media; *PaO₂/FIO₂; es relación utilizada preferentemente, pero si no esta disponible usaremos la SaO₂/FIO₂;
E Medicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina como ug/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg. Liuanta: 7297 Tha ThieA Tntaraatinaal Pa POS Mraofinitina. Las Canoa and Qantn

Fuente: 22. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).

embarazadas, existen algunas diferencias importantes. Las guías maestras recomiendan que la saturación de oxígeno en el embarazo debe mantenerse en 95% o más con aire ambiente, de modo que el umbral para admitir estas pacientes puede ser más bajo que el de su contraparte no embarazada.⁶

Se ha demostrado que la posición prona es beneficiosa para algunos pacientes con la COVID-19, como los que reciben ventilación mecánica; la posición prono es segura durante el embarazo y puede lograrse de manera con algunas modificaciones posibles, como la posición en decúbito lateral izquierdo.

De los antivirales disponibles hasta ahora, uno de los permitidos en las personas embarazadas es el remdesivir, un inhibidor de la polimerasa de

ARN (dependiente del ácido ribonucleico, aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de COVID-19.

Los estudios clínicos con remdesivir son limitados en las gestantes. En una revisión sistemática de 13 estudios observacionales en 113 embarazadas, remdesivir mejoró la condición clínica de las embarazadas con COVID-19, especialmente aquellas que tenían un mejor estado clínico al inicio y recibieron tratamiento con remdesivir precozmente. La mayoría de los fetos fueron entregados por cesárea, principalmente por causas de emergencia. No se observó transmisión vertical de la COVID-19 en ninguno de los recién nacidos. El evento adverso más informado fue la elevación de transaminasas, en la que el tratamiento con remdesivir de 10 días produjo más incidencia que el tratamiento de 5 días.²³

Un total de 41 pacientes embarazadas hospitalizadas recibió remdesivir; 24 (58,5%) en el grupo temprano y 17 (41,5%) en el grupo tardío. Ninguno de los pacientes había recibido ninguna dosis de vacunación contra el COVID-19. La administración temprana de remdesivir se asoció con mejores resultados clínicos, incluidas tasas más bajas de ingreso en la UCI, menor duración de la hospitalización y menor progresión a enfermedad crítica en pacientes embarazadas hospitalizadas con COVID-19.²⁴

En relación al molnupiravir no se aconseja su uso durante el embarazo debido a la toxicidad embriofetal observada en estudios preclínicos con animales. Los expertos recomiendan que las personas en edad fértil, tanto hombres como mujeres, utilicen anticonceptivos fiables durante el tratamiento y continúen haciéndolo durante aproximadamente 3 meses después del tratamiento. Según los datos preclínicos disponibles, se encontró que una dosis alta (ocho veces más alta que el estándar) administrada en ratas embarazadas se asoció con teratogenicidad y toxicidad para el desarrollo. Cuando se administró una dosis 18 veces mayor a un modelo de coneja preñada, se encontró reducción del crecimiento fetal. Hay datos limitados disponibles para mujeres embarazadas y niños.^{25,26}

El trifosfato de favipiravir es un análogo del nucleósido de purina, el mecanismo de acción es probablemente la inhibición selectiva de la ARN polimerasa dependiente de ARN viral. Los estudios *in vitro* sobre los virus de influenza A H1N1 que sugieren mutaciones de transversión de ARN letales inducidas a través de la producción de un fenotipo viral no viable, sugieren que el favipiravir funciona como un terminador de cadena en el sitio de incorporación del ARN viral, lo cual reduce la carga viral.²⁷

Debido a la observación de su potencial teratogénico en estudios con animales, está contraindicado en personas embarazadas y con sospecha de embarazo. Se encuentra distribuido en los espermatozoides; por lo tanto, se recomienda el uso de métodos anticonceptivos efectivos tanto para mujeres como para hombres en edad reproductiva

durante el curso del tratamiento y 7 días posteriores a la terapia.²⁷

Nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid)[®] fue recomendado por primera vez por la OMS en abril de 2022. La OMS recomendó su uso en pacientes con COVID-19 leve o moderado que tienen un alto riesgo de hospitalización. Los ensayos clínicos que investigan el uso de Paxlovid en pacientes con COVID-19 de leve a moderado con un alto riesgo de progresión a enfermedades graves, han excluido a las mujeres embarazadas y lactantes. El uso de esta droga en las embarazadas es limitado. No se han observado efectos adversos fetales o neonatales, pero no hay estudios completos en esta población. El Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos recomienda ofrecer Paxlovid a pacientes embarazadas que califiquen según el perfil de riesgo-beneficio, los cuales incluyen comorbilidades médicas, índice de masa corporal, historia de vacunación y factores de riesgo de enfermedad grave por COVID-19.²⁸

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal antiinflamatorio con efectos inhibidores de IL-6 que se utiliza para enfermedades reumáticas. Actualmente, se recomienda para el tratamiento de la infección por COVID-19 debido a sus propiedades para disminuir los niveles elevados de citocinas proinflamatorias asociadas con la enfermedad grave. El uso de tocilizumab es limitado en las gestantes, se necesitan más estudios sobre la indicación de este tratamiento en la COVID-19 en personas embarazadas y lactantes con enfermedad grave.²⁹

Uso de esteroides en las embarazadas con la covid-19

Los esteroides se indican en las embarazadas con clínica de más de 7 días e Infiltración pulmonar bilateral con necesidad de oxigenoterapia y alteraciones analíticas con marcas de gravedad significativa: PCR > 7mg/dl, linfocitos < 1000 cels/mm³, ferritina > 400ng/mL, y LDH > 300 U/L. El esteroide seleccionado debe ser el que atraviese en menor proporción la barrera placentaria, la guía de medicina fetal de Barcelona, España sugiere: Metilprednisolona 40 mg/24h endovenoso

COVID-19 EN EL EMBARAZO - ESTADO DEL ARTE

Tabla 2 Fármacos recomendados en las embarazadas con la COVID-19

Fármacos	Mecanismo de acción	Dosis	Recomendaciones	Efectos adversos	Uso en las embarazadas
Remdesivir	Es un análogo de nucleótido trifosfato de adenosina (ATP) ARN, interfiere con la polimerización del ARN del virus, inhibiendo la polimerasa del ARN viral	Enfermedad leve a moderada: 200 mg el día 1, luego 100 mgs el día 2 y 3. Enfermedad con requerimientos de oxígeno: Dosis en adultos con peso mayor de 40 kg o más : una dosis de carga de 200 mg en el día 1, segui mantenimiento una vez al día de 100 mg desde el día 2 hasta el día 5.	Enfermedad leve a moderada: primeros cinco días de iniciado los síntomas. En embarazadas con requerimiento de oxígeno (Los primeros 7 días de iniciados los síntomas)	El efecto adverso más frecuente es la elevación de enzimas hepáticas. Durante la infusión se pueden producir reacciones alérgicas. Eventos adversos renales: falla renal aguda, hematuria) No usar si filtración glomerular es < de 30 mL/min.	Considerar su uso en: embarazadas con enfermedad leve a moderada con riesgo de progresar a enfermedad severa (obesas , mayores de 35 años, comorbilidad o inmunosupresión) sin requerimientos de oxígeno. Indicado en caso de neumonía precoz (≤ 8 días de síntomas) con insuficiencia respiratoria: - Infiltrado pulmonar uni o bilateral con necesidad de oxigenoterapia de bajo flujo. - Infección por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR, serología o test de antígeno con un máximo de 8 días de síntomas. - Insuficiencia respiratoria con Sat O2 basal $\leq 94\%$ o PaO2/FiO2 < 300 mmHg.
Tocilizumab	Inhibe la interleucina 6.	400 mg IV si peso ≤ 65 kg o 800mg si peso > 90 kg			Indicado en etapa inflamatoria, especialmente si inicio de clínica entre 6 y 10 días
Paxlovid	El nirmatrelvir es un inhibidor de la proteasa activo contra la enzima cisteína proteasa similar a la 3-quimotripsina (Mpro) del SARS-COV-2 , la cual es parte importante de la replicación viral. Ritonavir es un potente inhibidor de P450 3A4 y se usa comúnmente como parte de la terapia. antirretroviral contra el VIH	300 mg de nirmatrelvir (dos comprimidos de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (un comprimido de 100 mg), tomados todos juntos por vía oral cada 12 horas durante 5 días	Se recomienda en COVID-19 de leve a moderado con un alto riesgo de progresión a enfermedad grave	Ritonavir: Inhibe el citocromo P450, por tanto, tiene múltiples interacciones medicamentosas.	Embarazadas con enfermedad leve a moderada con riesgo de progresar a enfermedad severa (obesas, mayores de 35 años, comorbilidad o inmunosupresión) sin requerimientos de oxígeno.
(Nirmatrelvir /ritonavir)					Experiencia limitada en embarazadas.
Anticuerpos monoclonales					Poca experiencia en las embarazadas

Fuente: 6,23,24,29

durante 10 días según evolución. En caso de ser necesario realizar maduración pulmonar fetal: Dexametasona 6 mg/12h IV durante 48h y posteriormente pasar a metilprednisolona 40mg/24h IV si la paciente no ha finalizado el embarazo. En puerperas, se sugiere mantener la dexametasona a dosis de 6 mg/24h IV.⁶

Trombopprofilaxis en la embarazada con la covid-19

Durante el embarazo el riesgo de tromboembolia venosa (TEV) aumenta entre cuatro a diez veces y uno a dos de cada mil embarazos se complica con esta patología.³⁰ La incidencia de TEV alcanza su pico máximo durante las 6 semanas después del parto, donde el riesgo puede aumentar de 15 a 35 veces, siendo mayor entre la tercera y sexta semana, y luego comienza a declinar, pero puede persistir hasta la semana doce. Aunque las tasas absolutas de tromboembolia venosa son bajas, cuando se asocia la enfermedad tromboembólica venosa al embarazo, esta constituye una causa importante de morbilidad materna.³¹

La COVID-19 también aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos tanto en el lecho venoso como en el arterial³²⁻³⁴ y es un factor de riesgo transitorio para el desarrollo de TEV en la mujer embarazada.³⁵

El riesgo de TEV será mayor en las pacientes embarazadas con enfermedad grave o crítica. Los factores de riesgo para enfermedad grave son: edad > 35 años, obesidad y la presencia de comorbilidades (HTA, DM entre otras). En las pacientes con enfermedad grave o crítica, la incidencia de TEV en una serie de 1209 pacientes se encontró que era de un 6%, en las pacientes con enfermedad leve a moderada un 0,2% y de 0% en asintomáticas.³⁶⁻³⁷

La Tríada de Virchow caracterizada por estasis, disfunción endotelial y un estado hipercoagulable, va a estar presente tanto en el embarazo como en la COVID-19.^{3,9} En ambas entidades vamos a observar elevación del Dímero D y del fibrinógeno, así como aumento de la actividad de los factores VIII, Factor de Von Willebrand (FvW), disminución de la proteína S, entre otros cambios que van a traer con-

sigo el estado hipercoagulable.^{38,39} En la COVID-19 hay una interacción bidireccional entre el sistema inmune y el sistema hemostático, lo cual tiene un papel primordial en el desarrollo de las complicaciones trombóticas. La inflamación y el daño tisular asociado, activan los mecanismos hemostáticos a través de varios mecanismos tales como: células endoteliales apoptóticas y liberación de células inmunes innatas que interactúan con el factor tisular activando la vía extrínseca, aumento de la permeabilidad vascular secundario a la disfunción endotelial que activa la secreción de trombina dentro de los capilares pulmonares, así como las plaquetas y la cascada de coagulación, formación de micropartículas secretadas por neutrófilos, activación de plaquetas y del factor XII que estimula la vía intrínseca, daño de las células endoteliales que resulta en la liberación de FvW y exposición de las proteínas de matrix extracelular, aumento de la secreción hepática de Trombopoyetina mediado por citoquinas y estimulación de catálisis del complemento más activación de factor II,I y XIII.⁴⁰

Conducta

Las embarazadas con COVID-19 leve, las asintomáticas, o aquellas que requieren ser hospitalizadas por razones diferentes a la COVID-19 (trabajo de parto, ruptura prematura de membranas) no requieren anticoagulación excepto que la terapia anti trombótica fuera prescrita por otra indicación. Las embarazadas en aislamiento por enfermedad leve deben permanecer bien hidratadas y en movimiento.^{35,41} La infección por SARS-CoV-2 es considerada un factor de riesgo transitorio por lo que se debe hacer una evaluación del riesgo de TEV.

En las embarazadas hospitalizadas con COVID-19 grave, se recomienda dosis profiláctica de anticoagulación.^{35,42}

En relación a la trombopprofilaxis al momento del alta hay dos vertientes: el Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) recomienda que a todas las embarazadas admitidas por COVID-19 se les continúe la trombopprofilaxis 10 días después del alta.³⁵ El National Institute of Health (NIH) no recomienda la trombopprofilaxis de rutina al momento del alta para

pacientes embarazadas con COVID-19 y recomendación individualizar la decisión de acuerdo a la presencia de factores de riesgo para TEV.⁴²

En el período periparto es importante discontinuar la trombotrombolisis al menos 12 horas antes del parto o la cesárea, si la paciente está recibiendo dosis de anticoagulación, la misma debe suspenderse 24 horas antes.^{30,43,44}

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son las drogas de elección para la prevención y tratamiento de la TEV durante el embarazo, son igual de efectivas y seguras que la heparina no fraccionada (HNF), tienen menor riesgo de sangrado, de osteoporosis y de trombocitopenia y no requieren monitoreo.³¹ Su biodisponibilidad es predecible, se puede ajustar dosis en pacientes críticos y tienen propiedades anti inflamatorias e inmunomoduladoras.³¹ En nuestro país la HBPM más utilizada es la enoxaparina en dosis de 40 mg vía subcutáneo orden día como trombotrombolisis. Los antagonistas de la vitamina k (AVK) cruzan la placenta y pueden causar embriopatía en el primer trimestre y hemorragia fetal. Los anticoagulantes orales directos (AOD) están contraindicados en el embarazo y la lactancia. Durante la lactancia se puede usar HNF, HBPM y warfarina.

Las HBPM están contraindicadas en caso de trastornos de sangrado conocidos, sangrado activo, trombocitopenia (plaquetas <75.000 , enfermedad renal grave (TFG <30 cc/min/1,7m²), enfermedad hepática grave (PT por encima del rango normal o en presencia de várices esofágicas, hipertensión arterial no controlada (TAS >200 mmHg y/o TAD >120 mmHg). Se indicaría el uso de HNF en caso de falla renal, necesidad de revertir rápidamente el efecto anticoagulante, embarazadas próximas al parto (12 horas o menos). La dosis profiláctica es de 5000 Uds cada 12 horas en el primer trimestre y 7500 a 10.000 Uds cada 12 horas en el segundo y tercer trimestre. La dosis se reducirá si el PTT está elevado.^{30,31} En relación a la aspirina, cuando esta es prescrita como profilaxis de pre eclampsia o retardo de crecimiento gestacional previo, debería discontinuarse durante la infección por el riesgo de sangrado en caso de trombocitopenia.³⁰

Conclusiones

La COVID-19 en la embarazada se asocia a enfermedad grave especialmente en el tercer trimestre del embarazo. Los estudios han evidenciado mayor ingreso a las unidades de cuidado intensivo, mayor posibilidad de ventilación mecánica y de muerte, comparadas con su contraparte sin COVID-19. Conocer las manifestaciones clínicas de las diferentes etapas de la enfermedad, es primordial para un buen manejo de los casos. Así mismo, es importante conocer los diferentes antivirales que pueden ser usados en la embarazada y otras estrategias como el uso de esteroides y los anticoagulantes de acuerdo a la gravedad de la COVID-19 durante el embarazo.

Referencias

1. Metz T, Clifton R, Hughes B, Sandoval G, Grobman W, Saade G, et al. Association of SARS-CoV-2 infection with serious maternal morbidity and mortality from obstetric complications. *JAMA*, 2022; 748-59. DOI: 10.1001/jama.2022.1190.
2. Cabrera C, Escudero P, Sarmiento C, Espinoza F, Rivero A, Romero M, et al. Participación de la bioética y la evidencia clínica en la medicina materno fetal. *Rev. Latin. Perinat.* 2019; 22(4): 227-34.
3. Cabrera C, Gómez J, Faneite P. Coronavirus, atención materno fetal y bioética. En: López-Loyo ES, Urbina H, editores. Colección Razetti. Volumen XXIV. Caracas:Editorial Ateproca; 2020.p.211-232.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Presumed or confirmed cases of maternal COVID-19 during pregnancy, by selected maternal and infant characteristics and by race and Hispanic origin of the mother: 14 states and the District of Columbia, April 2020-October 2021. Atlanta (GA): CDC [Internet]; 2022 [citado 28 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/chs/covid19/technical-linkage.htm>.
5. Islas MF, Cerón D, Templos A, Ruvalcaba JC, Cotarelo AK, Reynoso J, et al. Complicaciones por infección de Covid-19 en mujeres embarazadas y neonatos en el año 2020. *JONNPR*. 2020; 6(6):881-97. DOI: 10.19230/jonnpr.4131.
6. Protocolo: coronavirus (COVID-19) y gestación. Servei de Medicina Maternofetal i Servei de Neonatologia. Hospital Clínic | Universitat de Barcelona. (V18 1/2/2023).
7. Gómez J, Cabrera C, Grupo de Especialistas "Red Covid-19 y Gestación". Pandemia por el nuevo coronavirus (SARS-COV-2) y embarazo en América Latina: consideraciones bioéticas preliminares. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2020; 80 (Sup1): S56 - S69
8. Federación Médica de la Provincia de Buenos Aires. Vacunación COVID-19 en mujeres embarazadas y lactantes. Buenos Aires, Argentina: FEMEB-BA [Internet]; 2021 [consultado 28 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/vacunacion-covid-19-en-mujeres-embarazadas-y-lactantes-48838#blog_content
9. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman Dena. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. *N Engl J Med*. 2020;382:2163-2164.
10. Prabhu M, Cagino K, Matthews KC, Friedlander R, Glynn S, Kubiak J. Pregnancy and postpartum outcomes in a universally tested population for SARS-CoV-2 in New York City: a prospective cohort study. *BJOG*. 2020;127:1548-1556.
11. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*.

- 2020;382:1708---20, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2002032>.
12. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status—United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(44):1641-1647.
 13. Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *JAMA.* 2022 Feb 8;327(6):583-584. doi: 10.1001/jama.2021.24868.
 14. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet.* 2022 Apr 23;399(10335):1618-1624. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00327-0.
 15. Adhikari EH, MacDonald L, SoRelle JA, Morse J, Pruszynski J, Spong CY. COVID-19 Cases and Disease Severity in Pregnancy and Neonatal Positivity Associated With Delta (B.1.617.2) and Omicron (B.1.1.529) Variant Predominance. *JAMA.* 2022 Apr 19;327(15):1500-1502. doi: 10.1001/jama.2022.4356.
 16. 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.* 2020;191:145---7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
 17. Martinez-Portilla RJ, Gonc e A, Hawkins-Villarreal A, Figueras F. A Spanish-translated clinical algorithm for management of suspected SARS-CoV-2 infection in pregnant women. *Lancet Infect Dis.* 2020, [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30285-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30285-1).
 18. Vald es-Bangoa M, Meler E, Cobo T, Hern andez S, Caballero A, Garc a F y col.. Gu a de actuaci n para el manejo de la infecci n por COVID-19 durante el embarazo. *Clin Invest Gin Obst.* 2020.
 19. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054---62, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3).
 20. Lopez M, Gonc e A, Meler E, Plaza A, Hernandez S, Martinez Portilla R, et al. Coronavirus Disease 2019 in pregnancy: A clinical management protocol and considerations for practice. *Fetal Diagn Ther.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1159/000508487>.
 21. Hern andez M, Carvajal A, R squez A, Guzm n M E, Cabrera C, Drummond T. Consenso de la COVID-19 en el embarazo. *Bol Venez Infectol Vol. 32 - N  1, enero-junio 2021.*
 22. Singer M, Deuschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer 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
 23. Budi DS, Pratama NR, Wafa IA, Putra M, Wardhana MP, Wungu CDK. Remdesivir for pregnancy: A systematic review of antiviral therapy for COVID-19. *Heliyon.* 2022 Jan;8(1):e08835. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e08835. .
 24. Eid J, Abdelwahab M, Colburn N, Day S, Cackovic M, Rood KM, et al. Early Administration of Remdesivir and Intensive Care Unit Admission in Hospitalized Pregnant Individuals With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstetrics & Gynecology*; February 8, 2022 - Volume - Issue - 10.1097/AOG.0000000000004734
 25. Teli D, Balar P, Patel K, Sharma A, Chavda V, Vora L. Molnupiravir: A Versatile Prodrug against SARS-CoV-2 Variants. *Metabolites.* 2023 Feb 20;13(2):309. doi: 10.3390/metabo13020309.
 26. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. An updated practical guideline on use of molnupiravir and comparison with agents having emergency use authorization for treatment of COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2022 Feb;16(2):102396. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102396.
 27. Boretti A. Favipiravir use for SARS CoV-2 infection. *Pharmacol Rep.* 2020 Dec;72(6):1542-1552. doi: 10.1007/s43440-020-00175-2.
 28. Chourasia P, Maringanti BS, Edwards-Fligner M, Gangu K, Bobba A, Sheikh AB, Shekhar R. Paxlovid (Nirmatrelvir and Ritonavir) Use in Pregnant and Lactating Woman: Current Evidence and Practice Guidelines-A Scoping Review. *Vaccines (Basel).* 2023 Jan 1;11(1):107. doi: 10.3390/vaccines11010107.
 29. Vitiello A, Ferrara F, Zovi A, Trama U, Boccellino M. Pregnancy and COVID-19, focus on vaccine and pharmacological treatment. *J Reprod Immunol.* 2022 Jun;151:103630. doi: 10.1016/j.jri.2022.103630.
 30. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):92-128.
 31. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal,* 2020, 41(4):543–603.
 32. Talasz AH, Sadeghipour P, Kakavand H, Aghakouchakzadeh M, Kordzadeh-Kermani E, Van Tassell BW et al.. Recent Randomized Trials of Antithrombotic Therapy for Patients With COVID-19: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2021 20;77(15):1903-1921.
 33. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA.* 2020 25;324(8):799-801.
 34. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E et al.. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA Neurol.* 2020 2;77(11):1–7.
 35. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. *RCOG,* 2022; 1-98
 36. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval G, Saade GR, Grobman WA et al. National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2021 Apr 1;137(4):571-580.
 37. Servante J, Swallow G, Thornton JG, Myers B, Munireddy S, Malinowski AK et al. Haemostatic and thrombo-embolic complications in pregnant women with COVID-19: a systematic review and critical analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021.
 38. Bistervels IM, Scheres LJJ, Hamuly k EN, Middeldorp S. Sex matters: Practice 5P's when treating young women with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2019;17(9):1417-1429.
 39. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020 ;18(7):1738-1742
 40. Bristogiannis S, Swan D, Thachil J. Thromboprophylaxis in COVID-19 - Rationale and considerations. *Adv Biol Regul.* 2021;81:100819.
 41. Kreidieh F, Temraz S. Anticoagulation for COVID-19 Patients: A Bird's-Eye View. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021 Jan-Dec;27:10760296211039288.
 42. NIH. Covid-19 Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
 43. 9th ed ACCP Guideline. *CHEST,*2012;141 (2): 691S-736S
 44. Scheres LJJ, Bistervels IM, Middeldorp S. Everything the clini-

COVID-19 EN EL EMBARAZO - ESTADO DEL ARTE

cian needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy. *Blood Rev.* 2019 Jan;33:82-97.

1. Hospital Universitario de Caracas-Universidad Central de Venezuela. Caracas. Venezuela. ORCID: 0000-0002-6332-3654
2. Universidad de Carabobo. Estado Carabobo. Venezuela. ORCID: 0000-0002-1136-7364
3. Maternidad Concepción Palacios. Caracas. Venezuela. ORCID: 0000-0003-4833-5160
4. Dominion women's Health Mechanicsville, Virginia. Estados Unidos.
5. Clínica Ávila. Caracas. Venezuela. ORCID: 0000-0002-4557-541X