

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS

“Infección por SARS- CoV-2 como factor de riesgo y la preeclampsia en mujeres gestantes atendidas en el Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el periodo 2020-2021”

PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTOR:

BACH. CÉSAR WALTER JUSCAMAITA
VEGA

ASESOR:

M. Sc LUIS ALBERTO PINILLOS VILCA

Código ORCID: 0000 0002 80561232

Cajamarca, Perú

2024

CONSTANCIA DE INFORME DE ORIGINALIDAD

1. Investigador: César Walter Juscamaita Vega
DNI: 72703221
Escuela Profesional: Medicina Humana
2. Asesor: M. Sc. Luis Alberto Pinillos Vilca
Facultad/ Unidad UNC: Facultad de Medicina
3. Grado Académico o título Profesional: Título de Médico Cirujano
4. Tipo de Investigación: Tesis
5. Título de Trabajo de Investigación: **"INFECCIÓN POR SARS-CoV – 2 COMO FACTOR DE RIESGO Y LA PREECLAMPSIA EN MUJERES GESTANTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA DURANTE EL PERIODO 2020-2021"**
6. Fecha de Evaluación: 11/03/2024
7. Software Antiplagio : TURNITIN
8. Porcentaje de Informe de Similitud: 21%
9. Código Documento: oid: 3117: 339141423
10. Resultado de la Evaluación de Similitud: **APROBADO**

Cajamarca, 11 de Marzo del 2024



DEDICATORIA

A mi padre y madre por haber forjado en mí valores probos arraigados de difícil corrupción y haberme brindado apoyo incalculable en mis decisiones.

A mi hermana por sus sabios consejos en los momentos más críticos de mi vida.

César Juscamaita Vega

AGRADECIMIENTOS

En primera instancia a dios, por ser partícipe de que la vida sea un milagro cada día.

A mi familia por ser el soporte y la motivación a que este camino tortuoso sea más llevadero.

A mi asesor por impartir conocimiento para la realización de este trabajo.

César Juscamaita Vega

Índice de contenido

RESUMEN	7
ABSTRACT.....	8
I.- INTRODUCCION	9
EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	9
II. MARCO TEÓRICO.....	13
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	13
2.2 Bases conceptuales	17
CAPÍTULO III. PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS Y DEFINICIÓN DE VARIABLES	28
3.1. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS:.....	28
3.2. Variables de investigación	29
3.3. Matriz de operacionalización de variable	29
CAPÍTULO IV. DISEÑO METODOLÓGICO.....	31
CAPÍTULO V: RESULTADOS	35
CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN	37
CAPITULO VII. CONCLUSIONES	39
CAPITULO VIII. RECOMENDACIONES	40
CAPÍTULO IX: REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	41
CAPÍTULO X: ANEXOS	45

+

LISTA DE TABLAS

Tabla 01. Características generales de la población.....Página 34

Tabla 02. SARS-CoV-2 como factor de riesgo para preeclampsia en mujeres gestantes atendidas en el Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el periodo 2020-2021.....Página 35

RESUMEN

Objetivos: Determinar la asociación entre la infección por SARS- CoV-2 como factor de riesgo para preeclampsia en mujeres gestantes atendidas en el Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el periodo 2020-2021.

Material y métodos: Se realizó un estudio de investigación analítico de casos y controles, de tipo observacional, retrospectivo y transversal. La muestra estuvo constituida por 180 historias clínicas de gestantes las cuales 60 pacientes presentaron diagnóstico de preeclampsia (casos) y 120 de pacientes sin preeclampsia (control).

Resultados: El 68,3% de gestantes con preeclampsia presentaron infección por SARS CoV-2 al igual el 31,7% de gestantes sin preeclamsia, indicando que la razón de pacientes con infección por SARS CoV-2 que presentaron preeclamsia versus las que no presentaron fue de 4,66 veces mayor. Observándose que el IC 95% del OR, el límite inferior es mayor que 1 y el superior es mayor que 1, por lo tanto, la infección por SARS CoV-2 es un factor de riesgo para preeclampsia en mujeres gestantes Cajamarca ($p < 0,001$) OR (IC 95%): 4,66 (2,39 - 9,07).

Conclusiones: Existe asociación entre la infección por SARS- CoV-2 como factor de riesgo para preeclampsia en mujeres gestantes atendidas en el Hospital Regional Docente de Cajamarca.

Palabras clave: Infección por SARS-CoV-2, Preeclampsia, mujeres gestantes.

ABSTRACT

Objectives: Determine the association between SARS-CoV-2 infection as a risk factor for preeclampsia in pregnant women treated at the Hospital Regional Docente de Cajamarca during the period 2020-2021.

Material and methods: An analytical research study of cases and controls, of an observational, retrospective and cross-sectional type, was carried out. The sample consisted of 180 medical records of pregnant women, of which 60 patients had a diagnosis of preeclampsia (cases) and 120 patients without preeclampsia (control).

Results: 68.3% of pregnant women with preeclampsia had SARS CoV-2 infection and 31.7% without preeclampsia had SARS CoV-2 infection. Indicating that the ratio of patients with SARS CoV-2 infection who presented preeclampsia versus those who did not was 4.66 times higher. It was observed that the 95% CI of the OR, the lower limit is greater than 1 and the upper limit is greater than 1, therefore, SARS CoV-2 infection is a risk factor for preeclampsia in pregnant women Cajamarca ($p < 0.001$) OR (95% CI): 4.66 (2.39 - 9.07).

Conclusions: There is an association between SARS-CoV-2 infection as a risk factor for preeclampsia in pregnant women treated at the Regional Teaching Hospital of Cajamarca.

Keywords: SARS-CoV-2 infection, Preeclampsia, pregnant women.

I.- INTRODUCCION

EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

1.1 Planteamiento del problema

La infección por SARS-CoV-2 fue declarada como crisis sanitaria mundial en las primeras semanas de marzo del año 2020 por la Organización mundial de la salud (OMS), la cual registró aproximadamente más de 431 millones de casos confirmados y alrededor de 5,93 millones de fallecimientos, aunque en la mayoría de pacientes presentaba clínica asintomática o leve, cierto grupo de pacientes evolucionaba tórpidamente a un síndrome de distrés respiratorio agudo severo y falla multiorgánica que llevaba a su posterior fallecimiento, entre este grupo encontramos a personas con antecedente de hipertensión arterial, diabetes mellitus, adultos mayores y gestantes (1) (2).

El COVID 19 enfermedad multisistémica ocasionada por la infección del SARS-CoV-2 familia de los coronavirus, presenta una afinidad por la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA 2), la cual está presente en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, transformando al angiotensinógeno en angiotensina 1-7 (Ang-1-7) péptido encargado de la vasodilatación, antifibrosis y efectos antiinflamatorios.(3)

Este virus al atacar a la ECA 2 disminuye la disponibilidad sistémica y por ende la presencia de niveles bajos de Ang-1-7, resaltando su antagonista la Ang 2 producida por la conversión del angiotensinógeno debido a la ECA teniendo efectos biológicos sobre todo en la vasoconstricción, resultando en daño endotelial, trombosis y angiogénesis. El desequilibrio entre la ECA y ECA 2 no solo genera afección a nivel pulmonar, también produce desregulación de la presión arterial, aumentándola en personas normotensas (3) (4).

En los Estados Unidos se notificó entre un 2% a 20% de gestantes con la enfermedad de COVID 19, además se demostró el desarrollo de complicaciones tanto maternas como fetales debido a los cambios fisiológicos e inmunológicos durante el embarazo, entre estas complicaciones encontramos a los trastornos hipertensivos como la preeclampsia.(1) (4)

Los trastornos hipertensivos del embarazo son las principales causas de morbi-mortalidad tanto materno como fetal siendo la preeclampsia la más prevalente, presentando aproximadamente 50 000 a 60 000 muertes al año. Aproximadamente el 80% de los casos de preeclampsia se presenta durante el último trimestre del embarazo y el porcentaje

restante lo presentan al inicio de la gestación, existiendo una relación que a mayor edad gestacional hay un mejor pronóstico de acuerdo con la gravedad de esta enfermedad (5).
(6)

La preeclampsia es un trastorno multisistémico con una patogénesis aún no clara, pero existe ciertas teorías aceptadas por la comunidad científica entre ellas destaca una la cual se divide en dos etapas, la primera se da al inicio del embarazo cuando hay mala invasión del trofoblasto a la región endotelial de las arterias espirales, para la generación de arterias que puedan soportar grandes cantidades de volumen, este proceso anómalo de invasión celular, genera que el ya formado citotrofoblasto produzca moléculas como fms-like tyrosine kinase -1 (Flt-1) en su forma soluble, generando el acople del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PIGF) e impidiendo la interacción con el receptor de superficie de la célula endotelial provocando una actividad antagónica a su efecto normal (vasodilatador y de angiogénesis), siendo este efecto antiangiogénico por lo general (6).

El proceso antiangiogénico se va relacionar con arterias espirales de bajo calibre y a posterior generación de flujos bajos y presiones altas a la larga provocando lesión endotelial, en su efecto, activando la cascada de coagulación, aumentando la resistencia vascular periférica y la agregación plaquetaria. En la etapa tardía del embarazo siendo la segunda de esta, se evidencia ya una placentación de arterias espiraladas, pero las demandas fetoplacentarias superan a las ofertas que puede dar la placenta, generando la clínica característica (4).

Para el diagnóstico se tiene bien en claro características como el aumento de la presión arterial después de las 20 semanas de gestación tomando valores mayores o iguales de 140 mmHg de presión sistólica y mayor o igual de 90 mmHg en la presión diastólica en embarazadas previamente normotensas, además de la presencia o no de proteinuria según las actuales guías de la ACOG 2019 (6).

Para clasificar a la preeclampsia se tiene en cuenta si presenta criterios de severidad la cual está determinada por la elevación de la presión sistólica mayor e igual 160 mmHg y la presión diastólica mayor de 100 mmHg, además de estar asociado a falla de uno o varios órganos (6).

Ambas entidades tanto COVID 19 y Preeclampsia tienen algo en común desde el punto de vista fisiopatológico que es la lesión endotelial, a nivel mundial se ha evidenciado una fuerte asociación en el desarrollo de preeclampsia en pacientes gestantes con

infección por SARS-CoV-2, la cuales tales estudios se han transpolado a nivel nacional y se encontró dos trabajos, uno de casos y controles en el Hospital Regional del Cusco y otro estudio de cohortes en el Hospital Regional de Trujillo, evidenciándose en ambos relaciones similares a nuestros objetivos planteados, pero en nuestro medio aún no se ha realizado estudio similar por ese motivo se decidió determinar la asociación entre la infección por SARS-CoV-2 como factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia en gestantes y brindar conclusiones que permitan obtener información necesaria que contribuya en la mejora de estrategias y protocolos sanitarios para la protección y manejo en la Región de Cajamarca (1) (4).

1.2 Formulación del problema de investigación

¿Cuál es la asociación entre la infección por SARS- CoV-2 como factor de riesgo para preeclampsia en mujeres gestantes atendidas en el Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el periodo 2020-2021?

1.3 Objetivos de la investigación

1.3.1 Objetivo general

- Determinar la asociación entre la infección por SARS- CoV-2 como factor de riesgo para preeclampsia en mujeres gestantes atendidas en el Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el periodo 2020-2021.

1.3.2 Objetivos específicos

- Determinar la frecuencia de la infección por SARS-CoV-2 en mujeres gestantes con preeclampsia.
- Determinar la frecuencia de la infección por SARS-CoV-2 en mujeres gestantes sin preeclampsia.
- Determinar el odds ratio de la infección por SARS-CoV-2 como factor de riesgo para presentar preeclampsia

1.4 Justificación de la investigación

Durante la pandemia el sector salud se vio enfocada en la morbimortalidad de tipo respiratoria que dejaba la infección por SARS-CoV-2 y se dejó de lado otras enfermedades que mitigaba a la población. Cuando se vio una relación entre la infección y el desarrollo de otras patologías antes no relacionadas se puso más

énfasis en investigaciones de qué más podía ocasionar el COVID-19, siendo una de estas la preeclampsia.

Este trabajo de investigación busca determinar la relación entre la infección por SARS-CoV-2 como factor de riesgo y la preeclampsia, así de esta manera poder instaurar unas medidas preventivas, diagnóstico precoz y una terapia adecuada en estos casos.

1.5 Limitaciones de la investigación

- Presencia de falsos negativos obtenidos tanto en pruebas serológicas como pruebas antigénicas.
- El uso de la parte clínica y laboratorial para el diagnóstico de la preeclampsia y no otros métodos diagnósticos más tempranos como el cociente de sFlt-1/PIGF y el índice de pulsatilidad de la arteria uterina.
- Uso de historias clínicas físicas que al ser manuales existe poca inteligibilidad, datos incompletos y sesgo de información durante la recolección de datos.

1.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Principio de veracidad; consiste en respetar, defender y preservar la veracidad de los resultados de la investigación, en tiempo, lugar o circunstancias y estar dispuesto a seguir las pautas de la investigación para encontrar la verdad y alcanzar los fines y metas propuestas (7). Es decir, se mostrarán los datos tal como se presentan en las historias clínicas.

El principio de objetividad, toda vez que las conclusiones obtenidas del estudio no son producto de impresiones subjetivas, sino de hechos observados, verificados, por ello, en la interpretación de los resultados se deberá evitar cualquier prejuicio e influencia de tipo ideológico, político o religioso que pudiera recibir (7). Es decir, las observaciones que realiza el investigador se basarán en un criterio realista y de autocrítica.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Papageorghiou AT, et al (8), realizaron un estudio observacional, longitudinal, prospectivo, con el objetivo de cuantificar la asociación independiente entre COVID-19 durante el embarazo y la preeclampsia. Para el estudio se incluyó a 2184 mujeres embarazadas de las cuales 725 (33,2%) tenían diagnóstico de COVID-19 y 1459 (66,8%) no estaban registradas con diagnóstico de COVID-19. Del primer grupo, 123 tenían preeclampsia y 59 de 725 (8,1%) constataban el grupo de diagnóstico de COVID-19; 64 de 1459 (4,4%) conformaban el grupo sin diagnóstico. Una vez realizado el ajuste de factores sociodemográficos y condiciones asociadas tanto a COVID-19 como a preeclampsia, el riesgo relativo para preeclampsia resultó siendo significativo para todas las gestantes (riesgo relativo, 1,77; IC 95%, 1,17-3,05). Concluyeron que el COVID-19 durante el embarazo está fuertemente relacionado con la preeclampsia, sobre todo en las nulíparas, siendo esta asociación independiente de cualquier factor de riesgo y condiciones ya presentes en las gestantes.

Lai J, et al (9), realizaron un estudio observacional retrospectivo con el fin de identificar asociación de la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 con el desarrollo de preeclampsia. Con el apoyo de la base de datos de 14 hospitales de maternidad del Servicio Nacional de Salud (NHS) en el Reino Unido teniendo así una población de 1223 mujeres gestantes y se clasificaron en 4 grupos: (1) asintomáticos: incluyen a personas que dieron positivo para SARS-CoV-2 pero que no presentó sintomatología; (2) enfermedad leve: personas con signos y síntomas de COVID-19 (fiebre, tos, dolor de garganta, náuseas, vómitos, pérdida del gusto y del olfato, entre otros) pero no desarrolló dificultad respiratoria, disnea o imágenes de tórax anormales; (3) enfermedad moderada: personas con clínica o imágenes de enfermedad de vías respiratorias inferiores y saturación de oxígeno (SpO₂) \geq 94% en aire ambiente; y (4) enfermedad grave: incluye a personas con dependencia o cuidados intensivos debido a insuficiencia respiratoria o disfunción multiorgánica. Concluyeron que en 51 (4,2%) gestantes de la población total desarrolló preeclampsia, 16 (1,3%) tuvieron aborto espontáneo y 215 (17,6%) parto prematuro;

también se evidenció 10 (0,81%) muertes fetales. Concluyeron que, de los 51 casos de preeclampsia, 21 fueron diagnosticadas previo a la infección de SARS-CoV-2, 7 a la misma edad gestacional y 23 después de la infección por SARS-CoV-2. Los 21 casos diagnosticados antes de la infección por SARS-CoV-2 se descartaron de un análisis posterior porque no cumplía los criterios de inclusión. De los 30 casos incluidos en el estudio, 13 tenían preeclampsia prematura (<37 semanas) y 17 tenían preeclampsia a término.

M Mendoza, et al (10), realizaron un estudio prospectivo, observacional con el objetivo de investigar la incidencia de hallazgos clínicos, ultrasonográficos y bioquímicos relacionados con preeclampsia relacionada con COVID 19. En el estudio se reclutaron a 42 mujeres embarazadas mayores de 20 semanas de gestación con COVID 19 y se las clasificaron en 2 grupos: COVID 19 grave y no grave, según el avance de la neumonía viral. Del total de pacientes 34 fueron clasificados como no graves y 8 como graves. Fueron un total de 5 gestantes que presentaron sintomatología de preeclampsia en el grupo de graves por COVID 19, pero solo un caso se pudo demostrar mediante el índice de pulsatilidad de la arteria uterina (UtAPI) y los factores angiogénicos (factor de crecimiento placentario/tirosina quinasa similar a fms soluble [sFlt-1/PIGF]). Se concluyó que las mujeres embarazadas con COVID 19 clasificadas como casos graves pueden presentar un síndrome similar a la preeclampsia y mediante la evaluación de sFlt-1/ PIGH, LDH y UtAPI se clasificaría como preeclampsia normal.

Martínez-Gonzales B, et al (11), realizaron una revisión bibliográfica de casos clínicos con el objetivo de reportar cuatro pacientes embarazadas infectadas con coronavirus SARS-CoV-2 y preeclampsia con desenlaces poco favorables y así conocer la prevalencia de ambas enfermedades, tratar de diferenciarlas y evaluar tratamiento más oportuno. Para el estudio se reportó 4 casos de pacientes gestantes con diagnóstico de COVID-19, con pobre evolución y complicaciones asociadas (eclampsia, enfermedad cerebrovascular, síndrome de HELLP, lesión renal aguda, coagulación intravascular diseminada, neumonía, muerte materna y fetal). Concluyeron que una coexistencia entre COVID-19 y preeclampsia representa un reto diagnóstico puesto que ambas enfermedades comparten datos clínicos muy similares, aunado a esto no se descarta que la enfermedad por COVID-19 generó la preeclampsia o la infección por SARS-CoV- 2 es una complicación de la preeclampsia.

Verdesoto-Valencia E (12), realizó una revisión bibliográfica de 81 artículos en las bases de datos como Pubmed, Elsevier, Proquest, Cochrane y ScienceDirect. Del total de artículos revisados se excluyeron 48 por no cumplir criterios de elegibilidad y de los 33 artículos que fueron seleccionados, 24% (n=8) revisiones de literatura, 6% (n=2) estudios multicéntricos, 15% (n=5) prospectivos, 22% (n=7) revisiones sistemáticas y metaanálisis, 3% (n=1) retrospectivo, 6% (n=2) artículos clínicos descriptivos, con el objetivo de establecer si la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19), es un factor riesgo para el desarrollo de preeclampsia en mujeres embarazadas. Concluyó que por el momento no se dispone de estudios con resultados concluyentes y se podría asociar la infección por SARS-CoV-2 con el desarrollo de preeclampsia debido a que este virus tiene relación directa con algunas teorías del desarrollo de preeclampsia.

Conde-Agudelo A y Romero R (13), realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de las bases de datos como MEDLINE, Embase, POPLINE, CINAHL, LILACS y la organización Mundial de la Salud COVID-19, bases de datos chinas y preimpresas (Desde el 1 de diciembre de 2019 al 31 de mayo de 2021) con un total de 28 estudios con 790 954 embarazadas, de las cuales 15 524 fueron diagnosticadas con COVID-19. Los cocientes de probabilidades no ajustados en el metaanálisis mostraron que el desarrollo de preeclampsia a partir de mujeres embarazadas con infección por SARS-CoV-2 aumentaba significativamente en comparación a las gestantes que no presentaban infección (7,0 % frente a 4,8 %; OR 1,62, IC 95 %). Concluyeron que durante el embarazo la infección por SARS-Cov-2 se asocia con mayor probabilidad al desarrollo de preeclampsia.

Karimi-Zarchi M, et al (14), realizó un metaanálisis de las siguientes bases de dato: PubMed, Web of Knowledge, Web of Science, Embase, Scientific Information Database, WanFang, VIP, Chinese Biomedical Database, Scientific Electronic Library Online y la base de datos de China National Knowledge Infrastructure con el objetivo de recopilar todos los estudios publicados hasta el 29 de febrero de 2020 obteniendo así un total de 10 estudios de casos y controles y 15 series de casos cumpliendo los criterios de inclusión. En los estudios de casos y controles se contó con 2039 mujeres embarazadas con infección por SARS-CoV-2 (121 con preeclampsia) y 2021 gestantes con infección por SARS-CoV-2 con 98 preeclampsia en las series de

casos. Concluyeron de acuerdo a la revisión bibliográfica que la prevalencia de preeclampsia en mujeres embarazadas con infección por coronavirus fue del 8,2% y con mayor predominio en etnias asiáticas que en otras etnias sin embargo no tuvo asociación significativa la relación de embarazo e infección por SARS-CoV-2 para el desarrollo de la preeclampsia.

Guida JP, et al (3), realizaron un estudio de casos y controles analítico de 15 hospitales de maternidad de 4 regiones brasileñas con un total de 729 mujeres embarazadas mayores de 20 semanas de gestación, con el objetivo de evaluar la prevalencia de preeclampsia entre los casos de infección por COVID-19 durante la gestación y la asociación entre ambos entes. Del total de mujeres embarazadas sólo 203 se confirmó infección por COVID-19 y de estas 21 desarrollaron preeclampsia. Los investigadores concluyeron que la prevalencia de preeclampsia en gestantes con infección por SARS-Co-2 durante el embarazo fue del 10% aproximadamente, aquellas mujeres embarazadas con antecedentes de hipertensión crónica u obesidad su probabilidad aumentó en el desarrollo de preeclampsia.

Nacionales

Girón CS (4), realizó un estudio retrospectivo, analítico, de cohortes donde se incluye 255 gestantes atendidas divididas en 2 grupos de expuestas y no expuestas a infección por SARS-CoV 2 en el Hospital Regional Docente de Trujillo y Hospital de Belén de Trujillo durante el periodo abril 2020- abril 2021 con el objetivo de determinar si la infección por SARS-CoV 2 es factor de riesgo para preeclampsia en gestantes. Se evidencia significancia estadística en la frecuencia de severidad de la preeclampsia severa en gestantes expuestas infección por SARS-CoV 2 (14% vs 3%, p: 0.026), la incidencia de preeclampsia en gestantes con exposición por SARS-CoV 2 fue de 18% (15/85); la incidencia de preeclampsia en gestantes sin infección a dicho virus fue de 6% (10/170); al realizar la comparación de ambas incidencias resultó que la infección por SARS-CoV 2 es factor de riesgo para preeclampsia en gestantes con un RR 3.0 (IC 95% 1.4 - 5.6) y un $p < 0.05$.

Mora BM y Zúniga SR (1), realizaron un estudio de casos y controles en el Hospital Regional de Cusco durante el año 2021, donde se revisó 268 historias clínicas (67 casos y 201 controles) de gestantes con diagnóstico de trastorno hipertensivo del embarazo y gestantes sin este diagnóstico, además de considerarse para el análisis logístico las variables controles prenatales, obesidad, altitud, inmunizaciones y edad gestacional del

diagnóstico de COVID-19 con el objetivo de determinar si el desarrollo de trastorno hipertensivo durante el embarazo está asociado a COVID 19. Se evidencia que hay mayor desarrollo de trastornos hipertensivos durante el embarazo asociados a COVID 19 ORa: 20,92; IC95% [7,94-55,11]; siendo la preeclampsia el trastorno hipertensivo más asociado a COVID 19 ORa: 15,41; IC95% [6,47 – 36,71]

2.2 Bases conceptuales

2.2.1. Infección por SARS- CoV-2 como factor de riesgo

El virus del síndrome respiratorio agudo tipo-2 (SARS-CoV-2) es un virus ARN causante de la enfermedad COVID-19, patología que en su momento se describió como afección pulmonar y que al día de hoy se conoce por su afección multiorgánica, que surgió en primera instancia en la localidad de Wuhan, China en diciembre del año 2019, diseminándose debido a su alta contagiosidad y declarándose por la OMS como una pandemia el 11 de marzo del 2020 (15).

La exposición elevada del virus en pacientes susceptibles y su alto grado de virulencia esta enfermedad se relaciona como un factor de riesgo en el desarrollo de múltiples patologías siendo una de ellas es la preeclampsia en mujeres gestantes (8) (2).

Transmisión

En primera instancia el coronavirus se considera una enfermedad zoonótica, proveniente de murciélagos, el traslado de animales a humanos aún se encuentra en investigación, pero algunas teorías apuntan que fue el pangolín un mediador para esta transferencia. La vía de mayor propagación que se tiene en cuenta es la que se da por contacto con gotitas respiratorias de pacientes infectados, producidas por secreciones de la nariz o boca cuando se tose, exhala o habla, siendo la persona que infecta sintomático o asintomático pero contagiado (15). También las pequeñas gotículas pueden llegar a superficies (fómites) y permanecer periodos prolongados de tiempo, añadido a esto la transmisión por vía de aerosoles, esto sucede cuando las gotitas respiratorias se combinan con el aire y causa infecciones al inhalar altas dosis en ambientes cerrados y por último las actuales investigaciones vieron que la transmisión por vía digestiva era factible al encontrarse receptores a nivel del intestino delgado. El contagio va a estar en su mayor porcentaje en las personas que más expuestas están a estas partículas de carga viral (11).

Fisiopatología

La glicoproteína S presente en la superficie del SARS-CoV-2 permite la invaginación del virus a través del acoplo con los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y atravesar las membranas celulares de los neumocitos tipo 2, células epiteliales ciliadas bronquiales y enterocitos del intestino delgado (16). Una vez liberado el genoma viral en el citoplasma, el ARN desnudo traduce 2 poliproteínas, pp1a y pp1b, que van a codificar proteínas no estructurales, formando así el complejo replicación-transcripción (RTC). Una vez terminado de replicar el genoma viral, se produce el proceso de ensamblaje los viriones recién formados, se fusionan con la membrana plasmática de la célula infectada y liberándose al espacio extracelular en forma de virus para así infectar a otras células (17).

Clínica

En la mayoría de los casos el tiempo de incubación aproximado para desarrollar enfermedad por COVID-19 fue de 4-7 días. Por lo general los pacientes con infección por SARS-CoV-2 suelen ser asintomáticos o tienen a desarrollar cuadros leves (fase I) que son los primeros 7 días, como malestar general o tos ligera. En un porcentaje menor la sintomatología moderada (fase II) se presenta con fiebre, tos seca, fatiga, taquipnea (frecuencia respiratoria mayor a 22 respiraciones por minuto), hipotensión arterial y sin neumonía presentándose a partir del día 8 hasta el día 14 para posterior pasar a una etapa de remisión. En unos cuantos casos suelen desarrollar el cuadro grave (fase III) dependiente de la susceptibilidad del huésped y las comorbilidades que esté presente, es por lo general después de las 2 semanas de inicio de la sintomatología, encontrándose clínica como fiebre persistente, tos seca, taquipnea o PaCO₂ menor a 32 mmHg, disnea severa debido a la neumonía viral (PaO₂ menor a 60 mmHg o PaFI menor a 300), hipotensión arterial (presión sistólica menor a 100 mmHg o presión arterial media menor a 65 mmHg) daño cardiovascular, falla multiorgánica y hasta la muerte (17).

Diagnóstico

Debido a que la clínica es muy variable e inexacta en una gran parte de pacientes con COVID-19, el uso de pruebas laboratoriales confirma el diagnóstico de esta

enfermedad por infección del SARS-CoV-2. El test de RT-PCR es positivo en la primera semana y las IgM e IgG en su mayoría son negativos (18). A partir de la segunda semana las pruebas laboratoriales se hacen positivas debido a una diseminación del virus por vía sanguínea y acentuándose a nivel pulmonar. Si la sintomatología no avanza a una tercera fase el PCR y la IgM empiezan a hacerse negativos, en cambio la IgG se mantiene positiva ya que esta queda en sangre (14).

La sensibilidad de las pruebas moleculares (RT-PCR) varían dependiendo de dónde se haga el muestreo, así tenemos que la sensibilidad es de un 93% si se hace un lavado broncoalveolar y disminuiría a un 72% si es muestra de esputo, nasal 63% e hisopado faríngeo de un 32%, para evitar falsos negativos se utilizan del apoyo de las pruebas serológicas que son las de IgM/IgG aumentando el porcentaje de positivos conforme pasen los días de infección (19).

Existen otras pruebas de laboratorio complementarias como el hemograma. en su mayoría con resultados normales, pero en ciertos casos suele presentar leucopenia y linfopenia. En pacientes hospitalizados con sintomatología moderada o grave suele estar elevados el dímero D, ferritina, DHL y el tiempo de protrombina elevado que suelen ser marcadores de mal pronóstico en estos pacientes (17).

El apoyo de las pruebas de imagen (radiografía y tomografía axial computarizada) para el diagnóstico suelen ser muy utilizadas, pero en su mayoría estas pruebas valoran la severidad del paciente con COVID-19. La sensibilidad de la radiografía de tórax (69%) suele ser menor que la de la tomografía (97-98%), pero suele usarse la primera debido al costo-beneficio que esta ofrece frente a la tomografía. Los hallazgos encontrados en una radiografía de tórax suelen ser normales si son casos leves, en casos moderados y graves suelen presentar opacidades del espacio aéreo con mayor frecuencia (consolidaciones o las opacidades en vidrio esmerilado que son menos frecuentes) que con mayor frecuencia se encuentran en pacientes con coronavirus y ya haya tenido diseminación a nivel pulmonar son: patrones intersticiales (19). Los estudios con tomografía computarizada suelen realizarse en casos haya duda diagnóstica con respecto a la radiografía y también para valorar el avance de la enfermedad en el parénquima pulmonar y guiar el menor manejo posible, los hallazgos típicos encontrados son las opacidades en vidrio deslustrado, que suele estar presente en todos los estadios de la enfermedad y es el más precoz (20).

Tratamiento

En la actualidad aún se desconoce una cura efectiva para el COVID-19, el tratamiento básico se sustenta con el manejo de síntomas. Se han hecho varios ensayos clínicos, estudio de drogas in vitro e in vivo, pero todos ellos muestran resultados diversos, puesto que algunos estudios demostraron cierta eficacia alentadora, otros mostraban lo contrario, aún se encuentra en tela de juicio ciertos fármacos que podrían ser beneficiosos para las diversas fases de la infección por SARS-CoV-2 (21).

Entre los fármacos usados en los estudios son:

- Lopinavir/ritonavir: Inhibidor de la proteasa comúnmente utilizado para tratar el virus de la inmunodeficiencia humana, pero se ha visto buenos beneficios in vitro en el virus SARS-CoV-1 causante del síndrome de distrés respiratorio severo. Debido a los antecedentes con el SARS-CoV-1 se postuló utilizar para el tratamiento del SARS-CoV-2 realizándose varios ensayos clínicos aleatorizados, teniendo como resultados la poca mejoría de estos fármacos en comparación a los pacientes que se sometieron al tratamiento con sintomáticos (22).
- Remdesivir: Profármaco, de la familia de los nucleótidos, inhibiendo las ARN polimerasa vírica, de amplio uso en virus del Ébola, virus de Marburg Y SARS-CoV-1, realizaron varios ensayos clínicos en SARS-CoV-2 y comparándolo con placebo, no se asoció a mejoría clínica ni disminución de mortalidad (22).
- Hidroxicloroquina: fármaco antipalúdico, con una buena efectividad en estudios in vitro contra virus ARN, pero decae su efectividad al ser probado in vivo (22).
- Azitromicina: La combinación con la hidroxicloroquina mostró un resultado más alentador que la monoterapia, disminuyendo la mortalidad hospitalaria. Aún se requieren más estudios al respecto puesto que esta combinación se ha visto asociada a prolongaciones del intervalo QT (22).
- Corticoides: Estos fármacos antiinflamatorios disminuyen los niveles elevados de citoquinas proinflamatorias y biomarcadores inflamatorios en aquellos pacientes COVID-19 que desarrollaron neumonía y SDRA. La OMS y el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) no recomiendan el uso de corticoides salvo en

ensayos clínicos o para tratamiento específico (Shock séptico, exacerbaciones de asma o EPOC) (22).

-Inmunomoduladores: Fármacos que ayuda a disminuir citoquinas proinflamatorias como las IL-6, IL-2, IL-7, IL-10, factor de necrosis tumoral y otros parámetros coadyuvantes como la ferritina, dímero D, lactato deshidrogenasa, que son causante de la tormenta inflamatoria, relacionada con la mortalidad en pacientes en fase III o graves con COVID-19. Entre ellos tenemos:

- Tocilizumab: Fármaco monoclonal recombinante, que bloquea al receptor de membrana de la IL-6, interleucina proinflamatoria predominante en la tormenta de citoquinas. Ampliamente utilizado para el tratamiento de la artritis reumatoide. Aunque actualmente se cuenta con 2 estudios de los cuales ambos avalan la mejoría clínica al utilizar este fármaco adicionado a corticoides en pacientes graves. Las contraindicaciones del Tocilizumab son las infecciones graves activas y las reacciones adversas más frecuentes son infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de las transaminasas hepáticas (22).

- Profilaxis antitrombótica y anticoagulación: Los pacientes en estado crítico por infección de SARS-CoV-2 suelen desarrollar coagulopatías y que viene siendo de las principales causas de mortalidad en estos pacientes. Entre las coagulopatías descritas se tiene a la coagulación intravascular diseminada y al estado de hipercoagulabilidad. El uso de anticoagulantes de forma oral o endovenosa no se ha visto una gran significancia en pacientes en con clínica moderada o grave, pero en aquellos pacientes en estado crítico con ventilación mecánica tuvo un gran revuelo en reducción de la mortalidad. Los anticoagulantes usados para la profilaxis encontramos a la heparina de bajo peso molecular, enoxaparina, heparina no fraccionada, entre otras, todas usadas en un lapso de 7 días (22).

3.2.2 Preeclampsia en mujer gestante

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo propio del embarazo, que produce morbilidad grave, discapacidad crónica y mortalidad entre las madres, fetos y neonatos. “Una cuarta parte de las muertes maternas en América Latina se encuentran relacionadas con estos trastornos, siendo la preeclampsia (PE) y la eclampsia las que mayor impacto tienen en la morbimortalidad materna y neonatal” (23).

En Perú, el Instituto Nacional Materno Perinatal considera a la preeclampsia como la primera causa de morbilidad materna extrema y de mortalidad materna durante la última década (24).

La preeclampsia es una enfermedad multisistémica, que incluye el desarrollo de hipertensión en la segunda mitad del embarazo (mayor a 20 semanas de gestación). Esta se caracteriza por presentar una presión arterial sistólica \geq a 140 mm Hg y una presión arterial diastólica \geq a 90 mmHg, que puede estar acompañado o no de proteinuria y a veces de edema (6).

Esta enfermedad presenta dos periodos de evolución, una fase preclínica que inicia antes de la semana 20 de gestación, y la fase clínica después de este periodo. Mientras más precoz sea la preeclampsia, las manifestaciones clínicas aparecerán en etapas tempranas del embarazo y terminarán con resultados desfavorables para la gestante (5).

Clasificación:

-Preeclampsia sin criterios de severidad

Se caracteriza por presentar una presión arterial \geq 140/90 mmHg y acompañado con \geq 0,3 gramos de proteinuria en una muestra de 24 horas y sin alteración de órgano blanco y tampoco del feto. Abarca desde la semana 20 hasta 30 días después del parto (25) (26).

-Preeclampsia con criterios de severidad

La presión arterial sistólica es \geq 160 mmHg y una presión arterial diastólica \geq 110 mmHg, después de la semana 20 de gestación hasta 30 días después del parto. Cursa con daño de órgano blanco y síntomas clínicos característicos, como es cefalea, acúfenos, visión borrosa, edema de miembros inferiores, proteinuria de 2g/ dL en 24 horas, creatinina sérica $>1,1$ mg/dL, plaquetas $<100\ 000$ U/L, hemólisis microangiopática, aumento de DHL >600 UI, elevación de transaminasas séricas (AST o ALT) y epigastralgia (26).

Fisiopatología

-Asociación de preeclampsia y semana de gestación

La placentación ocurre cuando las células trofoblásticas dan origen a la placenta. La primera invasión endovascular ocurre en la decidua y miometrio, y la segunda ocurre en las arterias espirales. En el primer trimestre de gestación (1-12 semana de gestación), en la semana 10 se completa el llenado endovascular de las arterias espirales, por la presencia del trofoblasto. En el segundo trimestre de gestación (13-28 semanas de gestación), en la semana 14 se observa la migración profunda miometrial, y en la semana 18, ocurre la invasión trofoblástica en las arterias espirales, que determinan la función óptima de la placenta, con suficiente flujo sanguíneo (27).

-Alteración en la invasión trofoblástica

Durante la gestación, las arterias uterinas, se ramifican para dar origen a las arterias arcuata, radial, basal y espiral, a través de las cuales el útero y la placenta recibirán el oxígeno y sus nutrientes (28).

El Blastocisto presenta una capa externa, el trofoblasto, el cual le favorece la implantación en la capa interna del útero (endometrio). El trofoblasto tiene dos capas, el trofoblasto vellosos, que da origen a las vellosidades coriónicas donde se da el intercambio de nutrientes entre la madre y el feto y el trofoblasto extraveloso invade al endotelio y la capa muscular elástica de las arterias espirales, transformando los vasos sanguíneos de pequeño diámetro y alta resistencia vascular periférica en vasos de baja resistencia y flujo elevado, asegurando la irrigación útero-placentaria, es decir ocurre un remodelamiento de la circulación materna y angiogénesis (28).

Este proceso ocurre en dos etapas, la primera oleada, el trofoblasto invade las arterias uterinas a la decidua y comienza en la semana 8 de la gestación y la segunda oleada la invasión se da en las arterias espirales del tercio interno del miometrio y ocurre en la semana 14-18 semanas de gestación (29).

La preeclampsia ocurre en dos etapas, la primera ocurre antes de la semana 20 de gestación que se produce debido a una alteración en la invasión de las arteriolas espirales uterinas por las células del trofoblasto, ya que solo alcanzan el 50-70% de las arterias espirales, y por ende aumenta la resistencia vascular, el flujo sanguíneo

tromboxano/prostaciclina, la primera está aumentada, y esto tiene a vasoconstricción y procesos trombóticos. En esta etapa aún no hay manifestaciones clínicas (27).

En la segunda etapa, ocurre una alteración endotelial e inmunológica y cambios en los factores pro-angiogénicos, y anti angiogénicos sumado a esto aumenta el estrés oxidativo celular aumentando los restos necróticos y apoptóticos que son liberados a la circulación materna produciendo citoquinas proinflamatorias (29).

-Activación y disfunción endotelial

La hipoperfusión placentaria genera isquemia de este tejido, liberando factores tisulares que alteran el endotelio vascular, por la cual se generan cambios multisistémicos. El aumento del tono vascular mediado por la liberación de sustancias endoteliales como las prostaciclina (PGI₂), óxido nítrico y sustancias vasoconstrictoras como la endotelina, tromboxano (TxA₂) y aniones superóxidos generan hipertensión arterial. El aumento de la permeabilidad vascular se evidencia con proteinuria y edema (5).

-Activación del sistema hemostático

Aumenta la agregación plaquetaria y la actividad de la trombina, que se manifiesta como plaquetopenia y factores de coagulación, como la fibrina, y esto da lugar a la formación de coágulos alterando el flujo sanguíneo, produciendo hipoxia y necrosis múltiple (30).

-Factores de crecimiento y sus receptores

En la preeclampsia debido a una disminución de receptores como la tirosina-quinasa de tipo FMS (Flt-1) y la ergolina (Eng) se han asociado a la disminución de factores de crecimiento endotelial (VEGF), factor de crecimiento plaquetario (PIGF) y el factor de crecimiento transformante (TGF) en el plasma de la madre, todos encargados de la angiogénesis placentaria. Esto genera una disminución de la perfusión placentaria, provocando isquemia y así el desprendimiento de los receptores inicialmente mencionados para luego completar el ciclo la disminución de los factores VEGF, PIGF y TGF. Estos factores de crecimiento pueden utilizarse como predictores de preeclampsia (31).

Factores de riesgo

El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia, establece los siguientes factores de riesgo:

-Nuliparidad, se debe a la respuesta inmunitaria a nivel placentario de la madre frente a un nuevo ser. Es raro el desarrollo de preeclampsia en mujeres que tuvieron un embarazo previo sin complicaciones (32).

-Preeclampsia en embarazos previos, si una mujer presentó preeclampsia en embarazos anteriores, tiene 20% de riesgo de volver a desarrollarla (32).

-Ser mayor de 40 años o menor de 18 años, las mujeres de 40 años están predisuestas a otros factores de riesgo como diabetes mellitus, hipertensión crónica. Y en las gestantes jóvenes no se conoce el mecanismo fisiopatológico (32).

-Factor genético, el riesgo se eleva en aquellas mujeres con antecedentes familiares de preeclampsia y se considera como “el predictor más fuerte” de desarrollo de la enfermedad, está influenciado por la carga genética de la gestante. Influyen tanto factores maternos como paternos (32).

-Enfermedad renal crónica (ERC), el daño renal ya está establecido, con un aumento de filtración de proteínas con disminución de la presión oncótica. Algunos estudios, demostraron que el 40 a 60% de mujeres con ERC desarrollaron preeclampsia (32)

-Infección por SARS-CoV-2, debido a la pandemia muchas gestantes mayores de 20 semanas desarrollaron síndromes similares a preeclampsia y otras tantas manifestaron clínica de preeclampsia sobre todo en aquellas pacientes con COVID-19 en estadios moderados a graves, siendo un factor importante en esta patología la hiperactividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) encargado de la regulación de la presión y esto por acoplo y bloqueo de estos virus a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina tipo dos, que es la encargada de regular a la ECA que activa el SRAA (12) .

Diagnóstico

Según la ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) “para establecer el diagnóstico de preeclampsia debe existir la presencia de hipertensión arterial 140 mmHg de sistólica y 90 mmHg de diastólica (con paciente sentada) con

niveles de proteínas mayor de 0.3 g en orina de 24 horas” Hipertensión $\geq 140/90$ mmHg que previamente no la presentaba con dos tomas consecutivas un lapso de 4-6 horas (33).

También puede diagnosticarse como hipertensión asociada a trombocitopenia de inicio reciente también denominada trombocitopenia gestacional ($100.0000/\text{mm}^3$) (34).

El índice de pulsatilidad aumentado que se evalúa por medio del eco-Doppler permite medir de forma indirecta la resistencia vascular placentaria que da en casos de una transformación incompleta de las arterias espirales uterinas, este valor va desde el rango de 1,92-2,41 y es considerado un método de cribado adecuado para determinar el riesgo en pacientes con preeclampsia y ser consideradas candidatas para profilaxis con aspirina (35) .

En un estudio en el Instituto Nacional Materno Perinatal donde se realizó una revisión de datos de índice de pulsatilidad en gestantes desde la semana 11 a la 14 evaluándose a 121 pacientes para determinar la eficacia del método diagnóstico se obtuvieron como resultados una sensibilidad del 51% y una especificidad del 84%, VPP de 20% y un VPN de 51% resultando un adecuado método diagnóstico de screening para la preeclampsia en estadios tempranos (36).

Prevención

La Organización Mundial De La Salud (OMS), recomienda el uso de aspirina de 75 mg/día para prevenir preeclampsia en mujeres con alto riesgo de desarrollarla. Asimismo, recomienda administrar suplementos de calcio en gestantes que consumen bajas cantidades de calcio (37).

La American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), recomienda el uso de bajas dosis de aspirina (81 mg/día), teniendo en cuenta los factores de riesgos antes mencionados (38).

La aspirina bloquea la ciclooxigenasa y cambia la relación $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$, restableciendo la alteración de la invasión trofoblástica, la dosis adecuada de aspirina está entre 0,3 y 1,5 g/kg, cuyo mecanismo es inhibir a la COX de las plaquetas más a la COX de las células endoteliales. Inhibe la formación de TXA_2 , y las células endoteliales renuevan PGI_2 más rápido. El tratamiento preventivo con aspirina se debe iniciar en gestantes con preeclampsia severa de inicio precoz (37). La alteración del síndrome antifosfolípídico, es decir cuando la síntesis endotelina de PGI_2 se ve

disminuida por los anticuerpos anticardiolipina, es un indicador del uso de aspirina de 100-150 mg. El tratamiento preventivo se debe iniciar desde o antes de la semana 13 y en casos de síndrome antifosfolipídico (asociada a trombocitopenia, trombosis venosa y arterial) el tratamiento puede iniciarse antes de la concepción y se continuará hasta la semana 35. Existe controversia en cuanto a la prescripción de aspirina a dosis bajas entre la semana 22 y 24 semana de gestación, porque el proceso fisiopatológico de la preeclampsia ya está muy establecido, puesto que ya terminó el desarrollo de la invasión trofoblástica de las arteria espirales uterinas (38).

CAPÍTULO III. PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS Y DEFINICIÓN DE VARIABLES

3.1. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS:

Hi: Existe asociación entre la infección por SARS- CoV-2 como factor de riesgo para desarrollar preeclampsia en mujeres gestantes atendidas en el Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el periodo 2020-2021.

3.2. Variables de investigación

-Variable 1: Infección por SARS-CoV-2 como factor de riesgo.

-Variable 2: Preeclamsia en mujeres gestantes.

3.3. Matriz de operacionalización de variable

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADORES	VALOR	INSTRUMENTO	ESCALA
VARIABLE INDEPENDIENTE Infección por SARS-CoV-2 como factor de riesgo	Infección viral de tipo ARN caracterizado por un alto grado de virulencia y en pacientes susceptibles tiende a desarrollar diversas patologías	-La infección por SARS.CoV-2 como factor de riesgo estará comprendido en la severidad de la enfermedad leve moderado, severo.	cualitativa	Malestar general	Leve	Historias clínicas de pacientes diagnosticados con infección de SARS-CoV-2 del HRDC 2020-2023	Ordinal
				Tos ligera			
				Fiebre	Moderado		
				Tos seca			
				Fatiga			
				Taquipnea (> 22rpm)			
				Hipotensión arterial			
				Sin Neumonía	Severa		
				Fiebre persistente			
				Tos seca			
				Taquipnea (> 22rpm)			
				PaCO ₂ <32 mmHg			
Disnea severa por neumonía viral (PaO ₂ <60 mmHg o PaFI <300)							
Hipotensión arterial (PAS<100 mmHg o PAM<65 mmHg)							

				Daño cardiovascular			
				Falla multiorgánica			
VARIABLE DEPENDIENTE Preeclampsia en mujeres gestantes	Trastorno hipertensivo propio del embarazo en gestantes mayores de 20 semanas con presión arterial sistólica \geq a 140 mm Hg y una presión	-La preeclampsia se medirá a través del grado de severidad en leve y severo.	cualitativa	Presión arterial \geq 140/90 mmHg	Sin criterios de severidad		Nominal

	arterial diastólica \geq a 90 mmHg, que puede estar acompañado o no de proteinuria y a veces de edema			\geq 0,3 gramos de proteinuria en una muestra de 24 horas	Con criterios de severidad	Historias clínicas de las gestantes mayores de 20 semanas del HRDC 2020-2023	
				Sin daño a órgano blanco ni al feto			
				Presión arterial sistólica es \geq 160 mmHg o más y una presión arterial diastólica \geq 110 mmHg			
				Cefalea			
				Acúfenos			
				Visión borrosa			
				Edema en miembros inferiores			
				Proteinuria de 2g/dL en 24 horas			
				Creatinina sérica $>$ 1,2 mg/dL			
				Plaquetas $<$ 100 000 U/L			
				Hemólisis microangiopático			
				Aumento de LDH $>$ 600 UI			
				Elevación de transaminasas séricas: AST o ALT			
				Epigastralgia			

CAPÍTULO IV. DISEÑO METODOLÓGICO

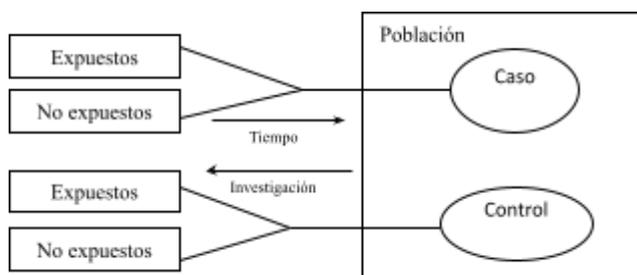
4.2. Ubicación geográfica

La presente investigación fue realizada en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, durante el año 2024. El Hospital Regional Docente de Cajamarca, es un establecimiento nivel II – 2, el cual se encuentra ubicado al sur de la ciudad de Cajamarca, en la Av. Larry Jhonson Cuadra 7. Consta de 5 niveles, en el primer nivel, se puede ubicar las oficinas administrativas, servicios generales y consultorios externos. En el segundo nivel, se ubican los servicios de admisión, emergencia, laboratorio, banco de sangre, unidad de diagnóstico por imágenes, estadística y consultorios externos. En el tercer nivel, los servicios de centro quirúrgico, centro obstétrico, UCI, UCI Neonatal y Neonatología. En el cuarto nivel, oficinas del Cuerpo Médico y Jefaturas Médicas. En el quinto nivel, se encuentra el área de Hospitalización de Medicina, Pediatría, Ginecobstetricia y Cirugía.

4.1. Tipo de estudio

El tipo de estudio será analítico de caso y control. Analítico porque se establecerá la asociación entre un atributo y la enfermedad mediante la comparación de dos grupos (caso y control) (39). Caso y control porque determinará la causalidad partiendo desde los resultados y regresará a través del tiempo para ver si las pacientes con preeclampsia han estado expuestas a la infección SARS- CoV-2 como factor de riesgo.

4.8 Esquema de caso y control



4.2. Población

La población del presente estudio incluye 1120 gestantes atendidas en el servicio de gineco-obstetricia del Hospital Regional de Cajamarca en el periodo comprendido entre el año 2020 y 2021.

4.3. Criterios de inclusión y exclusión:

Definición de caso:

Criterio de inclusión de los casos

- Gestantes con 20 o más semanas de edad gestacional por fecha de última menstruación (FUM) corroborado con ecografía del primer trimestre.
- Gestantes con diagnóstico de preeclampsia que estuvieron internadas en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo 2020-2021.
- Gestantes con preeclampsia, con prueba positiva o negativa para SARS-CoV-2 (incluyendo prueba molecular o antigénica)

Criterio de exclusión de los casos

- Gestantes sin prueba molecular, antigénica o serológica para SARS-CoV-2
- Gestantes con diagnóstico de preeclampsia fuera del periodo de infección activa si tiene prueba SARS-COV-2 positiva

Definición de Control:

Criterio de inclusión de los controles

- Gestantes con 20 o más semanas de edad gestacional por fecha de última menstruación (FUM) corroborado con ecografía del primer trimestre.
- Gestantes sin diagnóstico de preeclampsia que estuvieron internadas en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo 2020-2021.
- Gestantes sin preeclampsia, con prueba positiva o negativa para SARS-CoV-2 (incluyendo prueba molecular o antigénica)

Criterio de exclusión de los controles

- Gestantes sin prueba molecular, antigénica o serológica para SARS-CoV-2

4.4. Muestra

Se utilizó con base del cálculo del tamaño de la muestra, del estudio publicado por Mora BM y Girón SR que permitió obtener la tabla de contingencia para cálculo de riesgo que se muestra a continuación.

Exposición al factor de riesgo (SARS-CoV-2)	Trastorno Preeclamsia		Total
	Con preeclamsia Enfermo	Sin preeclamsia Sano	
SARS-CoV-2 positivo (Expuesto)	41 A	38 B	79
SARS-CoV-2 negativo (No expuesto)	19 C	82 D	101
Total	60	120	180

Estos datos se obtuvieron de las historias proporcionadas por el área de estadística del Hospital Regional de Cajamarca donde reportaron para el año 2020 -2021 que hubo un total de 60 casos gestantes con preeclampsia que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión por lo cual la totalidad de esta se convirtieron en muestra población de estudio. A cada caso se le determinará 2 controles que fueron elegidas de manera aleatoria a aquellas HC múltiples de 5 a las cuales se aplicaran los criterios de inclusión y exclusión para su aceptación, Si un caso no es elegible se procederá a revisar el siguiente de la lista de casos, y si un control no es elegible se procederá a revisar el múltiplo de 5 inferior en la lista de controles según corresponda. La información se plasmó en la ficha de recolección de datos, a continuación, estos datos fueron digitados en Microsoft Excel, para posterior realizar el análisis.

4.5 Unidad de análisis

Historias clínicas de las gestantes atendida en el servicio de ginecoobstetricia del Hospital Regional de Cajamarca en el transcurso del año 2020-2021y que cumplieron los criterios de inclusión anteriormente mencionados.

4.6. Técnica e instrumento de recolección de datos

Para la recolección de datos se utilizará como técnica la revisión documental de historias clínicas y como instrumento la lista de cotejo.

Los resultados serán sometidos a la prueba binomial.

Procedimiento para recolectar los datos

- Se emitirá un documento dirigido del Hospital Regional Docente de Cajamarca con atención al jefe del departamento de estadística y archivos, solicitando autorización para la ejecución del proyecto de investigación.
- Se solicitará al jefe de departamento de estadística y archivos, la relación de todas las pacientes gestantes
- Se aplicará el instrumento de recolección de datos.
- Posteriormente se realizará la tabulación de los datos obtenidos.

4.7 Procesamiento y análisis de datos

Para realizar este procedimiento de análisis se utilizará el programa estadístico IBM SPSS Statistics 27, para determinar si el factor es de riesgo se utilizará Odds Ratio con su respectivo intervalo de confianza al 95%, para determinar si el factor está asociado a o no a los casos se usará la prueba Chi Cuadrado de Pearson con un nivel de significancia del 5% ($p < 0.05$).

CAPÍTULO V: RESULTADOS

Tabla 1. Características generales de la muestra

CARACTERÍSTICAS		Desarrollo Preeclampsia			
		Si		No	
		n°(60)	%	n°(120)	%
Edad (años)	≥ 35 años	16	26.6%	10	9%
	< 35 años	44	73,4%	110	91%
Edad gestacional	≥ 37 semanas	43	71.7%	78	65.0%
	< 37 semanas	17	28.3%	42	35.0%
Estado civil	Casada	4	6.7%	4	3.3%
	Conviviente	52	86.7%	115	95.8%
	Soltera	4	6.7%	1	0.8%
Grado de instrucción	administradora	1	1.7%	0	0.0%
	Ama de casa	58	96.7%	120	100.0%
	Tec enfermeria	1	1.7%	0	0.0%
Comorbilidad	Si	35	58.3%	68	56.7%
	No	25	41.7%	52	43.3%

Tabla 2. SARS CoV-2 como factor de riesgo para preeclampsia en mujeres gestantes atendidas en el Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el periodo 2020-2021

Infección por SARS Cov-2	Preeclampsia			
	Si		No	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Si	41	68.3%	38	31.7%
No	19	31.7%	82	68.3%
Total	60	100.0%	120	100.0%

X² de Pearson = 21,84 p < 0,001

OR (IC 95%): 4,66 (2,39 - 9,07)

CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN

La presente investigación tuvo por objetivo determinar la asociación entre la infección por SARS-CoV-2 como factor de riesgo para preeclampsia en mujeres gestantes atendidas en el Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el periodo 2020-2021. Los hallazgos encontrados fueron que del total de pacientes con preeclampsia el 68,3% presentaron infección por SARS CoV-2 y 31,7% del total de pacientes sin preeclampsia presentaron infección por SARS CoV-2 contrastando con el trabajo realizado por Girón CS (4) donde encuentra una frecuencia de 18% de pacientes con exposición a SARS-CoV-2 que desarrollaron preeclampsia, debido a que en la población cajamarquina presenta una alta tasa de pacientes con preeclampsia asociada a múltiples factores como son altitud geográfica, embarazo en edades extremas, entre otros. Datos que se pueden corroborar con el estudio realizado por Tigel (40) donde las gestantes atendidas durante el año 2019 fueron de 358 en el Hospital Regional Docente de Cajamarca.

La razón entre los infectados por SARS CoV-2 versus ausencia es 4,66 veces mayor en las pacientes con preeclampsia en comparación a las pacientes sin preeclampsia. Esta asociación es estadísticamente significativa. Se observa que el intervalo de confianza del 95% del OR, el límite inferior es mayor que 1 y el superior es mayor que 1, por lo tanto, la infección por SARS CoV-2 es un factor de riesgo para preeclampsia en mujeres gestantes. Además, la prueba Chi Cuadrado de Pearson afirma que sí existen razones suficientes al nivel 5% ($p < 0,05$) lo que confirma que la infección por SARS CoV-2 está asociado a preeclampsia.

Estos resultados se corroboran con la investigación realizada por Girón CS (4), quien encontró que infección por SARS-CoV-2 es un factor de riesgo para preeclampsia en gestantes con un riesgo relativo de 3.0 el cual fue estadísticamente significativo ($p < 0.05$) y además con los estudios de Mora y Zúñiga (1) con un ORa:15,41; IC95%: [6,47-36,71]. Así mismo Papageorghiou AT (8), halló que COVID-19 durante la gestación está asociado en su mayoría a las mujeres nulíparas, con preeclampsia. También Mendoza (10) encontró que en mujeres embarazadas con diagnóstico de COVID 19 grave que pueden presentar un síndrome igual o semejante a la preeclampsia.

A respecto el COVID 19, enfermedad generada por la infección del SARS-CoV-2 tiene como punto diana la afección de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) a nivel endotelial pulmonar, pero también sistémica, encargada de la transformación del angiotensinógeno a

angiotensina 1-7 (Ang 1-7), responsable de vasodilatación, efecto antifibrótico y antiinflamatorio. Esta afección se viene relacionando con la disminución de la disponibilidad de la Ang 1-7 y por ende aumentado un péptido antagonista que es el Ang 2, contribuyendo a daño endotelial, trombosis y angiogénesis a nivel sistémica, produciendo daño multiorgánico (3) (4).

La preeclampsia siendo el trastorno hipertensivo durante el embarazo más frecuente está asociada a una alta tasa de morbilidad materna como fetal, esta enfermedad multisistémica se debe tanto a la mala invasión trofoblástica durante las primeras semanas de gestación para obtener arterias que puedan soportar grandes flujos sanguíneos del intercambio útero-placentario como a la posterior placentación de arterias espiraladas con demandas fetoplacentarias que superan su oferta, generando lesión endotelial sistémica manifestándose en su clínica característica como es presión arterial elevada en normotensas así como la presencia o no de proteinuria (5) (6).

Por consiguiente, vemos que desde el punto vista fisiopatológico ambas enfermedades tienen algo en común, que es la lesión endotelial sistémica, pudiendo desencadenar la infección por SARS CoV-2 un aumento de resistencia vascular a nivel uteroplacentario, el incremento de presión arterial y por ende el desarrollo de preeclampsia en gestantes sin factores de riesgo asociado a esta.

Además, es importante que el Ministerio de Salud, donde toda gestante debe realizarse la prueba molecular de SARS CoV-2 para evitar los falsos negativos que ayudará al profesional de salud a diagnosticar de manera oportuna y brindar un tratamiento de forma adecuada, para evitar complicaciones para el binomio madre-niño.

CAPITULO VII. CONCLUSIONES

- Existe asociación entre la infección por SARS- CoV-2 como factor de riesgo para preeclampsia en mujeres gestantes atendidas en el Hospital Regional Docente de Cajamarca ($p < 0,001$) OR (IC 95%): 4,66 (2,39 - 9,07).
- La frecuencia de la infección por SARS-CoV-2 en mujeres gestantes con preeclampsia es de 68,3%.
- La frecuencia de la infección por SARS CoV-2 en mujeres gestantes sin preeclampsia es de 31,7%.
- El factor de riesgo en las gestantes con infección por SARS CoV-2 es 4,66 veces mayor en las pacientes con preeclampsia en comparación a las pacientes sin preeclampsia.

CAPITULO VIII. RECOMENDACIONES

- Al director del Hospital Regional de Cajamarca debe implementar protocolos de manejo clínico para la preeclampsia y COVID 19 que permitan un tratamiento viable para los profesionales de salud.
- Las zonas sanitarias de salud deben estar capacitados para realizar un diagnostico precoz de preeclampsia, para evitar complicaciones.
- Toda gestante con diagnostico presuntivo de COVID 19 debe realizarse prueba molecular para evitar falsos negativos.
- Este problema de investigación debe continuar investigándose con estudios clínicos y experimentales.

CAPÍTULO IX: REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mora Antesano BM, Zúniga Jaramillo SR. COVID-19 como factor de riesgo para los trastornos hipertensivos del embarazo en gestantes atendidas en el Hospital Regional del Cusco, 2021. 12 de mayo de 2023 [citado 2 de marzo de 2024]; Disponible en: <http://repositorio.uandina.edu.pe/handle/20.500.12557/5512>
2. Vera Cohaila BA. Factores de riesgo para COVID-19 en el personal de salud del Servicio de Emergencia del Hospital María Auxiliadora, marzo-diciembre 2020. Horiz Méd Lima [Internet]. julio de 2021 [citado 2 de marzo de 2024];21(3). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2021000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
3. Guida JP, Cecatti JG, Souza RT, Pacagnella RC, Ribeiro-do-Valle CC, Luz AG, et al. Preeclampsia among women with COVID-19 during pregnancy and its impact on maternal and perinatal outcomes: Results from a national multicenter study on COVID in Brazil, the REBRACO initiative. *Pregnancy Hypertens.* junio de 2022;28:168-73.
4. Girón Poémape CS. Infección por SARS-CoV-2 como factor de riesgo para preeclampsia en gestantes. Univ Priv Antenor Orrego [Internet]. 2023 [citado 27 de febrero de 2024]; Disponible en: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/10798>
5. Calvo JP, Rodríguez YP, Figueroa LQ. Actualización en preeclampsia. *Rev Medica Sinerg.* 1 de enero de 2020;5(1):e340-e340.
6. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* enero de 2019;133(1):1.
7. Univerdad Jaime Basuate y Meza. Código de Ética para la investigación [Internet]. Lima; 2016. 2-7 p. Disponible en: <http://bausate.edu.pe:8081/wp-content/uploads/2021/04/CODIGO-ETICA-PARA-INVESTIGACION.pdf>
8. Papageorghiou AT, Deruelle P, Gunier RB, Rauch S, García-May PK, Mhatre M, et al. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol.* septiembre de 2021;225(3):289.e1-289.e17.
9. Lai J, Romero R, Tarca AL, Iliodromiti S, Rehal A, Banerjee A, et al. SARS-CoV-2 and the subsequent development of preeclampsia and preterm birth: evidence of a dose-response relationship supporting causality. *Am J Obstet Gynecol.* diciembre de 2021;225(6):689-693.e1.
10. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, et al. Preeclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* octubre de 2020;127(11):1374-80.
11. Martínez-González B, Garza-Reséndez N, Contreras-Garza NY, González-Oropeza D. Risk combination: COVID-19 and preeclampsia. Case series and literature review. *Ginecol Obstet México.* 16 de agosto de 2021;89(08):622-34.
12. Verdesoto Valencia SE. Infección de Coronavirus -19 asociado a mayor riesgo de Preeclampsia en el embarazo. Estudio de revisión bibliográfica. 2022;36.

13. Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* enero de 2022;226(1):68-89.e3.
14. Karimi-Zarchi M, Schwartz DA, Bahrami R, Dastgheib SA, Javaheri A, Tabatabaiee RS, et al. A meta-analysis for the risk and prevalence of preeclampsia among pregnant women with COVID-19. *Turk J Obstet Gynecol.* septiembre de 2021;18(3):224-35.
15. Ortiz EI, Herrera E, De La Torre A. Coronavirus (COVID 19) Infection in Pregnancy. *Colomb Medica Cali Colomb.* 30 de junio de 2020;51(2):e4271.
16. Sepulveda B, Alejandro O. Para entender la COVID-19. *Medicentro Electrónica.* septiembre de 2020;24(3):595-629.
17. Peña-L BO, Rincón-Orozco B. Generalidades de la Pandemia por COVID-19 y su asociación genética con el virus del SARS. *Salud UIS.* 18 de marzo de 2020;52(2):83-6.
18. Villca Chuquichambi M, Guevara R, Mamani A, Medrano J. Evaluación de prueba inmunocromatográfica para la detección de anticuerpos IgM e IgG contra SARS-CoV-2. *Rev Científica Salud UNITEPC.* 13 de abril de 2023;10:20-6.
19. García F, Melón S, Navarro D, Paño JR, Galán JC. Organización del diagnóstico de SARS-CoV-2 y estrategias de optimización. *SEIMC.* 14 de octubre de 1929;1(0):3-6.
20. Martínez Chamorro E, Díez Tascón A, Ibáñez Sanz L, Ossaba Vélez S, Borrueal Nacenta S. Diagnóstico radiológico del paciente con COVID-19. *Radiología.* 2021;63(1):56-73.
21. Vera Carrasco O. Manejo y tratamiento actual del Covid-19 Resumen de Conferencia. *Cuad Hosp Clínicas.* diciembre de 2020;61(2):73-80.
22. Díaz E, Amézaga Menéndez R, Vidal Cortés P, Escapa MG, Suberviola B, Serrano Lázaro A, et al. Tratamiento farmacológico de la COVID-19: revisión narrativa de los Grupos de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS) y del Grupo de Trabajo de Transfusiones Hemoderivados (GTTH). *Med Intensiva.* marzo de 2021;45(2):104-21.
23. Godínez V, Godínez-Vázquez VJ, Godínez-Vázquez PDR, Sosa-Bustamante GP, Díaz de León-Morales LV. [Acetylsalicylic acid in prevention of pre-eclampsia]. *Rev Medica Inst Mex Seguro Soc.* 2 de septiembre de 2019;57(5):270-6.
24. Guevara Ríos E. La preeclampsia, problema de salud pública | *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal.* 2019;8(2):7-8.
25. Ali Cetin. Sociedad Iberoamericana de Información. 2021 [citado 3 de marzo de 2024]. CLASIFICACION Y FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERTENSION EN EL EMBARAZO. Disponible en: <https://www.siicsalud.com/dato/experto.php/91883>
26. Saona Ugarte P. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD HIPERTENSIVA EN LA GESTACIÓN. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 29 de abril de 2015;52(4):219-25.
27. Alcalá Lorente M, Navarro Rubio G. Prevención de la preeclampsia con aspirina. *Prog Obstet Ginecol.* octubre de 2015;S0304501315001624.

28. Bolte A, Geijn H, Dekker G. Fisiopatología de la preeclampsia y papel de la serotonina. 1 de enero de 2001;
29. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. THE “GREAT OBSTETRICAL SYNDROMES” ARE ASSOCIATED WITH DISORDERS OF DEEP PLACENTATION. *Am J Obstet Gynecol.* marzo de 2011;204(3):193-201.
30. Castillo Herrera ZM. Identificación de riesgo para desarrollar preeclampsia con el uso de los biomarcadores proteína c reactiva y fibrinógeno [Internet] [masters]. Universidad de San Carlos de Guatemala; 2015 [citado 3 de marzo de 2024]. Disponible en: <http://www.repositorio.usac.edu.gt/4526/>
31. Itami-Sordo ME, Jiménez-Nieto R, de Haro R. Factores vasculares implicados en la preeclampsia. *Rev Fac Med México.* abril de 2013;56(2):18-24.
32. Factores de riesgo de preeclampsia, una actualización desde la medicina basada en evidencias | *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal.* 13 de octubre de 2022 [citado 3 de marzo de 2024]; Disponible en: <https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/article/view/140>
33. Giralt-Herrera A, Rojas-Velázquez JM, Leiva-Enríquez J, Giralt-Herrera A, Rojas-Velázquez JM, Leiva-Enríquez J. Relación entre COVID-19 e Hipertensión Arterial. *Rev Habanera Cienc Médicas.* abril de 2020;19(2):3-8.
34. Campos A. [The Role of Aspirin in Preeclampsia Prevention: State of the Art]. *Acta Med Port.* 2015;28(4):517-24.
35. Martínez-Cabrera L, Ybaseta-Medina J. ÍNDICE DE PULSATILIDAD DE LA ARTERIA UTERINA ENTRE LAS 11 Y 14 SEMANAS DE GESTACIÓN, COMO PREDICTOR DE PREECLAMPSIA. *Rev Médica Panacea.* 29 de agosto de 2020;9(2):124-9.
36. Apayco Cuya ER. EFICACIA DE LA ECOGRAFÍA DOPPLER COMO FACTOR PREDICTOR DE PREECLAMPSIA EN GESTANTES ADOLESCENTES EN EL INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL, 2016. Univ Priv S Juan Baut [Internet]. 2018 [citado 3 de marzo de 2024]; Disponible en: <http://repositorio.upsjb.edu.pe/handle/20.500.14308/1489>
37. Gülmezoglu AM, Souza JP. Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia. *Guidel Rev Comm Sex Reprod Health Res.* 2014;27-8.
38. Salas KB. Uso de la aspirina para la prevención de preclampsia. *Rev Medica Sinerg.* 2 de septiembre de 2016;1(9):18-22.
39. Hernández Sampieri R. Universidad Nacional de Cuyo. 2022 [citado 3 de marzo de 2024]. Libro: Metodología de la investigación - 6ta edición - ICES. Disponible en: <https://www.uncuyo.edu.ar/ices/libro-metodologia-de-la-investigacion-6ta-edicion>
40. Tingal Morales M del P. Perfil clínico epidemiológico de pacientes con preeclampsia. Hospital Regional Docente Cajamarca, 2019. Univ Nac Cajamarca [Internet]. 2020

[citado 15 de marzo de 2024]; Disponible en:
<http://repositorio.unc.edu.pe/handle/20.500.14074/3973>

CAPÍTULO X: ANEXOS

ANEXO 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Lugar y fecha: _____

Historia clínica: _____ Edad: _____

Ocupación: _____ Estado civil: _____

Grado de instrucción: _____

Edad gestacional: _____ Paridad: _____

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____

- DESARROLLÓ PREECLAMPSIA: Sí No

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA PREECLAMPSIA

10	Presión Arterial:	<input type="checkbox"/> $\geq 140/90$ mmHg
11	Signos y síntomas presentados	<input type="checkbox"/> Cefalea <input type="checkbox"/> Acúfenos <input type="checkbox"/> Escotomas <input type="checkbox"/> Edema en miembros inferiores <input type="checkbox"/> Epigastralgia <input type="checkbox"/> Otros: Especifique-----
12	Comorbilidad (Diagnósticos previos a la hospitalización)	<input type="checkbox"/> Hipertensión arterial <input type="checkbox"/> Obesidad <input type="checkbox"/> Preeclamsia previa <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus tipo 2 <input type="checkbox"/> Fibrosis pulmonar <input type="checkbox"/> Insuficiencia renal <input type="checkbox"/> Tuberculosis pulmonar <input type="checkbox"/> VIH <input type="checkbox"/> Artritis reumatoide <input type="checkbox"/> Psoriasis Otros: especificar-----

15	<p>Comorbilidad</p> <p>(Diagnósticos previos a la hospitalización)</p>	<p><input type="checkbox"/> Hipertensión arterial</p> <p><input type="checkbox"/> Obesidad</p> <p><input type="checkbox"/> Insuficiencia renal crónica</p> <p><input type="checkbox"/> Diabetes mellitus tipo 2</p> <p><input type="checkbox"/> Fibrosis pulmonar</p> <p><input type="checkbox"/> Cáncer</p> <p><input type="checkbox"/> Tuberculosis pulmonar</p> <p><input type="checkbox"/> VIH</p> <p><input type="checkbox"/> Artritis reumatoide</p> <p><input type="checkbox"/> Psoriasis</p> <p>Otros: especificar-----</p>
16	Tiempo de enfermedad	<p><input type="checkbox"/> > 7 días</p> <p><input type="checkbox"/> <7 días</p>
17	Estado nutricional	<p><input type="checkbox"/> Normopeso (IMC 18.5-24.9 kg/m²)</p> <p><input type="checkbox"/> Sobrepeso (IMC 25 – 29.9kg/m²)</p> <p><input type="checkbox"/> Obesidad (IMC>30kg/m²)</p>
18	Saturación de oxígeno al ingreso	<p><input type="checkbox"/> >90</p> <p><input type="checkbox"/> 85 – 89</p> <p><input type="checkbox"/> 81 – 84</p> <p><input type="checkbox"/> ≤80</p>
19	FR (por minuto)	<p><input type="checkbox"/> >20</p> <p><input type="checkbox"/> ≤20</p>

20	Frecuencia cardiaca	() >100 () <100
21	Diagnóstico de COVID – 19 por laboratorio	() Ig G (+) () Ig M (+) () Ig G (+) e Ig M (+) () RT-PCR (+)

ANEXO 2: DATOS ESTADISTICOS COMPLEMENTARIOS

SALIDA DEL ROGRAMA IBM SPSS STATISTICS 27			
Pruebas de chi-cuadrado de Pearson			
		Desarrollo Preeclampsia	
Diagnóstico Covid-19	Chi-cuadrado	21.84	
	df	1	
	Sig.	,000*	
*. El estadístico de chi-cuadrado es significativo en el nivel ,05.			

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para Diagnóstico Covid-19 (Si / No)	4.66	2.39	9.07
N de casos válidos	180		