

REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL CENTRAL DE SAN CRISTOBAL  
POSTGRADO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

**COVID-19 EN EL EMBARAZO: EFICACIA DEL DÍMERO D, FERRITINA Y  
DESHIDROGENASA LÁCTICA COMO PREDICTORES DE COMPLICACIONES**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

Autora: Dra. Stephanie Daniela Soledad Suarez

Tutores: Dr. Joenio Ramón Ordoñez Molina

Dr. Ricardo Javier Zambrano Pérez

Asesor Metodológico: Dra. Mireya González Blanco

San Cristóbal, Septiembre de 2022

Reconocimiento

**COVID-19 EN EL EMBARAZO: EFICACIA DEL DÍMERO D, FERRITINA Y  
DESHIDROGENASA LÁCTICA COMO PREDICTORES DE COMPLICACIONES**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR LA MÉDICO CIRUJANO  
STEPHANIE DANIELA SOLEDAD SUAREZ, CI: 19 597 169, ANTE EL CONSEJO DE  
LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, COMO  
CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA.

Reconocimiento

## ÍNDICE DE CONTENIDO

	pp.
Dedicatoria.....	vi
Agradecimiento.....	vii
Índice de contenido.....	viii
Índice de tablas .....	x
Índice de gráficas.....	xi
Resumen .....	xii
Summary .....	xiii
CAPÍTULO I .....	1
Introducción .....	1
Formulación y Delimitación del Problema .....	2
Justificación .....	4
CAPITULO II .....	6
Marco teórico .....	6
Antecedentes .....	6
Bases teóricas .....	10
Biología del coronavirus.....	10
Clasificación clínica de la COVID-19.....	11
Hallazgos de laboratorio en embarazadas con COVID-19 .....	13
Deshidrogenasa láctica en COVID-19 .....	14
Dímero D en COVID-19 .....	15
Ferritina en COVID-19 .....	16
Objetivos de la investigación .....	17
Objetivo general .....	17

Objetivos específicos .....	17
Aspectos bioéticos.....	17
CAPÍTULO III .....	19
Marco metodológico .....	19
Diseño de la investigación .....	19
Naturaleza de la investigación .....	19
Población y muestra .....	19
Procedimiento para recabar la información .....	20
Lista de materiales .....	20
Tratamiento estadístico.....	21
CAPÍTULO IV .....	22
Análisis e interpretación de los resultados .....	22
CAPÍTULO V .....	35
Discusión .....	35
CAPÍTULO VI .....	45
Conclusiones y recomendaciones .....	45
Conclusiones .....	45
Recomendaciones .....	46
REFERENCIAS .....	47
ANEXOS .....	51
A. Operacionalización de variables.....	51
B. Ficha de registro de datos.....	53
C. Cronograma de actividades.....	54

## Índice de tablas

Tabla		pp.
1	Distribución de pacientes según el diagnóstico.....	22
2	Distribución de pacientes según las características clínicas de la enfermedad.....	23
3	Medidas de tendencia central y dispersión para los días de hospitalización, en terapia intensiva y en apoyo ventilatorio.....	24
4	Distribución de pacientes según la evolución clínica de la enfermedad	25
5	Distribución de pacientes según la relación entre el dímero D y la evolución clínica de la enfermedad.....	26
6	Distribución de pacientes según la relación entre la ferritina y la evolución clínica de la enfermedad.....	28
7	Distribución de pacientes según la relación entre la deshidrogenasa láctica y la evolución clínica de la enfermedad.....	29
8	Relación entre los marcadores y la evolución de la enfermedad.....	30
9	Índices de rendimiento diagnóstico (eficacia) para la predicción de una evolución moderada o grave .....	33

## Índice de gráficas

Tabla		pp.
1	Curva ROC de los indicadores bioquímicos para la predicción de la evolución moderada-grave de la enfermedad.....	32

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

# COVID-19 EN EL EMBARAZO: EFICACIA DEL DÍMERO D, FERRITINA Y DESHIDROGENASA LÁCTICA COMO PREDICTORES DE COMPLICACIONES

**Autora:** Dra. Stephanie Daniela Soledad Suarez

**Tutor:** Dra. Joenio Ramón Ordoñez Molina

**Cotutor:** Ricardo Javier Zambrano Pérez

**Asesora Metodológico:** Dra. Mireya González Blanco

## RESUMEN

**Objetivo:** Establecer la relación entre el desarrollo de complicaciones y los cambios en las concentraciones de dímero D, ferritina y deshidrogenasa láctica, en un grupo de pacientes a quienes se les diagnostique COVID-19 durante el embarazo, en el Hospital Central de San Cristóbal entre agosto de 2021 y febrero de 2022.

**Métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo, correlacional, transversal, que incluyó 39 gestantes con diagnóstico con COVID-19. Se evaluó la relación entre los marcados y la evolución.

**Resultados:** La frecuencia de COVID-19 fue 1,75 %, con una mortalidad materna de 12,8 %. Hubo 16 (41 %) complicaciones, la más frecuente fue el síndrome de distrés respiratorio (12 gestantes/30,8 %). La enfermedad fue leve en 23 gestantes (59 %), moderada en 1 (2,5 %) y grave en 15 (38,5 %). Veintiséis pacientes (66,7 %) tuvieron dímero D elevado, sin asociación con las complicaciones por COVID-19. Once (28,2 %) tuvieron ferritina elevada, esto se asoció con el desarrollo de hipokalemia (3 gestantes/27,3 %), el ingreso a terapia (7 gestantes/63,6 %) y las condiciones de egreso, incluyendo 4 de las 5 muertes maternas. La deshidrogenasa láctica estuvo elevada en 29 casos (74,4 %), se asoció a los días de hospitalización y al ingreso a terapia. Con un punto de corte para ferritina de 92 ng/dL, se obtuvo sensibilidad de 81,3 % y especificidad de 73,9 % para predecir evolución moderada-grave de la enfermedad.

**Conclusión:** La ferritina sérica con valores de corte de 92 ng/dL fue el biomarcador más sensible y específico, como predictor de complicaciones.

**Palabras clave:** COVID-19, Embarazo, Ferritina, Lactato deshidrogenasa, Dímero D.

# COVID-19 IN PREGNANCY: EFFICACY OF D-DIMER, FERRITIN AND LACTIC DEHYDROGENASE AS PREDICTORS OF COMPLICATIONS

**Author:** Dra. Stephanie Daniela Soledad Suarez

**Tutor:** Dra. Joenio Ramón Ordoñez Molina

**Cotutor:** Ricardo Javier Zambrano Pérez

**Methodological Advisor:** Dra. Mireya González Blanco

## SUMMARY

**Objective:** To establish the relationship between the development of complications and changes in the concentrations of D-dimer, ferritin and lactic dehydrogenase, in a group of patients who are diagnosed with COVID-19 during pregnancy, at the Hospital Central de San Cristóbal, between August 2021 and February 2022.

**Methods:** A retrospective, descriptive, correlational, cross-sectional study included 39 pregnant women diagnosed with COVID-19. The relationship between the marked and the evolution was evaluated.

**Results:** The frequency of COVID-19 was 1.75 %, with a maternal mortality of 12.8 %. There were 16 (41%) complications, the most frequent was respiratory distress syndrome (12 pregnant women/30.8%). The disease was mild in 23 pregnant women (59%), moderate in 1 (2.5%) and severe in 15 (38.5%). Twenty-six patients (66.7%) had elevated D-dimer, with no association with COVID-19 complications. Eleven (28.2%) had elevated ferritin, this was associated with the development of hypokalemia (3 pregnant women/27.3%), admission to therapy (7 pregnant women/63.6%) and discharge conditions, including 4 of the 5 maternal deaths. Lactic dehydrogenase was elevated in 29 cases (74.4%), was associated with days of hospitalization and admission to therapy. With a ferritin cut-off point of 92 ng/dL, sensitivity of 81.3% and specificity of 73.9% were obtained to predict moderate-severe disease progression.

**Conclusion:** Serum ferritin with cut-off values of 92 ng/dL was the most sensitive and specific biomarker as a predictor of complications.

**Keywords:** COVID-19, Pregnancy, Ferritin, Lactate dehydrogenase, D-dimer.

## CAPÍTULO I

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el SARS-CoV-2 (coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2), surgió a fines de diciembre de 2019 cuando pacientes con una neumonía de etiología desconocida fueron ingresados en hospitales de Wuhan, la capital de Hubei, Provincia de China. El 21 de enero de 2020 se presentó el primer caso en los Estados Unidos y el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) caracterizó a la enfermedad como una pandemia (1).

Al igual que con todos los virus, pueden ocurrir mutaciones que conducen al desarrollo de nuevas cepas o variantes. Hasta la fecha, cinco de las nuevas cepas del virus COVID-19 son motivo de preocupación y se han denominado variantes alfa, beta, gamma, delta y ómicron. Estas variantes tienen características significativas que pueden incluir una mayor transmisibilidad o una enfermedad más grave. A partir de noviembre de 2021, la variante delta sigue siendo la variante más prevalente, la cual se asociado con una enfermedad más grave; la variante ómicron se informó por primera vez en el Reino Unido, en noviembre de 2021. Debido a numerosas mutaciones que involucran a la proteína espiga, esta variante ha desarrollado una mayor transmisibilidad en comparación con la variante delta, convirtiéndose rápidamente en la variante predominante en muchos países. Si bien se asocia con un menor riesgo de hospitalización, el aumento de la transmisibilidad no excluye la posibilidad de un mayor número de ingresos hospitalarios que oleadas anteriores de la pandemia (2).

Las mujeres embarazadas son más susceptibles al COVID-19 y a la neumonía grave (3), debido a que presentan cambios fisiológicos durante el embarazo, como la reducción de los

volúmenes residuales funcionales, la elevación del diafragma y la inmunidad celular alterada que conducen a una mayor susceptibilidad a las infecciones virales y peores resultados (4).

También puede dar lugar al inicio de una tormenta de citocinas, que puede provocar el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), insuficiencia orgánica multisistémica y un aumento posterior del riesgo de mortalidad (5).

En vista de las altas tasas de mortalidad de los casos graves, se requieren con urgencia herramientas de estratificación de riesgo, rápidas y confiables e indicadores de pronóstico sensibles para el monitoreo oportuno de la enfermedad y las intervenciones eficientes dirigidas a la reducción de la morbilidad y la mortalidad (6).

En la gestación, los cambios analíticos más comunes incluyen leucopenia, sobre todo a expensas de linfopenia, aumento de proteína C reactiva (PCR), transaminasas y proteinuria. En casos más graves pueden alterarse parámetros analíticos de inflamación (deshidrogenasa láctica (LDH) y ferritina), de hipercoagulabilidad (dímero-D) o de afectación cardíaca (troponina-I) (7), los cuales se pueden tomar en cuenta como marcadores predictores de complicaciones maternas, ya que estos se elevan en casos graves.

### **Formulación y delimitación del problema**

Desde la identificación de los primeros casos de COVID-19 causados por la infección por SARSCoV-2 en Wuhan, China, en diciembre de 2019, el virus se ha propagado rápidamente por todos los medios (5). A nivel mundial, durante la semana del 31 de enero al 6 de febrero de 2022, el número de nuevos casos de COVID-19 disminuyó en un 17 %

en comparación a la semana anterior, mientras que el número de nuevas muertes aumentó en un 7 %. En las seis regiones de la OMS se notificaron más de 19 millones de nuevos casos y algo menos de 68 000 nuevas muertes. Hasta el 6 de febrero de 2022, se han notificado más de 392 millones de casos confirmados y más de 5,7 millones de muertes en todo el mundo (8). Hasta la fecha, la mayoría de los informes de COVID-19 en el embarazo son series de casos, con información limitada sobre la prevalencia (9).

Los mecanismos subyacentes y los efectos adversos de la COVID-19 han generado mucha atención; sin embargo, se dispone de datos limitados sobre su manejo durante el embarazo. Estudios anteriores informaron que las características clínicas de la COVID-19 en embarazadas y no embarazadas fueron similares. Sin embargo, el potencial del virus para causar complicaciones graves tanto para las madres como para los recién nacidos requiere una evaluación rigurosa en el embarazo y seguimiento a largo plazo (10).

La COVID-19 puede ser asintomática hasta en el 75 % de gestantes, cuando aparecen síntomas, la infección se puede clasificar según la gravedad de la sintomatología respiratoria en leve, moderada y grave. Aproximadamente, un 15 % evoluciona a formas graves. El 4 % de gestantes infectadas puede requerir ingreso en unidad de cuidados intensivos y un 3 % ventilación invasiva (11).

Las formas graves presentan como complicaciones neumonía grave, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), enfermedad tromboembólica, sobreinfección respiratoria bacteriana, alteraciones cardíacas, encefalitis, sepsis y shock séptico. Se consideran marcadores analíticos de gravedad y con valor pronóstico la LDH, ferritina, troponina-I y dímero-D (11).

Con base en las consideraciones anteriores y para valorar la eficacia de la detección de las

posibles complicaciones maternas asociadas a la infección, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál será la relación entre el desarrollo de complicaciones en la gestante con COVID-19 y los cambios en las concentraciones de dímero D, ferritina y deshidrogenasa láctica, en un grupo de pacientes a quienes se les diagnostique COVID-19 durante el embarazo, en el Hospital Central de San Cristóbal entre agosto de 2021 y febrero de 2022?

### **Justificación de la investigación**

En el Hospital Central de San Cristóbal, se presentan, con frecuencia, casos de neumonía causada por SARS-CoV-2, tanto en la población en general, como en la gestante. En una investigación realizada en dicho centro de salud en el periodo agosto 2020- julio 2021 evidenció que la frecuencia de COVID-19 fue de 0,5 casos por cada 100 gestantes; la tasa de pacientes graves representó el 30 %, con un 20 % de mortalidad (12).

El problema con el manejo de esta enfermedad es la ausencia de métodos estandarizados para el diagnóstico y la incapacidad de estimar el pronóstico en función de las características clínicas. Ciertos informes han demostrado que la predicción de mal pronóstico se ha correlacionado con una alta mortalidad entre los pacientes con COVID-19 (13).

Por lo tanto, desde el punto de vista práctico, el desarrollo y uso de un predictor preciso para el pronóstico de la COVID-19 será beneficioso para el manejo clínico de las pacientes gestantes con la enfermedad y ayudará a reducir la tasa de mortalidad. La implementación exitosa de dicho mecanismo de predicción podría tener un gran impacto en la salud pública.

De ahí la importancia y justificación de una investigación que evaluará un recurso que podría predecir las posibles complicaciones que puedan existir en las pacientes obstétricas y esto llevaría a actuar de una manera más rápida para disminuir las complicaciones maternas y la mortalidad causada por el SARS-CoV-2.

Desde el punto de vista metodológico, el estudio está enmarcado dentro de la normativa de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes como requisito para la obtención del título de Especialista.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## CAPÍTULO II

### MARCO TEÓRICO

#### Antecedentes

En 2020, Szarpak *et al.* (14), en Polonia, realizaron una revisión sistemática y metaanálisis para verificar la utilidad del lactato deshidrogenasa como predictor de la gravedad de un paciente con COVID-19. Buscaron recursos electrónicos (Medline, EMBASE y el registro Cochrane Central) desde el inicio de la pandemia hasta el 9 de noviembre de 2020. Confirmaron que el nivel de lactato deshidrogenasa se puede utilizar como marcador de gravedad de COVID-19 y es un predictor de supervivencia.

También en 2020, Dong *et al.* (15), en China, estudiaron el valor pronóstico del lactato deshidrogenasa (LDH) para la mortalidad hospitalaria en pacientes graves y críticos con COVID-19, en un estudio retrospectivo de un solo centro, con un total de 119 pacientes. En comparación con el grupo de supervivencia, los niveles de LDH en el grupo de fallecidos fueron significativamente más altos. Un valor de corte de 353,5 U/L predijo la mortalidad hospitalaria con una sensibilidad del 94,4 % y una especificidad del 89,2 %, por lo cual concluyeron que la LDH es un biomarcador de pronóstico con alta precisión para predecir la mortalidad hospitalaria en pacientes graves y críticos con COVID-19.

Arslan *et al.* (16), en 2021, Turquía, evaluaron, las características clínicas y parámetros hematológicos asociados a la gravedad de la enfermedad en gestantes con COVID-19 sometidas a cesárea. Fue un estudio retrospectivo en el cual incluyeron 110 pacientes infectados con COVID-19, quienes se sometieron a cesárea, entre estos, 12 eran casos graves. Las pacientes graves tenían niveles más altos de ferritina, proporción de neutrófilos

a linfocitos (NLR), lactato deshidrogenasa (LDH), alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST) y procalcitonina al ingreso, la LDH tuvo una especificidad máxima (90,8 %), con un valor de corte de 365 y el grupo sanguíneo O tenía más probabilidades de tener una enfermedad grave que el grupo sanguíneo no O. Este estudio demostró que los valores de LDH al ingreso son un predictor temprano y potente de infección grave para las gestantes con COVID-19 que serán sometidas a cesárea.

Ese mismo año, en India, Asalkar *et al.* (17), estimaron la prevalencia de la mortalidad materna y el curso clínico de las muertes maternas en la neumonía por COVID-19, mediante un estudio transversal, que evaluó 871 casos de COVID-19 diagnosticados durante el embarazo, con nueve pacientes fallecidas por neumonía COVID-19. No hubo una causa obstétrica obvia de mortalidad en estos casos. La prevalencia de mortalidad materna fue de 1,03 %. Los casos con mortalidad materna ocurrieron principalmente en el tercer trimestre (5 de 9 casos) y se presentaron con enfermedad de moderada a grave con disnea y mialgia en los 9 casos, tos y fiebre en 7 de los 9 casos, taquipnea en todas las pacientes, saturación por debajo de 90 en 6 casos y por debajo de 94 en 3 casos. La radiografía de tórax mostró afectación pulmonar bilateral en los 9 casos. Se observó predominantemente leucocitosis, trombocitopenia en 5 casos y niveles elevados de reactivos de fase aguda y marcadores inflamatorios como PCR, ferritina, velocidad de sedimentación globular (VSG), LDH, dímero D y fibrinógeno.

En Venezuela, también en 2021, Castro *et al.* (12) estudiaron en Táchira, Venezuela, el desarrollo de la COVID-19 durante la gestación, con sus resultados maternos y perinatales. Incluyeron una muestra de 30 pacientes que ingresaron con diagnóstico sospechado o confirmado de COVID-19. La frecuencia de la enfermedad fue de 0,5 casos por cada 100

gestantes. Las 30 pacientes tenían diagnóstico confirmado. Hubo 16 casos leves (53,3 %), 5 moderados (16,7 %) y 9 graves (30 %). Los síntomas predominantes fueron tos y dificultad respiratoria (100 %), cefalea (96,7 %) y fiebre (90 %). Hubo elevación de ferritina en el 100 % de los casos, dímero D en el 33,3 % y LDH en el 90 %. La evolución grave no se asoció a los factores de riesgo conocidos. Hubo complicaciones obstétricas en 90 % de las pacientes, las más frecuentes fueron parto pretérmino (40 %) y oligohidramnios (36,7 %). Hubo 6 muertes maternas (20,0 %). La evolución de la enfermedad fue insatisfactoria en 46,7 % de las pacientes, con 40 % de ingreso a la unidad de cuidados intensivos y 30 % de apoyo ventilatorio. La tasa de cesárea fue de 86,7 %. El 70 % de los recién nacidos evolucionaron satisfactoriamente. Hubo 7 muertes perinatales (23,3 %).

Aljohani *et al.* (18), en Arabia Saudita, en 2021, evaluaron los factores pronósticos para predecir gravedad y mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19. Realizaron un análisis retrospectivo de las historias clínicas de 310 pacientes COVID-19 positivos ingresados en el Uhod Hospital, el hospital de referencia en el área de Medina, Reino de Arabia Saudita, entre el 13 de abril y el 29 de julio de 2020. Se estudió la asociación de los resultados de laboratorio con los resultados de supervivencia/mortalidad. Se demostró que la linfopenia, el tiempo de tromboplastina (PTT) prolongado, el índice internacional normalizado (INR) alto, el dímero D alto y la creatinina kinasa (CK) alta son predictores pronósticos valiosos de la gravedad de la enfermedad en etapas tempranas que pueden determinar el resultado.

En 2021, Abdelhakam *et al.*, (6) en Egipto, estudiaron, el amiloide A sérico (SAA), la ferritina y el antígeno carcinoembrionario (CEA) como biomarcadores de gravedad en

pacientes con COVID-19. Este estudio incluyó a 124 pacientes diagnosticados con COVID-19 que fueron asignados a uno de dos grupos, según la gravedad de la infección: leve y grave. Se realizaron investigaciones radiológicas y pruebas de laboratorio, incluida la evaluación de los niveles de PCR, ferritina, dímero D, SAA y CEA y observaron niveles significativamente más altos de PCR, ferritina, dímero D, SAA y CEA en casos graves.

Bozkurt *et al.* (19), en Turquía, evaluaron los hallazgos clínicos y de laboratorio en embarazadas con COVID-19 que no tenían enfermedad comórbida en un estudio retrospectivo que incluyó a 217 pacientes con clínica típica y reacción en cadena de polimerasa (PCR) positivo para COVID-19, agrupadas como pacientes con enfermedad asintomática, no grave y grave. Se registraron los síntomas, resultados de laboratorio, seguimientos hospitalarios y registros de cuidados intensivos de los pacientes y los hallazgos de los recién nacidos. La mayoría de las pacientes (78 %) estaban en el tercer trimestre del embarazo y 103 pacientes en el grupo de estudio tenían enfermedad grave. En el grupo grave, neutrófilos, lactato deshidrogenasa, ferritina, CK-MB, IL-6 y estancia hospitalaria fueron estadísticamente más altos que los de otros grupos. El aumento de nitrógeno ureico y creatina, además del aumento de ferritina, fueron los parámetros más predictivos en el ingreso en cuidados intensivos. El requerimiento de la unidad de cuidados intensivos (UCI) y el parto prematuro fue mayor en las pacientes del grupo grave.

Recientemente, en 2022, Kaushal *et al.* (20), en India, publicaron un metaanálisis en el que evaluaron el nivel de ferritina sérica en diferentes contextos clínicos (COVID-19 frente a control, leve a moderado frente a grave a crítico, no superviviente frente a superviviente, compromiso de órganos, ingreso a cuidados intensivos (UCI) y necesidad de ventilación mecánica). Los pacientes con COVID-19 grave a crítico mostraron niveles más altos de

ferritina en comparación con los pacientes con COVID-19 leve a moderado; los no sobrevivientes tenían un nivel de ferritina sérica más alto en comparación con los sobrevivientes. Concluyeron que el nivel de ferritina sérica puede servir como un biomarcador importante que puede ayudar en el manejo de COVID-19. Sin embargo, en presencia de otras condiciones/enfermedades comórbidas, el nivel de ferritina sérica debe interpretarse con cautela.

## **Bases teóricas**

### **Biología del coronavirus**

Los *Coronaviridae* son viriones ARN de 60-220 nm, pleomórficos redondeados con envoltura compuesta por dos glicoproteínas principalmente, S y M; esta familia de virus se caracteriza por tener picos o espigas en forma de corona en su superficie, de allí su nombre. Están divididos en dos subfamilias: los *Orthocoronavirinae* (comúnmente llamados coronavirus) y los *Letovirinae*. Dentro de los coronavirus (CoV) hay cuatro géneros (alfa, beta, gamma y delta), los dos primeros producen afección en mamíferos y el resto en aves (21).

Aunque se sabe que cuatro coronavirus humanos causan un resfriado leve y común, tres coronavirus humanos causan enfermedades más graves, incluido el SARS-CoV, el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el nuevo SARS-CoV-2 que causa COVID-19 (1).

Los cambios fisiológicos del embarazo a nivel del aparato cardiovascular y del sistema inmune, hacen a la mujer embarazada más susceptible de padecer infecciones graves. La infección por SARS-CoV-2 inicia cuando la proteína S se une a la enzima convertidora de

angiotensina 2 (ACE2), enzima ligada a las membranas, que se encuentra expresada en pulmones, corazón, riñones y tracto gastrointestinal, y que juega un papel importante en algunas enfermedades cardiovasculares. El virus produce una sobreexpresión de ACE2 y esto facilita la entrada y replicación del mismo a las células que los presentan, lo que explica que la entrada al hospedador depende principalmente de esta enzima, por lo tanto, los principales síntomas de esta enfermedad, pueden ser explicados por el trofismo pulmonar del virus.

Al mismo tiempo, algunas manifestaciones extrapulmonares del virus, se pueden explicar por la distribución sistémica de ACE2 en múltiples órganos, como diarrea, náuseas y vómitos, por la expresión de estos a nivel gastrointestinal y en casos más graves, daño cardíaco como miocardiopatías fulminantes, por su expresión a nivel del corazón (21).

Desde el punto de vista inmunológico, se debe tener presente que las citocinas, producidas por los linfocitos *T-helper* (Th), regulan la inmunidad y la inflamación. Las citosinas tipo Th1 son microbicidas y proinflamatorias e incluyen, principalmente, interferón-g (IFN-g), interleucina (IL) 1a, IL-1b, IL-6 e IL-12. Por el contrario, las citocinas tipo Th2 son antiinflamatorias y comprenden: IL-4, IL-10, IL-13 y el factor de crecimiento transformante b (TGF-b). En el embarazo, la atenuación de la inmunidad celular por las células Th1, debida al cambio fisiológico a un entorno dominante Th2, contribuye a la morbilidad infecciosa general al aumentar la susceptibilidad de la madre a patógenos intracelulares, como los virus (22).

### **Clasificación clínica de la COVID-19**

Desde el punto de vista clínico, la enfermedad COVID-19 se clasifica, según la gravedad,

en:

- Infección leve: Cuadro de vías respiratorias altas (tos, odinofagia, rinorrea), asociado o no a síntomas inespecíficos (fiebre, mialgas), con proteína C reactiva (PCR)  $\leq 7$  mg/dL, linfocitos  $\geq 1000$  cells/mm<sup>3</sup>, LDH y ferritina normal). Escala CURB-65 (confusión, urea, respiración, presión sanguínea, edad igual o mayor a 65 años)=0 (11)
- Infección moderada: Neumonía leve confirmada con radiografía de tórax (infiltrado intersticial uni- o bilateral) y sin signos de gravedad. SaO<sub>2</sub> aire ambiente  $\geq 92$  %. Sin necesidad de vasopresores ni asistencia ventilatoria. Escala CURB-65  $\leq 1$ . Alteraciones analíticas: PCR  $> 7$  mg/dl, linfocitos  $< 1000$  cels/mm<sup>3</sup>, ferritina  $> 400$ ng/mL y LDH  $> 300$  U/L (11)
- Infección grave:
  - ✓ Neumonía grave: Fallo de  $\geq 1$  órgano o SaO<sub>2</sub> aire ambiente 2 puntos. Un quick SOFA (qSOFA) con 2 de las siguientes 3 variables clínicas, puede identificar a pacientes graves: Glasgow  $\leq 13$ , presión sistólica  $\leq 100$  mm Hg y frecuencia respiratoria de  $\geq 22$ /min (11)
  - ✓ Shock séptico: Hipotensión arterial que persiste tras volumen de resucitación y que requiere vasopresores para mantener la presión arterial media (PAM)  $\geq 65$  mm Hg y lactato  $\geq 2$  mmol/L (18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia (11)
  - ✓ Enfermedad tromboembólica (11)
  - ✓ Otras complicaciones: sobreinfección respiratoria bacteriana, alteraciones

www.bdigital.ula.ve

cardíacas, encefalitis (11).

### **Hallazgos de laboratorio en embarazadas con COVID-19**

Un amplio cuerpo de evidencia ha revelado que los síntomas clínicos y los hallazgos de laboratorio de las mujeres embarazadas infectadas son atípicos en comparación con las adultas no embarazadas. Se ha informado que la leucocitosis y la proporción elevada de neutrófilos son más comunes en las mujeres embarazadas infectadas con COVID-19, sin embargo, no se encontró diferencias significativas con respecto a la linfopenia entre los grupos de embarazadas y no embarazadas; la elevación de PCR es obvia en la mayoría de los casos (3). En el estudio de Wang *et al.* (10), los hallazgos de laboratorio incluyeron un recuento alto de leucocitos, una proporción elevada de neutrófilos, linfopenia y PCR, dímero D y LDH elevados. Sin embargo, los niveles de aminotransferasa y creatinina se reportaron en un rango normal. Además, Liu *et al.* (23) informaron que la leucocitosis y el índice elevado de neutrófilos, PCR e interleucina 6 elevadas y albúmina baja son los principales hallazgos de laboratorio de las embarazadas, mientras que se informó la cantidad normal de ALT (alanina transaminasa), AST (aspartato transaminasa), ferritina y VSG (velocidad de sedimentación globular). Chen *et al.* (24) encontraron que, entre nueve embarazadas con neumonía por COVID-19, el 55 % tenía linfopenia; el 66 % tenía concentraciones elevadas de CRP y el 33 % tenía concentraciones elevadas de ALT y AST. Además, en contradicción con otros informes que indicaron leucocitosis y una proporción elevada de neutrófilos, el 77 % de los pacientes tenían un recuento de glóbulos blancos normal. Parece que la PCR alta, la leucocitosis y la proporción elevada de neutrófilos son los marcadores más confiables de COVID-19 entre las embarazadas y otras pruebas de laboratorio son contradictorias. Sin embargo, los hallazgos fisiológicos con

respecto a la leucocitosis y la proporción elevada de neutrófilos debido a las adaptaciones a la gestación puede complicar la situación (3).

Los hallazgos asociados a mortalidad en pacientes con COVID-19 incluyen miocarditis fulminante explicada por dos mecanismos: tormenta de citoquinas, manifestada por niveles elevados de interleucina-6 (IL-6), ferritina, lactato deshidrogenasa (LDH) y dímero D, o un efecto directo del síndrome respiratorio agudo grave del virus sobre el corazón; sin embargo, el mecanismo directo de la acción del virus aún se encuentra en investigación (25). Algunos biomarcadores inflamatorios se han considerado como recursos para monitorear la evolución de COVID-19, a saber, la proteína C reactiva (PCR), el lactato deshidrogenasa (LDH), la ferritina y el dímero D. También las alteraciones del recuento de leucocitos, como la linfocitopenia o una proporción elevada de neutrófilos a linfocitos, parecen correlacionarse con la gravedad de la enfermedad (26).

### **Deshidrogenasa láctica en COVID-19**

La lactato deshidrogenasa (LDH) es una enzima citoplasmática que se expresa ampliamente en los tejidos. La enzima convierte el piruvato en lactato cuando el oxígeno disminuye. La LDH comprende dos subunidades encerradas por separado, lo que da como resultado cinco isoenzimas. Cada isoenzima se expresa en un órgano específico: LDH 1 en cardiomiocitos, LDH 3 en tejido pulmonar y LDH 5 en hepatocitos. Se ha observado un aumento de LDH en diferentes condiciones, como lesión tisular, necrosis, hipoxia, hemólisis o tumores malignos (15). La secreción de LDH se desencadena por la necrosis de la membrana celular, lo que sugiere una infección viral o daño pulmonar, como la neumonía inducida por el SARS-CoV-2 (27). Además, se ha demostrado que la LDH es un factor pronóstico con alta precisión en enfermedades que involucran lesiones de

múltiples órganos, como la insuficiencia cardíaca aguda (ICA) y la pancreatitis aguda grave (15).

### **Dímero D en COVID-19**

El dímero D se origina a partir de la lisis de la fibrina reticulada con niveles crecientes que indican la activación de la coagulación y la fibrinólisis (27). Se debe reconocer que el embarazo se caracteriza por un aumento fisiológico de los valores de dímero D (26), los cuales se duplican aproximadamente durante la mitad del embarazo (28). Los valores normales de dímero D informados según el trimestre son de 200 ng/mL a 900 ng/mL en el primer trimestre, de 200 ng/mL a 1600 ng/mL en el segundo trimestre y de 400 ng/mL a 500 ng/mL en el tercer trimestre (28). Se asume que el mecanismo por el cual la infección por COVID-19 causa disfunción multiorgánica implica la liberación de citocinas inflamatorias que desencadenan el desarrollo de factores tisulares y activan la trombina. El aumento de trombina y dímero D ( $> 1 \mu\text{g} / \text{ml}$ ) está relacionado con un mayor riesgo de muerte. Se presumía que las embarazadas afectadas por COVID-19 tienen menos probabilidades de tener una morbilidad grave/morir, sin embargo, los informes indican que un subconjunto puede desarrollar insuficiencia multiorgánica que conduce a la muerte. Durante las infecciones comunes, en general, las embarazadas muestran signos de inflamación intravascular elevada y aumento de trombina junto con protrombina, lo que podría exagerar el riesgo de trombosis (29). Un nivel elevado de dímero D representa microangiopatía y un estado de hipercoagulabilidad en pacientes con COVID. La enfermedad está implicada en respuestas proinflamatorias agresivas que provocan disfunción de las células endoteliales y formación excesiva de trombina que pueden ser responsables de la desaturación de oxígeno y la dificultad respiratoria que se observan en

casos graves (6).

### **Ferritina en COVID-19**

La ferritina es una proteína de depósito de hierro. Hay dos formas de almacenamiento de hierro: una forma movilizable como ferritina y la fracción insoluble como hemosiderina (30). Se compone de dos subunidades, la cadena pesada de ferritina (FTH) y la cadena ligera de ferritina (FTL). La cadena FTH tiene actividad ferroxidasa y oxida el óxido ferroso a óxido férrico. Una molécula de ferritina puede almacenar hasta 5000 átomos de hierro. La ferritina sérica, al ser un reactivo de fase aguda, refleja el grado de reacción inflamatoria tanto crónica como aguda dentro del cuerpo. Sin embargo, existe incertidumbre sobre si la hiperferritinemia es un resultado o un mediador de la inflamación. Un nivel más alto de ferritina indica un sistema de monocitos-macrófagos activado. En monocitos y macrófagos, la síntesis de ferritina responde a la alteración del estado de las citocinas tanto a nivel transcripcional como traduccional. La FTH modula las respuestas de los macrófagos a los estímulos inmunitarios (por ejemplo, el perfil de citoquinas) y promueve la polarización hacia el estado M1 o M2, lo que rige aún más el estado inflamatorio del cuerpo. También se informa la interacción directa entre la ferritina y la función de los linfocitos.

Los niveles elevados de ferritina pueden estar implicados en la tormenta de citoquinas debido a sus efectos inmunosupresores y proinflamatorios directos. Las infecciones virales aumentan los niveles de ferritina; este hallazgo puede atribuirse al hecho de que los mediadores inflamatorios inducen un aumento en los niveles de ferritina, además de la desnaturalización y necrosis de las células para romper las membranas celulares, provocando una fuga de ferritina de las células dañadas (6).

## **Objetivos de la investigación**

### **Objetivo general**

Establecer la relación entre el desarrollo de complicaciones y los cambios en las concentraciones de dímero D, ferritina y deshidrogenasa láctica, en un grupo de pacientes a quienes se les diagnostique COVID-19 durante el embarazo, en el Hospital Central de San Cristóbal entre agosto de 2021 y febrero de 2022.

### **Objetivos específicos**

1. Calcular la frecuencia de COVID-19 en el embarazo entre las gestantes que consultan al centro
2. Clasificar las pacientes según la evolución clínica de la enfermedad
3. Relacionar los valores de dímero D, ferritina y deshidrogenasa láctica al ingreso, con la evolución de la enfermedad
4. Identificar los valores de dímero D, ferritina y deshidrogenasa láctica por encima de los cuales se desarrollan complicaciones
5. Calcular los índices de eficacia de los tres marcadores

### **Aspectos bioéticos**

La investigación se desarrolló siguiendo los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, según la Declaración de Helsinki (31), que entre otros aspectos menciona: a) En la investigación el médico debe proteger la vida, salud, respetar la intimidad y la confiabilidad de la información que aporten las personas que acepten participar en el estudio; b) La investigación debe responder a una necesidad y prioridad de

salud de una comunidad y que esta pueda beneficiarse de sus resultados.

Este trabajo de investigación se realizó mediante la revisión de historias clínicas, bajo la autorización del Departamento de Registro y Estadística de Salud de la institución, el Comité de Bioética y el Comité Académico; al ser retrospectivo, no aplica el principio de autonomía.

La investigadora se comprometió a cumplir el principio ético de respeto a la confidencialidad con respecto a los datos obtenidos de los registros médicos, no reportando ningún dato en forma individual sino como resultados globales.

Los procedimientos del presente estudio preserva la integridad y los derechos fundamentales de las pacientes sujetas de la investigación, de acuerdo con los lineamientos de las buenas prácticas clínicas y de ética en investigación biomédica.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## **CAPÍTULO III**

### **MARCO METODOLÓGICO**

#### **Diseño de la investigación**

La investigación, es un estudio retrospectivo, descriptivo, correlacional, transversal.

#### **Naturaleza de la investigación**

Es una investigación no experimental, puesto que fue un estudio que se realizó sin la manipulación deliberada de variables y en el que solo se observaron los fenómenos en su ambiente natural para analizarlos. Fue de tipo correlacional, ya que se buscó establecer la relación entre los niveles de los marcadores seleccionados y la evolución de la enfermedad en la gestante. En lo que respecta a la modalidad, la investigación fue de campo, en vista que los datos se recabaron en forma directa de la realidad, mediante el trabajo del investigador; sin intermediación de ninguna naturaleza. Fue además transversal, porque las variables fueron medidas en una única ocasión.

#### **Población y muestra**

La población estuvo conformada por todas las gestantes que acudieron al Servicio de Aislamiento del Hospital Central de San Cristóbal, entre agosto de 2021 y febrero 2022, un estimado de 6000 pacientes por año. Se seleccionó una muestra probabilística, calculada con la fórmula para poblaciones finitas, considerando una proporción de 0,5 % (12), 95 % de índice de confianza y 5 % de error estándar. Se obtuvo una muestra mínima de 15 pacientes que cumplan con los siguientes criterios:

#### **Criterios de inclusión**

1. Diagnóstico clínico confirmado de COVID-19

2. Embarazo, independientemente de la edad gestacional
3. Pacientes con resultados de exámenes completos (Ferritina, Dímero D y LDH)

### **Criterios de exclusión**

1. Historias clínicas incompletas o no disponibles.

### **Procedimiento para recabar información**

Previa aprobación del Consejo Directivo del Postgrado de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes, y del Comité de Bioética del hospital, se seleccionaron las pacientes según los criterios descritos. Posteriormente, se acudió al Departamento de Archivo e Historias Médicas a fin de solicitar las historias de las pacientes seleccionadas para su revisión. Se verificaron los exámenes de laboratorio, marcadores ferritina, dímero-D y LDH, y se registró la evolución de las pacientes hasta el egreso, en los casos que se hospitalizaron, y en los casos ambulatorios hasta el alta médica, según la operacionalización de las variables (anexo A). Los datos se registraron en una ficha de registro diseñada para este fin (anexo B).

Se relacionó el resultado de los marcadores seleccionados con la evolución de las pacientes y se calcularon los índices de eficacia de los mismos, para establecer cuál de ellos es más útil para predecir complicaciones.

### **Lista de materiales**

1. Historia clínica
2. Computador portátil
3. Bolígrafos

4. Hojas blancas

5. Celular

### **Tratamiento estadístico**

La base de datos del estudio se manejó tanto en Excel® versión 2018 como en el programa especializado SPSS®, a partir de la cual se generaron frecuencias, tablas y gráficos para su análisis. Inicialmente, para describir los datos, se realizó un análisis de frecuencia absoluta y relativa (n y %) de las variables cualitativas o categóricas; seguido de un cálculo de medidas de tendencia central y dispersión como las medias, medianas, desviaciones estándar, percentiles, mínimo y máximo para las variables cuantitativas según el caso.

La asociación entre las variables cualitativas se evaluó haciendo uso de la prueba de Chi cuadrado ( $X^2$ ) con tablas cruzadas.

Con los indicadores bioquímicos se aplicó un análisis de características operativas del receptor (ROC) en el que, utilizando un gráfico de sensibilidad, 1-especificidad y el área bajo la curva (ABC) de características operativas del receptor, se intentó establecer el nivel de corte más preciso de cada indicador, que lograra discriminar el agravamiento de los casos en su evolución clínica. El ABC puede variar de 0,5 a 1,0. Los valores más altos, indican capacidad de predicción mejorada o discriminación mejorada, seleccionando el mejor punto de corte para cada caso.

Para todas las pruebas se consideró un 95% de confianza con un valor de  $p < 0,05$ , como límite de la significancia estadística.

## CAPÍTULO IV

### ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Tabla 1

Distribución de pacientes según el diagnóstico

Diagnósticos	n	%
COVID-19	49	1,75
Otros	2751	98,25

En la tabla 1 se presenta la frecuencia de COVID-19 en el embarazo entre las gestantes que consultaron al centro durante el período de estudio. La prevalencia de la COVID-19 durante este tiempo fue de 1,75 %, seleccionándose a este grupo de 49 pacientes una muestra de 39 que llenaron los criterios establecidos. El resto de los casos (98,25 %) que asistieron al centro resultaron en diagnósticos diferentes a la COVID-19.

En la tabla 2, se recogen las diferentes características clínicas de las pacientes diagnosticadas con COVID-19. La media de edad fue  $29,4 \pm 5,79$  años, la edad gestacional media fue de 30 semanas  $\pm 7,6$  y el promedio de paridad fue  $2,3 \pm 1,1$  embarazo. Se observa que la cantidad de pacientes que se complicaron fue de 41 %, siendo las complicaciones más frecuentes el síndrome de distrés respiratorio (30,8 %). En contraparte, los trastornos de ansiedad, la coagulación intravascular diseminada, la fibrosis pulmonar, hipertensión gestacional, entre otras, fueron las menos prevalentes en los pacientes y todas se agruparon en la categoría denominada “otras”, que juntas afectaron al 17,9 % de las pacientes.

Tabla 2

Distribución de pacientes según las características clínicas de la enfermedad

<b>Evolución clínica</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Sin complicaciones	23	59,0
Con complicaciones	16	41,0
Tipo de complicaciones		
Síndrome de distrés respiratorio	12	30,8
Hipokalemia	3	7,7
Hipoalbuminemia grave	4	10,3
Otras	7	17,9
Días de hospitalización	n=39	
Ninguno	8	20,5
1-3	8	20,5
4-9	17	43,6
10 o más	6	15,4
Ingreso a terapia	n=39	
Sí	15	38,5
No	24	61,5
Días de terapia	n=15	
6 o menos	10	66,7
7 o más	5	33,3
Apoyo ventilatorio	n=39	
Sí	8	20,5
No	31	79,5
Días de apoyo ventilatorio	n=8	
3 o menos	5	62,5
4 o más	3	37,5
Condiciones de egreso	n=39	
Satisfactorias	32	82,1
Con secuelas	2	5,1
Fallecida (muerte materna)	5	12,8

La gran mayoría de las pacientes (84,6 %) ameritó 9 o menos días de hospitalización, con 8 pacientes (20,5 %) que fueron tratadas en forma ambulatoria. De todas las pacientes en estudio, el 38,5 % ameritó ingresar a terapia intensiva, con una estancia de 6 días o menos (66,7 %), en la mayoría de los casos. El uso de apoyo ventilatorio fue necesario en el 20,5 % de las pacientes durante 3 o menos días (62,5 %). Por último, a pesar de que las condiciones de egreso fueron satisfactorias para la mayoría de las pacientes (82,1 %), fallecieron 5 gestantes, lo que representó una mortalidad materna de 12,8 %. Las pacientes que egresaron con secuelas fueron el restante 5,1 %, es decir 2 pacientes con fibrosis pulmonar.

Tabla 3

Medidas de tendencia central y dispersión para los días de hospitalización, en terapia intensiva y en apoyo ventilatorio

<b>Variable</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>Mediana</b>	<b>P<sub>25</sub></b>	<b>P<sub>75</sub></b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
Días de hospitalización n = 39	6,0	6,9	4,0	1,0	7,0	0,0	28,0
Días en terapia intensiva n = 15	9,4	5,5	7,0	6,0	15,0	2,0	20,0
Días de apoyo ventilatorio n = 8	3,5	3,0	2,5	1,0	7,0	1,0	8,0

Los días de hospitalización, en terapia intensiva y en apoyo ventilatorio, se muestran en la tabla 3, en conjunto con sus medidas de tendencia central (media, mediana), así como de dispersión de los datos (mediana, percentiles 25 y 75, valor mínimo y valor máximo). En vista que las variables continuas no siguieron una distribución normal, además de haber un

tamaño de muestra pequeño, la interpretación se hizo con estadística no paramétrica usando la mediana y el rango intercuartílico. En este caso, la mediana para los días de hospitalización fue de 4 días, encontrándose la mayoría entre 1 y 7 días de hospitalización. En el caso de la terapia intensiva, la mediana fue de 7 días con un rango de 6 a 15 días. Finalmente, el tiempo de apoyo ventilatorio fue menor, con una mediana de 2,5 días y un rango entre 1 y 7 días.

Tabla 4

Distribución de pacientes según la evolución clínica de la enfermedad

<b>Evolución clínica</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Leve (sin complicaciones)	23	59,0
Moderada (complicadas, sin terapia)	1	2,5
Grave (ingreso a terapia)	15	38,5

Con relación a la evolución clínica de la enfermedad, en la tabla 4 se observó que la mayoría de las pacientes cursó con un cuadro clínico leve, mientras que el 38,5 % presentó criterios de gravedad con la enfermedad COVID-19, y apenas un 2,5 % tuvo una evolución moderada. Dada la baja frecuencia de evaluación moderada, para los análisis siguientes se agrupó con la evolución grave en una nueva categoría de evolución moderada-grave (41 %).

Tabla 5

Distribución de pacientes según la relación entre el dímero D y la evolución clínica de la enfermedad

Evolución clínica	Dímero D		P
	n (%)		
	≤ 500 ng/mL n = 13	> 500 ng/mL n = 26	
Sin complicaciones	9 (69,2)	14 (53,8)	0,495
Con complicaciones	4 (30,8)	12 (46,2)	
Tipo de complicaciones			
Síndrome de distrés respiratorio	3 (23,1)	9 (34,6)	0,462
Hipokalemia	1 (7,7)	2 (7,7)	1,000
Hipoalbuminemia	1 (7,7)	3 (11,5)	0,709
Otras	2 (15,4)	5 (19,2)	0,768
Días de hospitalización			
Ninguno	5 (38,5)	3 (11,5)	0,144
3 o menos	1 (7,7)	7 (26,9)	
4-9	6 (46,2)	11 (42,3)	
10 o más	1 (7,7)	5 (19,2)	
Ingreso a terapia			
Sí	9 (69,2)	15 (57,7)	0,728
No	4 (30,8)	11 (42,3)	
Días de terapia			
6 o menos	1 (25,0)	9 (81,8)	0,077
7 o más	3 (75,0)	2 (18,2)	
Apoyo ventilatorio			
Sí	2 (15,4)	6 (23,1)	0,694
No	11 (84,6)	20 (76,9)	
Días de apoyo ventilatorio			
3 o menos	1 (50,0)	4 (66,7)	0,643
4 o más	1 (50,0)	2 (33,3)	
Condiciones de egreso			
Satisfactorias	11 (84,6)	21 (80,8)	0,572
Con secuelas	0 (0,0)	2 (7,7)	
Fallecida (muerte materna)	2 (15,4)	3 (11,5)	

En la tabla 5, se muestra la comparación entre la evolución clínica de la enfermedad con las categorías establecidas para el dímero D. La mayoría de las pacientes presentaron valores elevados de dímero D ( $n = 26$ ; 66,7 %) y no se observó una asociación entre las complicaciones por COVID-19 y los valores de este marcador ( $p = 0,495$ ). De igual modo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas con los datos discriminados por tipo de complicación. No hubo asociación entre los valores de dímero D y los días de hospitalización ( $p = 0,636$ ), el ingreso a terapia ( $p = 0,728$ ), los días de terapia ( $p = 0,077$ ), la necesidad de apoyo ventilatorio ( $p = 0,694$ ), los días de apoyo ventilatorio ( $p = 0,643$ ) ni las condiciones de egreso ( $p = 0,572$ ).

Una comparación similar, entre las características de la evolución clínica de las pacientes, pero esta vez con el indicador de ferritina, se muestra en la tabla 6. En este caso, 11 pacientes (28,2 %) presentaron valores mayores a 159 ng/dL; aunque hubo una diferencia de 31,5 % más pacientes complicadas cuando el valor de ferritina era elevado en comparación a cuando se encontraba en 159 ng/dL o menos, la diferencia no resultó ser estadísticamente significativa ( $p = 0,072$ ). Hubo tres pacientes con hipokalemia (27,3 % de las pacientes con ferritina > 159 ng/dL) y todas tenían ferritina elevada ( $p = 0,004$ ). El 28,6 % de las pacientes con ferritina normal y el 63,6 % de las que tenían ferritina elevada, requirieron ingreso a terapia ( $p = 0,043$ ). Entre las pacientes con ferritina normal, la mayoría de las pacientes (92,9 %) egresaron de forma satisfactoria, pero hubo una muerte materna (3,6 %), mientras que entre las que tenían ferritina elevada, 54,5 % egresaron en condiciones satisfactorias y ocurrieron 4 (36,4 %) muertes maternas ( $p = 0,014$ ).

Tabla 6

Distribución de pacientes según la relación entre la ferritina y la evolución clínica de la enfermedad

Evolución clínica	Ferritina		p
	6-159 ng/dL n = 28	> 159 ng/dL n = 11	
Sin complicaciones	19 (67,9)	4 (36,4)	0,072
Con complicaciones	9 (32,1)	7 (63,6)	
Tipo de complicaciones			
Síndrome de distrés respiratorio	7 (25,0)	5 (45,5)	0,213
Hipokalemia	0 (0,0)	3 (27,3)	0,004
Hipoalbuminemia severa	3 (10,7)	1 (9,1)	0,880
Otras	5 (17,9)	2 (18,2)	0,981
Días de hospitalización			
Ninguno	7 (25,0)	1 (9,1)	0,329
3 o menos	7 (25,0)	1 (9,1)	
4-9	10 (35,7)	7 (63,6)	
10 o más	4 (14,3)	2 (18,2)	
Ingreso a terapia			
Sí	8 (28,6)	7 (63,6)	0,464
No	20 (71,4)	4 (36,4)	
Días de terapia			
6 o menos	2 (25,0)	3 (42,9)	0,124
7 o más	6 (75,0)	4 (57,1)	
Apoyo ventilatorio			
Sí	4 (14,3)	4 (36,4)	0,465
No	24 (85,7)	7 (63,6)	
Días de apoyo ventilatorio			
3 o menos	2 (50,0)	3 (75,0)	0,014
4 o más	2 (50,0)	1 (25,0)	
Condiciones de egreso			
Satisfactorias	26 (92,9)	6 (54,5)	0,014
Con secuelas	1 (3,6)	1 (9,1)	
Fallecida (muerte materna)	1 (3,6)	4 (36,4)	

Tabla 7

Distribución de pacientes según la relación entre la deshidrogenasa láctica y la evolución clínica de la enfermedad

Evolución clínica	Deshidrogenasa láctica		P
	n (%)		
	100-190 U/L n = 10	> 190 U/L n = 29	
Sin complicaciones	8 (80,0)	15 (51,7)	0,117
Con complicaciones	2 (20,0)	14 (48,3)	
Tipo de complicaciones			
Síndrome de distrés respiratorio	1 (10,0)	11 (37,9)	0,131
Hipokalemia	0 (0,0)	3 (10,3)	0,290
Hipoalbuminemia severa	0 (0,0)	4 (13,8)	0,215
Otras	1 (10,0)	6 (20,7)	0,448
Días de hospitalización			
Ninguno	3 (30,0)	5 (17,2)	0,018
3 o menos	5 (50,0)	3 (10,3)	
4-9	2 (20,0)	15 (51,7)	
10 o más	0 (0,0)	6 (20,7)	
Ingreso a terapia			
Sí	1 (10,0)	14 (48,3)	0,032
No	9 (90,0)	15 (51,7)	
Días de terapia			
6 o menos	0 (0,0)	10 (71,4)	0,143
7 o más	1 (100,0)	4 (28,6)	
Apoyo ventilatorio			
Sí	1 (10,0)	7 (24,1)	0,340
No	9 (90,0)	22 (75,9)	
Días de apoyo ventilatorio			
3 o menos	1 (100,0)	4 (57,1)	0,408
4 o más	0 (0,0)	3 (42,9)	
Condiciones de egreso			
Satisfactorias	9 (90,0)	23 (79,3)	0,645
Con secuelas	0 (0,0)	2 (6,9)	
Fallecida (muerte materna)	1 (10,0)	4 (13,8)	

En la tabla 7, se muestra la comparación entre la evolución clínica de la enfermedad con las categorías establecidas para la deshidrogenasa láctica (LDH). La mayoría de las pacientes presentó niveles de LDH elevadas ( $n = 29$ ; 74,4 %). No se encontró una asociación significativa entre los valores de LDH y la presencia de complicaciones ( $p = 0,117$ ). Para este indicador, se encontraron asociaciones estadísticamente significativas para los días de hospitalización ( $p = 0,018$ ) y el ingreso a terapia ( $p = 0,032$ ). La mayoría (80 %) de las pacientes con valores inferiores de LDH tuvo una estancia hospitalaria de 3 o menos días y todos los 6 casos de estancias hospitalarias con 10 o más días, se ubicaron en el grupo de LDH elevada. Por otra parte, el 90 % de las pacientes con valores normales de LDH no ameritaron el ingreso a terapia intensiva, mientras que el 48,3 % de los pacientes con LDH elevada si ingresaron a esta sala.

www.bdigital.ula.ve

Tabla 8

Relación entre los marcadores y la evolución de la enfermedad

Indicador bioquímico	Evolución de la enfermedad		<i>P</i>	OR (IC 95%)
	Leve	Moderada- Grave		
Dímero D ng/dL			0,357	
< 500	9 (39,1)	4 (25,0)		1,93 (0,47; 7,88)
≥ 500	14 (60,9)	12 (75,0)		
Ferritina ng/dL			0,072	
6-159	19 (82,6)	9 (56,2)		3,69 (0,86; 15,94)
> 159	4 (17,4)	7 (43,8)		
Deshidrogenasa láctica U/L			0,117	
100-190	8 (34,8)	2 (12,5)		3,73 (0,67; 20,69)
> 190	15 (65,2)	14 (87,5)		

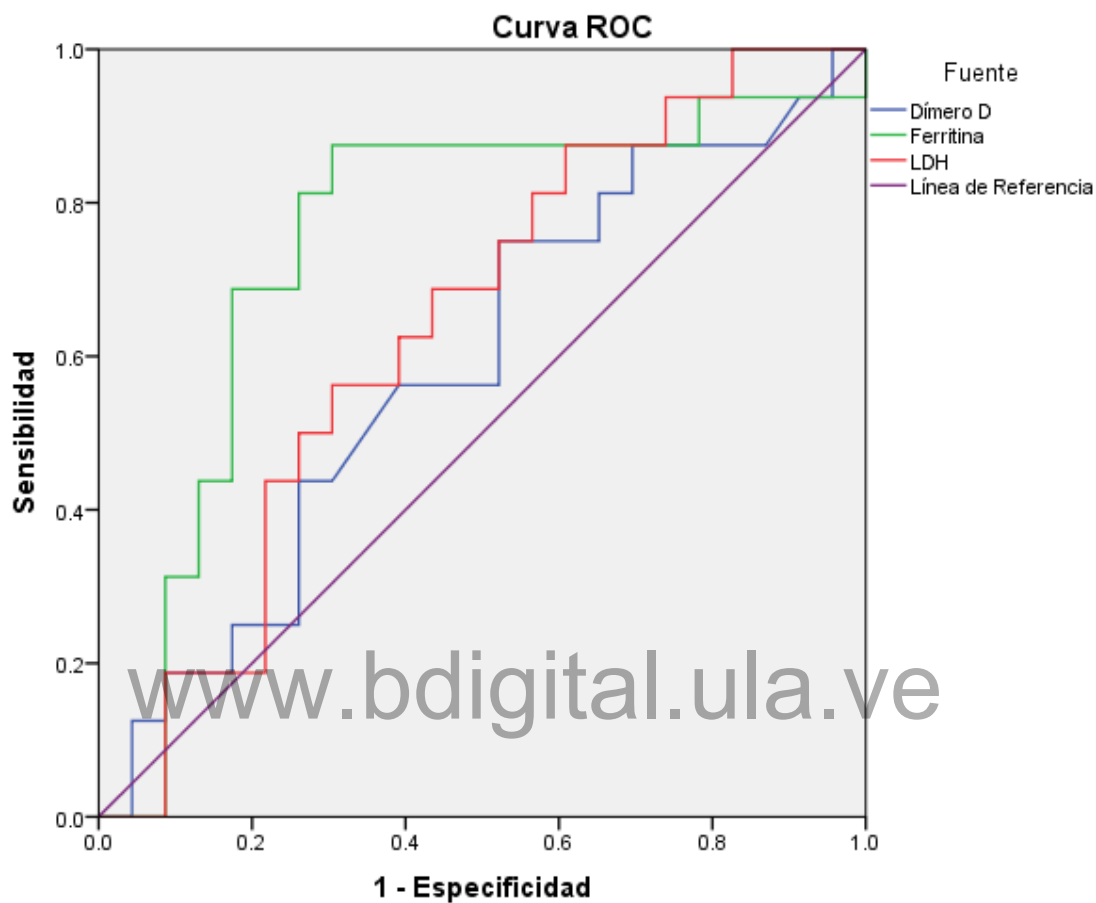
En la tabla 8, se muestra la comparación de los marcadores bioquímicos seleccionados con la evolución de la enfermedad. A pesar que se encontró una mayor frecuencia de enfermedad moderada a grave en los pacientes con valores más elevados para estos marcadores, la asociación no resultó ser estadísticamente significativa. Esta diferencia fue cuantificada en 14,1 %, 26,4 % y 22,3 % más frecuencia de enfermedad moderada-grave para los grupos con un dímero D, ferritina y LDH elevados, respectivamente.

Se calcularon los Odds Ratio (OR) para el diagnóstico de enfermedad moderada-grave para cada indicador, debido a la relevancia clínica que revisten. En el caso del dímero D se tiene un OR = 1,93; lo cual indica que la probabilidad que una paciente presente enfermedad moderada o grave es 93 % mayor para aquellos con un dímero D elevado en relación con los que tienen valores inferiores de dímero D. Para la ferritina y la LDH, los OR son similares, con valores de 3,69 y 3,73, respectivamente, interpretándose que el riesgo de que una paciente presente enfermedad moderada o grave es casi 4 veces mayor para aquellas pacientes con ferritina o LDH elevada en relación con los que tienen valores normales de estos marcadores. Sin embargo, se debe considerar que estos valores deben ser interpretados con cautela, ya que no son concluyentes ni significativos a nivel estadístico.

A continuación, se realizó una curva ROC, para los marcadores bioquímicos en contraste con la evolución de la enfermedad (gráfica 1), en un intento por establecer los puntos de corte más precisos para el dímero D, ferritina y LDH, que logran discriminar la evolución moderada-grave de la enfermedad.

Como se puede observar en la gráfica 1, el indicador con el mejor comportamiento fue la ferritina sérica, con un área bajo la curva (ABC) = 0,750, que resultó moderada y además significativa ( $p = 0,009$ ). Mientras que los otros marcadores, dímero D y LDH, no

resultaron ser significativos ( $p > 0,05$ ), con áreas bajo la curva bajas. En el caso del dímero D, el ABC = 0,588; y para la LDH, el ABC = 0,639.



Gráfica 1

Curva ROC de los indicadores bioquímicos para la predicción de la evolución moderada-grave de la enfermedad

Tomando en consideración, el análisis de la curva ROC, se analizaron los valores de especificidad y sensibilidad para los distintos valores de ferritina, encontrándose que al establecer un corte en el valor de 92 ng/dL se obtenía una relación adecuada entre sensibilidad y especificidad, es por ello se reagrupó a los valores de ferritina en una nueva

clasificación de 2 categorías: menor de 92 ng/dL y 92 ng/dL o más. Con estas variables reagrupadas en dos categorías, se procedió a comparar los índices de rendimiento diagnóstico en comparación con los otros indicadores.

Tabla 9

Índices de rendimiento diagnóstico (eficacia) para la predicción de una evolución moderada o grave

Rendimiento	Evolución moderada-grave de la enfermedad			
	Dímero D % (IC 95 %)	Ferritina % (IC 95 %)	Ferritina Reagrupado % (IC 95 %)	LDH % (IC 95 %)
Sensibilidad	75,0 (47,6-92,73)	43,8 (19,8-70,1)	81,3 (54,4-96,0)	87,5 (61,7-98,5)
Especificidad	39,1 (19,7-61,5)	82,6 (61,2-95,1)	73,9 (51,6-89,8)	34,8 (16,4-57,3)
VPP	46,2 (35,7-56,9)	63,6 (38,0-83,3)	68,4 (51,2-81,8)	48,3 (39,7-57,0)
VPN	69,2 (45,5-85,8)	67,9 (56,9-77,2)	85,0 (66,5-94,2)	80,0 (49,4-94,3)

Finalmente, se calcularon los índices de rendimiento diagnóstico para los marcadores evaluados (tabla 9). Se encontró que, para esta muestra, la sensibilidad o probabilidad de que el valor del marcador se encuentre elevado cuando el paciente presenta la enfermedad con evolución moderada o grave fue mayor para la LDH (87,5 %), seguido de la ferritina reagrupada (81,3 %) y siendo muy baja para la ferritina con los puntos de corte tradicionales (43,8 %). Por otra parte, la probabilidad de que el marcador se encuentre bajo cuando el paciente no presenta la lesión (especificidad), fue considerablemente mayor en la ferritina tradicional con 82,6 %, seguida de la ferritina reagrupada con 73,9 %.

Por otro lado, se calcularon los valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN). Se denota que la probabilidad de enfermedad moderada-grave en los pacientes cuando tienen un valor del marcador elevado o VPP fue mayor en el grupo con ferritina reagrupada con 68,4 %, seguido de la ferritina tradicional con 63,6 %. Mientras que el VPN o la probabilidad de no gravedad cuando el valor de los marcadores no es elevado fue mayor en la ferritina reagrupada 85 %, seguido de la LDH.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## CAPÍTULO V

### DISCUSIÓN

Esta investigación se realizó con la finalidad de establecer la relación entre el desarrollo de complicaciones en la gestante con COVID-19 y los cambios en las concentraciones del dímero D, ferritina y deshidrogenasa láctica. Anteriormente no estaba claro si el embarazo en sí era un factor de riesgo de enfermedad grave por COVID-19, pero ahora existe una creciente evidencia de que las embarazadas pueden tener un mayor riesgo de enfermarse gravemente por la infección por COVID-19, en comparación con las mujeres no embarazadas (17).

La prevalencia de COVID-19 durante el embarazo, en el Hospital Central de San Cristóbal entre agosto de 2021 y febrero de 2022, según los datos encontrados en este estudio, fue de 1,75 %. Se seleccionaron 39 pacientes que llenaron los criterios de inclusión. En una investigación realizada en dicho centro de salud en el periodo agosto 2020 - julio 2021 se evidenció que la frecuencia de COVID-19 fue de 0,5 % es decir de 1 caso por cada 200 gestantes; la tasa de pacientes graves representó el 30 %, con un 20 % de mortalidad (12). Cabe destacar que hubo un aumento de la frecuencia del 1,25 % en comparación con el estudio anterior, lo cual pudo deberse a la aparición de la nueva variante ómicron que se informó por primera vez en el Reino Unido, en noviembre de 2021, que se asocia con un menor riesgo de hospitalización y un aumento de la transmisibilidad, lo cual no excluye la posibilidad de un mayor número de ingresos hospitalarios en gestantes, con respecto a oleadas anteriores de la pandemia (2).

Al evaluar las características clínicas de las pacientes diagnosticadas con COVID-19, se observó que la cantidad de pacientes que se complicaron fue del 41 %, la complicación

más frecuente fue el síndrome de distrés respiratorio (30,8 %). En contraparte, los trastornos de ansiedad, la coagulación intravascular diseminada, la fibrosis pulmonar, hipertensión gestacional, entre otras, fueron las menos frecuentes y, agrupadas, representaron el 17,9 % de los casos. El impacto del brote del síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en el embarazo sigue siendo una gran preocupación para la comunidad obstétrica. Las adaptaciones fisiológicas inmunitarias y respiratorias al embarazo plantean un riesgo significativo de infecciones respiratorias graves (32). Debe tenerse en cuenta que las pacientes con infección por COVID-19 pueden presentar un rápido deterioro clínico (11). El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) está representado por insuficiencia respiratoria hipoxémica con infiltrados pulmonares bilaterales. Casi el 5 % de las pacientes con COVID-19 desarrollan una forma grave del trastorno que requiere tratamiento en una unidad de cuidados intensivos (UCI), esto se debe a que el embarazo aumenta la gravedad de las infecciones del tracto respiratorio, debido a las adaptaciones fisiológicas del embarazo, como la elevación del diafragma que provoca una restricción en la expansión pulmonar, mayor demanda de oxígeno e inflamación de las vías respiratorias relacionada con la progesterona. La intolerancia a la hipoxemia predispone a las mujeres a complicaciones asociadas con infecciones respiratorias, lo que lleva a la mortalidad y morbilidad materna y fetal (33).

En relación con la evolución clínica de la enfermedad, la mayoría de las pacientes (84,6 %) ameritó 9 o menos días de hospitalización. De hecho, el 20,5 % fue manejada en forma ambulatoria. De todas las pacientes en estudio, el 38,5 % ameritó ingresar a terapia intensiva (UCI), con una estancia de 6 días o menos (66,7 %), en la mayoría de los casos. El uso de apoyo ventilatorio fue necesario en el 20,5 % de las pacientes durante 3 o menos

días (62,5 %). Por último, a pesar de que las condiciones de egreso fueron satisfactorias para la mayoría de las pacientes (82,1 %), fallecieron 5 gestantes, lo que representó una mortalidad materna de 12,8 %. Las embarazadas parecen tener un mayor riesgo de enfermedad grave durante el embarazo, con mayor riesgo de ingreso en una UCI, mayor necesidad de ventilación mecánica, necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea, y probablemente mayor riesgo de muerte (34). Lira-Lucio *et al.* (35), en México, en 2020, registraron 84 embarazadas con infección por SARS-CoV-2 y las compararon con 2836 con infección por SARS-CoV-2 en edad reproductiva, no gestantes. El 33 % de las embarazadas requirió hospitalización vs 17 % de las no embarazadas; fue mayor la necesidad de intubación (2,4 % vs 0,08 %), el ingreso a la unidad de cuidados intensivos (3,6 % vs 1,3 %) y la letalidad en las embarazadas (7,14 % vs 0,7 %). Estas tuvieron mayor probabilidad de llegar a la forma grave de la infección (7 %) vs las no embarazadas en edad reproductiva (2,8 %). Las comorbilidades asociadas con mayor gravedad fueron diabetes (50 %) y tabaquismo (33 %). Así mismo, en India, Asalkar *et al.* (17), estimaron la prevalencia de la mortalidad materna y el curso clínico de las muertes maternas en la neumonía por COVID-19, mediante un estudio transversal, que evaluó 871 casos de COVID-19 diagnosticados durante el embarazo, con nueve pacientes fallecidas por neumonía COVID-19. No hubo una causa obstétrica obvia de mortalidad en estos casos. La prevalencia de mortalidad materna fue de 1,03 %. Los casos con mortalidad materna ocurrieron principalmente en el tercer trimestre (5 de 9 casos) y se presentaron con enfermedad de moderada a grave.

En esta serie, la mortalidad materna fue 12,8 %. Una tasa muy elevada, toda vez que se sabe que ninguna mujer debería morir por causas relacionadas al embarazo, parto y

puerperio, sin embargo, se observa una reducción en la frecuencia de muertes maternas por COVID-19 con relación a la evaluación de Castro *et al.* (12) quienes obtuvieron un 20 %, sin embargo es bastante más alta que la reportada por Arslan *et al.* (16), en 2021, de 3,6 %. Es de destacar que la neumonía viral es una de las principales causas de muerte por COVID-19 en el embarazo a nivel mundial. Las alteraciones en la inmunidad mediada por células juegan un papel central en esta susceptibilidad, ya que esto permite que la gestante permanezca tolerante al feto alogénico, pero disminuye su capacidad para defenderse de patógenos intracelulares como los virus. Además, los cambios fisiológicos que ocurren en los sistemas cardiopulmonares durante el embarazo, incluido el aumento del consumo de oxígeno, la disminución del volumen pulmonar total, la elevación del diafragma debido al útero grávido y la vasodilatación que conduce a un aumento del edema de la mucosa y las secreciones en el tracto respiratorio superior, hacen que la mujer embarazada sea más intolerante a la hipoxia (1).

Con respecto a los días de hospitalización, en terapia intensiva y en apoyo ventilatorio, la mediana para los días de hospitalización fue de 4 días, encontrándose la mayoría entre 1 y 7 días de hospitalización. En el caso de la terapia intensiva, la mediana fue de 7 días con un rango de 6 a 15 días. Finalmente, el tiempo de apoyo ventilatorio fue menor, con una mediana de 2,5 días y un rango entre 1 y 7 días. Kucirka *et al.* (36) en una cohorte de 64 embarazadas con enfermedad grave o crítica de 12 hospitales en los Estados Unidos informó que las mujeres ingresaron en promedio 7 días después del inicio de los síntomas y fueron hospitalizadas durante un promedio de 6 días en el caso de enfermedad grave y 12 días en el caso de enfermedad crítica.

La COVID-19 puede ser asintomática hasta en el 75 % de gestantes, cuando aparecen

síntomas, la infección se puede clasificar según la gravedad de la sintomatología respiratoria en leve, moderada y grave. Aproximadamente, un 15 % evoluciona a formas graves (11). Los cambios fisiológicos del embarazo a nivel del aparato cardiovascular y del sistema inmune, hacen a la embarazada más susceptible de padecer infecciones graves. La infección por SARS-CoV-2 inicia cuando la proteína S se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), enzima ligada a las membranas, que se encuentra expresada en pulmones, corazón, riñones y tracto gastrointestinal, y que juega un papel importante en algunas enfermedades cardiovasculares. El virus produce una sobreexpresión de ACE2 y esto facilita la entrada y replicación del mismo a las células que los presentan, lo que explica que la entrada al hospedador depende principalmente de esta enzima, por lo tanto, los principales síntomas de esta enfermedad, pueden ser explicados por el tropismo pulmonar del virus (21). Con relación a la evolución clínica de la enfermedad en estas pacientes, se observó que la mayoría cursó con un cuadro clínico leve 59 %, mientras que el 38,5 % de las pacientes presentó criterios de gravedad con la enfermedad COVID-19, y apenas un 2,5 % tuvo una evolución moderada. En la serie de Castro *et al.* (12) en Táchira, Venezuela, incluyeron 30 pacientes que tenían diagnóstico confirmado, entre ellas, hubo 16 casos leves (53,3 %), 5 moderados (16,7 %) y 9 graves (30 %). Se observa que se mantiene la tendencia al predominio de casos leves (más de la mitad) y alrededor de una tercera parte de casos con enfermedad grave.

En vista del aumento de los casos graves por COVID-19 durante la gestación y de la alta tasas de mortalidad de los casos graves, se requiere con urgencia herramientas de estratificación de riesgo, rápidas y confiables e indicadores de pronóstico sensibles para el monitoreo oportuno de la enfermedad y las intervenciones eficientes dirigidas a la

reducción de la morbilidad y la mortalidad (6). En casos más graves pueden alterarse parámetros analíticos de inflamación (deshidrogenasa láctica (LDH) y ferritina), de hipercoagulabilidad (dímero-D) o de afectación cardíaca (troponina-I) (7), de ahí que se busque un marcador bioquímico para predecir el riesgo de complicaciones y en esta investigación se consideró la evaluación del dímero D, la ferritina y la deshidrogenasa láctica.

La mayoría de las pacientes presentaron valores elevados de dímero D ( $n = 26$ ; 66,7 %) y no se observó una asociación entre las complicaciones por COVID-19 y los valores de este marcador ( $p = 0,495$ ). Los valores del dímero D, a pesar de estar muy por encima del límite superior de referencia, no se asociaron con ninguno de los parámetros utilizados para describir la evolución de las pacientes. Aljohani *et al.* (18), en 2021, evaluaron los factores pronósticos para predecir gravedad y mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19. Demostraron que la linfopenia, el tiempo de tromboplastina (PTT) prolongado, el índice internacional normalizado (INR) alto, el dímero D alto y la creatinina kinasa (CK) alta son predictores pronósticos valiosos de la gravedad de la enfermedad en etapas tempranas, sin embargo, se debe reconocer que el embarazo se caracteriza por un aumento fisiológico de los valores de dímero D (26), los cuales se duplican aproximadamente durante la mitad del embarazo (28). Los valores normales de dímero D informados según el trimestre son de 200 ng/mL a 900 ng/mL en el primer trimestre, de 200 ng/mL a 1600 ng/mL en el segundo trimestre y de 400 ng/mL a 500 ng/mL en el tercer trimestre (28). En esta serie, la edad gestacional media  $30,1 \pm 7,6$  semanas (tercer trimestre) y se consideró como alto una concentración de dímero D mayor a 500 ng/mL. Se asume que el mecanismo por el cual la infección por COVID-19 causa disfunción multiorgánica implica

la liberación de citocinas inflamatorias que desencadenan el desarrollo de factores tisulares y activan la trombina. El aumento de trombina y dímero D ( $> 1 \mu\text{g} / \text{ml}$ ) está relacionado con un mayor riesgo de muerte (29).

Hubo 11 pacientes (28,2 %) que presentaron valores de ferritina mayores a 159 ng/dL; aunque hubo una diferencia de 31,5 % más pacientes complicadas cuando el valor de ferritina era elevado en comparación a cuando se encontraba en 159 ng/dL o menos, la diferencia no resultó ser estadísticamente significativa ( $p = 0,072$ ). Hubo tres pacientes con hipokalemia (27,3 % de las pacientes con ferritina  $> 159 \text{ ng/dL}$ ) y todas tenían ferritina elevada ( $p = 0,004$ ). Hubo mayor necesidad de ingreso a terapia entre las que tuvieron ferritina elevada (el 28,6 % vs. 63,6 %;  $p = 0,043$ ). Entre las pacientes con ferritina normal, aunque hubo una muerte materna, la mayoría de las pacientes (92,9 %) egresaron de forma satisfactoria, mientras que entre las que tenían ferritina elevada, solo la mitad egresó en condiciones satisfactorias y ocurrieron 4 (36,4 %) muertes maternas ( $p = 0,014$ ). Los niveles elevados de ferritina pueden estar implicados en la tormenta de citoquinas debido a sus efectos inmunosupresores y proinflamatorios directos. Las infecciones virales aumentan los niveles de ferritina; este hallazgo puede atribuirse al hecho de que los mediadores inflamatorios inducen un aumento en los niveles de ferritina, además de la desnaturalización y necrosis de las células para romper las membranas celulares, provocando una fuga de ferritina de las células dañadas (6). Recientemente, en 2022, Kaushal *et al.* (20), concluyeron que el nivel de ferritina sérica puede servir como un biomarcador importante que puede ayudar en el manejo de COVID-19, sin embargo, en presencia de otras condiciones/enfermedades comórbidas, el nivel de ferritina sérica debe interpretarse con cautela. Bozkurt *et al.* (19), reportaron que el parámetro más predictivo

para mostrar la gravedad de la enfermedad en el momento de la presentación es el aumento de ferritina en embarazadas y los parámetros más predictivos fueron el aumento del nitrógeno ureico en sangre y la creatinina, además del aumento de ferritina en el ingreso a cuidados intensivos.

La mayoría de las pacientes presentó niveles de LDH elevadas 74,4 %. Para este indicador, se encontraron asociaciones estadísticamente significativas para los días de hospitalización ( $p = 0,018$ ) y el ingreso a terapia ( $p = 0,032$ ). La mayoría (80 %) de las pacientes con valores bajos de LDH tuvo una estancia hospitalaria corta de 3 o menos días. Mientras que todos los 6 casos de estancias hospitalarias con 10 o más días, se ubicaron en el grupo de LDH elevada. Por otra parte, el 90 % de los pacientes con valores bajos de LDH no ameritaron el ingreso a terapia intensiva, mientras que el 48,3% de los pacientes con LDH elevada si ingresaron a esta sala. Szarpak *et al.* (14), confirmaron que el nivel de LDH se puede utilizar como marcador de gravedad de COVID-19 y es un predictor de supervivencia. Otro estudio encontró niveles significativamente más altos de LDH en pacientes de UCI que en pacientes que no están en UCI (248 U/L vs 151 U/L,  $p = 0,002$ ). En esa investigación, los niveles elevados de LDH continuaron en los pacientes de la UCI después del ingreso (160 U/L frente a 218 U/L,  $p = 0,002$ ), de ahí que se consideró a la LDH como un biomarcador predictivo de enfermedad grave. (27)

Con relación a la asociación entre los marcadores y la evolución de la enfermedad, se puede decir: en el caso del dímero D, la probabilidad de que una paciente presente enfermedad moderada o grave es 93 % mayor para aquellos con un dímero D elevado que los que tienen valores normales de dímero D. Para la ferritina y la LDH, el riesgo de que una paciente presente enfermedad moderada o grave es casi 4 veces mayor para aquellas

pacientes con ferritina o LDH elevada en relación con los que tienen valores normales de estos marcadores. Sin embargo, se debe considerar que estos valores deben ser interpretados con cautela, ya que no son concluyentes ni significativos a nivel estadístico.

En un intento por establecer los puntos de corte más precisos para el dímero D, ferritina y LDH, que logran discriminar la evolución moderada-grave de la enfermedad, se elaboró la curva ROC. El indicador con el mejor comportamiento fue la ferritina sérica, con un ABC = 0,750, que resultó moderada y además significativa ( $p = 0,009$ ), mientras que los otros marcadores de dímero D y LDH no resultaron ser significativos ( $p > 0,05$ ), sin embargo, se analizaron los valores de especificidad y sensibilidad para los distintos valores de ferritina, encontrándose que al establecer un corte en el valor de 92 ng/dL se obtenía una relación adecuada entre sensibilidad y especificidad. Con este punto de corte la sensibilidad y especificidad fueron 81,3 % y 73,9 %, respectivamente, mejor que el rendimiento obtenido con el punto de corte original de 159 ng/dL. León-Fuenmayor *et al.* (37), seleccionaron 131 embarazadas en el tercer trimestre y les realizó mediciones de ferritina. Las concentraciones promedio fueron de  $31,7 \pm 14,7$  ng/dl, siendo este un estudio en población gestante venezolana, se pueden tomar los valores anteriormente descritos para clasificar las 2 categorías (menor de 92 ng/dL) y (92 ng/dL o más).

Finalmente, se calcularon los índices de rendimiento diagnóstico para los marcadores evaluados. Se encontró que, para esta muestra, la sensibilidad o probabilidad de que el valor del marcador se encuentre elevado cuando el paciente presenta la enfermedad con evolución moderada o grave fue mayor para la LDH (87,5 %), seguido de la ferritina reagrupada (81,3 %). Por otra parte, la probabilidad de que el marcador se encuentre bajo cuando el paciente no presenta la lesión (especificidad), fue considerablemente mayor en

la ferritina tradicional con 82,6 %, seguida de la ferritina reagrupada con 73,9 %. Se calcularon los valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN). Se denota que la probabilidad de enfermedad moderada-grave en los pacientes cuando tienen un valor del marcador elevado o VPP fue mayor en el grupo con ferritina reagrupada con 68,4 %, seguido de la ferritina tradicional con 63,6 %. Mientras que el VPN o la probabilidad de no gravedad cuando el valor de los marcadores no es elevado fue mayor en la ferritina reagrupada 85 %, seguido de la LDH. Dong *et al.* (15), estudiaron el valor pronóstico de LDH para la mortalidad hospitalaria en pacientes graves y críticos con COVID-19, con un valor de corte de 353,5 U/L predijo la mortalidad hospitalaria con una sensibilidad del 94,4 % y una especificidad del 89,2 %, por lo cual concluyeron que la LDH es un biomarcador de pronóstico con alta precisión para predecir la mortalidad hospitalaria en pacientes graves y críticos con COVID-19. Se debe señalar que en esta serie se establecieron puntos de corte diferentes, sensiblemente más bajos, lo que puede haber afectado el rendimiento de la prueba.

Muchos otros marcadores se han evaluado para predecir gravedad o evolución no satisfactoria de la enfermedad en gestantes. Fisher *et al.* (38), encontraron que las personas sintomáticas tenían más probabilidades de presentar niveles elevados de proteína C reactiva de alta (sensibilidad, 81 %; especificidad, 43 %); transaminasas (sensibilidad, 47 %; especificidad, 89 %), procalcitonina (sensibilidad, 87 %; especificidad 63 %) y LDH (sensibilidad, 53 %; especificidad, 90 %). Los autores concluyeron que los biomarcadores inflamatorios en embarazadas con infección por SARS-CoV-2 exhibieron una gran heterogeneidad, poca capacidad de discriminación y, por lo tanto, una utilidad clínica limitada.

## CAPÍTULO VI

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### Conclusiones

1. Se obtuvo una prevalencia de COVID-19 durante el embarazo de 1,75 % con una frecuencia de 41 %, de complicaciones y 12,8 % de muertes maternas. La enfermedad fue leve en 23 gestantes (59 %), moderada en 1 (2,5 %) y grave en 15 (38,5 %).
2. No hubo asociación entre la elevación de dímero D y el desarrollo de complicaciones.
3. La elevación de ferritina se asoció al desarrollo de hipokalemia, a la necesidad de ingreso a terapia, y a las condiciones de egreso, entre ellas, 4 de las 5 muertes maternas.
4. La deshidrogenasa láctica elevada se asoció a los días de hospitalización y el ingreso a terapia.
5. No se encontró un punto de corte adecuado para dímero D y deshidrogenasa láctica para predecir evolución moderada-grave.
6. Bajar el punto de corte de ferritina a 92 ng/dL, proporciona una sensibilidad de 81,3 % y especificidad de 73,9 % para predecir evolución moderada-grave.

#### Recomendaciones

En vista de la alta prevalencia y mortalidad de la COVID-19 durante la gestación es de gran importancia realizar protocolos de manejo, así como el despistaje e incentivar a las gestantes a la vacunación con el fin de disminuir la prevalencia del mismo.

Es necesario realizar más investigaciones de esta enfermedad ya que hay muy pocos

estudios sobre la COVID-19 durante la gestación, así como también seguir investigando cuál sería el marcador bioquímico más sensible y específico que se puede alterar durante la gestación.

Incorporar a la COVID-19 como una de las principales causas de muerte materna indirecta y perinatal.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## REFERENCIAS

1. Debrabandere ML, Farabaugh DC, Giordano C. A Review on Mode of Delivery during COVID-19 between December 2019 and April 2020. *Am J Perinatol.* 2021; 38(4):332-341. DOI: 10.1055/s-0040-1721658.
2. Royal College of Obstetrician and Gynaecologists [Internet]. London: Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy, Version 14.3; 11 de enero de 2022 [consultado 10 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.rcog.org.uk/coronavirus-pregnancy>
3. Vakili S, Savardashtaki A, Jamalnia S, Tabrizi R, Nematollahi MH, Jafarinia M, *et al.* Laboratory Findings of COVID-19 Infection are Conflicting in Different Age Groups and Pregnant Women: A Literature Review. *Arch Med Res.* 2020; 51(7):603-607. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.06.007.
4. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am J Perinatol.* 2020; 37(8):861-865. DOI: 10.1055/s-0040-1710050.
5. Rangchaikul P, Venketaraman V. SARS-CoV-2 and the Immune Response in Pregnancy with Delta Variant Considerations. *Infect Dis Rep.* 2021;13(4):993-1008. DOI: 10.3390/idr13040091.
6. Abdelhakam DA, Badr FM, Abd El Monem Teama M, Bahig Elmihi NM, El-Mohamdy MA. Serum amyloid A, ferritin and carcinoembryonic antigen as biomarkers of severity in patients with COVID-19. *Biomed Rep.* 2022; 16(2):13. DOI: 10.3892/br.2021.1496.
7. Valdés-Bangoa M, Meler E, Cobo T, Hernández S, Caballero A, García F, *et al.* Guía de actuación para el manejo de la infección por COVID-19 durante en el embarazo. *Clín Invest Ginecol Obstet.* 2020; 47(3):118-127. DOI: 10.1016/j.gine.2020.06.014
8. World Health Organization [Internet]. Ginebra: Weekly Epidemiological Update on COVID-19. Edition 78; [8 de febrero de 2022; consultado 10 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>
9. LaCourse SM, Kachikis A, Blain M, Simmons LE, Mays JA, Pattison AD, *et al.* Low Prevalence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Among Pregnant and Postpartum Patients With Universal Screening in Seattle, Washington. *Clin Infect Dis.* 2021; 72(5):869-872. DOI: 10.1093/cid/ciaa675.
10. Wang Z, Wang Z, Xiong G. Clinical characteristics and laboratory results of pregnant women with COVID-19 in Wuhan, China. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020; 150(3):312-317. DOI: 10.1002/ijgo.13265.
11. López M, Goncé A, Meler E, Hernández S, Cobo T, Guirado L, *et al.* Protocolo: coronavirus (COVID-19) y gestación [Internet]. Barcelona: Centro de Medicina Fetal y Neonatal de Barcelona y Clínic Hospital Universitario de Barcelona; [actualizado 4 de febrero de 2022; consultado 20 de julio de 2022]. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna->

obstetrica/covid19-embarazo.html

12. Castro M, Mora O, Narváez T, González-Blanco M. COVID-19 durante la gestación: resultados maternos y perinatales, *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2022; 82(1):5-20. DOI: 10.51288/00820104
13. Mudatsir M, Fajar JK, Wulandari L, Soegiarto G, Ilmawan M, Purnamasari Y, *et al*. Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *F1000 Res*. 2020; 9:1107. DOI: 10.12688/f1000research.26186.2.
14. Szarpak L, Ruetzler K, Safiejko K, Hampel M, Pruc M, Kanczuga-Koda L, *et al*. Lactate dehydrogenase level as a COVID-19 severity marker. *Am J Emerg Med*. 2021; 45:638-639. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.11.025.
15. Dong X, Sun L, Li Y. Prognostic value of lactate dehydrogenase for in-hospital mortality in severe and critically ill patients with COVID-19. *Int J Med Sci*. 2020; 17(14):2225-2231. DOI: 10.7150/ijms.47604.
16. Arslan B, Bicer IG, Sahin T, Vay M, Dilek O, Destegul E. Clinical characteristics and hematological parameters associated with disease severity in COVID-19 positive pregnant women undergoing cesarean section: A single-center experience. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022;48(2):402-410. DOI: 10.1111/jog.15108.
17. Asalkar M, Thakkarwad S, Rumani I, Sharma N. Prevalence of Maternal Mortality and Clinical Course of Maternal Deaths in COVID-19 Pneumonia-A Cross-Sectional Study. *J Obstet Gynaecol India*. 2021; 6:1-10. DOI: 10.1007/s13224-021-01545-3.
18. Aljohani FD, Khattab A, Elbadawy HM, Alhaddad A, Alahmadey Z, Alahmadi Y, *et al*. Prognostic factors for predicting severity and mortality in hospitalized COVID-19 patients. *J Clin Lab Anal*. 2022;25:e24216. DOI: 10.1002/jcla.24216.
19. Bozkurt F, Çoşkun Ö, Yeleç S, Bekçibaşı M, Asena M, Bağlı I. Comparison of the Clinical and Laboratory Findings in COVID-19 Positive Pregnants without Comorbidity. *Turk J Med Sci*. 2021. DOI: 10.3906/sag-2105-116.
20. Kaushal K, Kaur H, Sarma P, Bhattacharyya A, Sharma DJ, Prajapat M, *et al*. Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *J Crit Care*. 2022; 67:172-181. DOI: 10.1016/j.jcrc.2021.09.023.
21. Pérez J, Márquez D, Lugo C, Veroes J, Cortes R, Di Muro J, *et al*. Embarazada y Covid-19. Guía provisional. Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2020 [consultado 10 de febrero de 2022]; 80(Supl 1): S3 - S29. Disponible en: <http://www.sogvzla.org.ve/sogvzla20186/cms/svcobtenerpdfrevista.php?id=0000000098&tipo=normal&fila=3>
22. Pérez M, Hernández M, editores. *Infección por COVID-19 en Ginecología y Obstetricia*. México: Nieto editores; 2020. DOI: 10.24245/gom.v88id.4734
23. Liu W, Wang Q, Zhang Q, Chen L, Chen J, Zhang B, *et al*. Coronavirus Disease

- 2019 (COVID-19) During Pregnancy: A Case Series. Preprints [Internet] 2020 [consultado 12 de febrero de 2022], 2020020373. Disponible en: <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0373/v1>
24. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, *et al.* Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020; 395(10226):809-815. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
  25. Gutiérrez JC, Almonacid CC, Hernández EC, Mendieta H. Valor pronóstico de los marcadores bioquímicos en pacientes con COVID-19. *Nova.* 2020; 18(35):51-58. DOI: 10.22490/24629448.4186
  26. Lombardi A, Duiella S, Li Piani L, Comelli A, Ceriotti F, Oggioni M, *et al.* Inflammatory biomarkers in pregnant women with COVID-19: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2021; 11(1):13350. DOI: 10.1038/s41598-021-92885-7.
  27. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life Sci.* 2020; 254:117788. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117788.
  28. Ozer KB, Sakin O, Koyuncu K, Cimenoglu B, Demirhan R. Comparison of Laboratory and Radiological Findings of Pregnant and Non-Pregnant Women with Covid-19. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2021; 43(3):200-206. DOI: 10.1055/s-0041-1726054.
  29. Pattanashetti L, Patil S, Nyamgouda S, Bhagiratha M, Gadad P. COVID-19 and pregnant women - An overview on diagnosis, treatment approach with limitation, and clinical management. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2021; 91(3). DOI: 10.4081/monaldi.2021.1785.
  30. Erramouspe B. Determinación de ferritina sérica. *Hematología* [Internet]. 2012 [consultado 12 de febrero de 2022]; 16(2):122-123. Disponible en: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol16-n2-122-123.pdf>
  31. Asociación Médica Mundial [Internet]. Ferney-Voltaire: Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2017 [consultado 22 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
  32. Trilla C, Mora J, Crovetto F, Crispi F, Gratacos E, Llurba E; Kids Corona Pregnancy COVID-19 Group. First-Trimester SARS-CoV-2 Infection: Clinical Presentation, Inflammatory Markers, and Obstetric Outcomes. *Fetal Diagn Ther.* 2022;49(3):67-76. DOI: 10.1159/000523974.
  33. Januszewski M, Ziuzia-Januszewska L, Jakimiuk AA, Wierzba W, Gluszko A, Zytynska-Daniluk J, *et al.* Is the Course of COVID-19 Different during Pregnancy? A Retrospective Comparative Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(22):12011. DOI: 10.3390/ijerph182212011.
  34. Rasmussen SA, Jamieson DJ. COVID-19 and Pregnancy. *Infect Dis Clin North Am.* 2022 Jun;36(2):423-433. DOI: 10.1016/j.idc.2022.01.002.

35. Lira-Lucio JA, Roldán-Rodríguez E, Ochoa-Millán JG, Hernández-Escobar L, Padilla-Rivera CI, Ochoa-Gaitán G. Factores asociados a mal pronóstico en embarazadas con diagnóstico de SARS-CoV-2. *Ginecol Obstet Mex.* 2020;88(7):450-457. DOI: 10.24245/gom.v88i7.4242
36. Kucirka LM, Norton A, Sheffield JS. Severity of COVID-19 in pregnancy: A review of current evidence. *Am J Reprod Immunol.* 2020;84(5):e13332. DOI: 10.1111/aji.13332.
37. León-Fuenmayor L, Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Santos-Bolívar J, Torres-Cepeda D, Reyna-Villasmil N, *et al.* Ferritina plasmática materna en el tercer trimestre del embarazo y crecimiento fetal. *Clín Invest Ginecol Obstet.* 2018; 45(1):7-11. DOI: 10.1016/j.gine.2016.03.002
38. Fisher SA, Goldstein JA, Mithal LB, Isaia AL, Shanes ED, Otero S, *et al.* Laboratory analysis of symptomatic and asymptomatic pregnant patients with SARS-CoV-2 infection. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021 Nov;3(6):100458. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2021.100458.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## ANEXO A

### SISTEMA DE VARIABLES

Variable	Dimensión	Tipo	Indicador	Subindicador
Frecuencia de COVID-19 en el embarazo	Estadística	Cuantitativa	Pacientes con el diagnóstico en relación con las gestantes que consultan	%
Clasificación según la evolución clínica	Clínica	Cualitativa policotómica	Leve Moderada Grave	
Dímero D	Paraclínico	Cuantitativa	ng/mL	< 500
Ferritina	Paraclínico	Cuantitativa	ng/dL	6-159
Deshidrogenasa láctica	Paraclínico	Cuantitativa	U/L	100-190
Evolución de la enfermedad	Clínico y paraclínico	Cualitativa	Sin complicaciones	
		Cualitativa	Con complicaciones	Tipo de complicaciones Días de hospitalización

				Ingreso a terapia Días de terapia Apoyo ventilatorio Días de apoyo ventilatorio Condiciones de egreso Muerte
Índices de eficacia	Estadística	Cuantitativa	Sensibilidad Especificidad Valor de predicción positiva Valor de predicción negativa	%

## ANEXO B

### FICHA DE REGISTRO DE DATOS

#### IDENTIFICACIÓN

Paciente \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Número de cédula \_\_\_\_\_ Teléfono \_\_\_\_\_ Procedencia \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ FUR \_\_\_\_\_ EG \_\_\_\_\_ Gestas \_\_\_\_\_ P \_\_\_\_\_ C \_\_\_\_\_ A \_\_\_\_\_ E \_\_\_\_\_

#### DATOS DE LA ENFERMEDAD COVID-19

Manifestaciones clínicas:

Fiebre	Tos	Dificultad respiratoria	Ageusia
Anosmia	Diarrea	Cefalea	Otros
Rinorrea	Edad gestacional	Saturación de O2	Presión Arterial
Frecuencia Respiratoria	Frecuencia Cardíaca		

#### CLASIFICACION SEGÚN LA EVOLUCION CLINICA

Asintomática	Leve	Moderada	Grave
www.bdigital.ula.ve			

#### PARAMETROS DE LABORATORIO DE INGRESO

Ferritina	Dímero D	LDH	PCR-RT

#### EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Sin complicaciones  Con complicaciones

¿Cuáles? \_\_\_\_\_

Hospitalización	Ingreso a Terapia	Apoyo Ventilatorio
Días	Días	Días

Condiciones de egreso	Buenas	Con secuelas	Muerte materna

## ANEXO C

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Año	2022									
Contenido/Lapso	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre
Búsqueda de información	■	■								
Elaboración de protocolo del Trabajo Especial de Grado	■	■								
Recolección de información		■	■	■	■	■	■	■	■	
Transcripción de datos					■	■	■	■	■	
Análisis estadístico de la información									■	
Elaboración del Informe Final									■	
Presentación de los resultados del estudio									■	■