



Infección por SARS-CoV-2 en mujeres con preeclampsia severa en una unidad de cuidados intensivos. Pronóstico y correlación con la carga viral

SARS-CoV-2 infection in women with severe preeclampsia in a Intensive Care Unit. Prognostic and correlation with viral load
Infeção por SARS-CoV-2 em mulheres com pré-eclâmpsia grave em uma unidade de terapia intensiva. Prognóstico e correlação com carga viral

Ramón Lozano Zúñiga,* Manuel Ramos Núñez,* José Antonio Hernández Pacheco,* Alfredo Gutiérrez Marín,* Cecilia Helguera Repetto,* Moisés León Juárez,* Salvador Espino y Sosa*

RESUMEN

Objetivo: Comparar el pronóstico de mujeres que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional de Perinatología por preeclampsia severa e infección por SARS-CoV-2 midiendo la correlación entre la carga viral y las complicaciones maternas.

Material y métodos: Estudio de una cohorte de mujeres con preeclampsia ingresadas en una unidad de cuidados intensivos por muestreo no probabilístico por caso consecutivo de 105 mujeres en el periodo del 1 de marzo de 2020 al 15 de octubre de 2020, a quienes se determinó recuento de plaquetas, aminotransferasas, cociente proteínas/creatinina en orina casual (mg/dL), urea y creatinina, y datos demográficos en las primeras horas de ingreso.

Resultados: No hubo diferencias en el número de complicaciones maternas entre las mujeres con preeclampsia severa con COVID-19 positivo (27.5%) versus las mujeres COVID-19 negativo (23.6%), $p = 0.58$. Una prueba de COVID-19 positiva no incrementó el riesgo de complicaciones maternas OR 1.31 (IC95%, 0.495-3.47). Fue mayor el grado de proteinuria en las mujeres con prueba positiva. Se consideró neumonía asociada con COVID-19 en 27.5% de las mujeres positivas. Se observó una mejor correlación entre las variables de presión arterial y cociente AST/ALT en mujeres con neumonía y carga viral.

Conclusiones: El presente estudio muestra que en mujeres con preeclampsia severa atendidas en la unidad de cuidados intensivos no se incrementan las complicaciones maternas cuando hay infección por SARS-CoV-2.

Palabras clave: Preeclampsia severa, terapia intensiva, COVID-19, complicaciones maternas.

ABSTRACT

Objective: To compare the prognosis of women admitted to the intensive care unit of the National Institute of Perinatology for severe preeclampsia and SARS-CoV-2 infection, measuring the correlation between viral load and maternal complications.

Material and methods: Study of a cohort of women with pre-eclampsia admitted to an Intensive Care Unit, by non-probabilistic sampling per consecutive case of 105 women in the period from March 1, 2020 to October 15, 2020, for whom a count of platelets, aminotransferases, protein/creatinine ratio in casual urine (mg/dL), urea and creatinine, and demographic data in the first hours of admission.

Results: There were no differences in the number of maternal complications between COVID-19-positive women with severe preeclampsia (27.5%) versus COVID-19-negative women (23.6%), $p = 0.58$. A positive COVID-19 test did not increase the risk of maternal complications OR 1.31 (95% CI, 0.495-3.47). The degree of proteinuria was higher in women with a positive test. Pneumonia associated with COVID-19 was considered in 27.5% of positive women. There was a better correlation between the variables of blood pressure and the AST/ALT ratio in women with pneumonia and viral load.

Conclusions: The present study shows that in women with severe preeclampsia treated in the intensive care unit, maternal complications do not increase when there is SARS-CoV-2 infection.

Keywords: Severe preeclampsia, intensive care, COVID-19, maternal complications.

RESUMO

Objetivo: Comparar o prognóstico de mulheres admitidas na unidade de terapia intensiva do Instituto Nacional de Perinatologia por PE grave e infecção por SARS-CoV-2, medindo a correlação entre carga viral e complicações maternas.

Material e métodos: Estudo de uma coorte de mulheres com pré-eclâmpsia internadas na unidade de terapia intensiva, por amostragem não probabilística por caso consecutivo de 105 mulheres no período de 1º de março de 2020 a 15 de outubro de 2020, em quem foi determinada a contagem de plaquetas, aminotransferases, relação proteína/creatinina urinária casual (mg/dL), uréia e creatinina e dados demográficos nas primeiras horas de internação.

Resultados: Não houve diferença no número de complicações maternas entre mulheres COVID-19-positivas com PE grave (27.5%) e mulheres COVID-19-negativas (23.6%), $p = 0.58$. Um teste COVID-19 positivo não aumentou o risco de complicações maternas OR 1.31 (IC 95%, 0.495-3.47). O grau de proteinúria foi maior em mulheres com teste positivo. Pneumonia associada ao COVID-19 foi considerada em 27.5% das mulheres positivas. Houve melhor correlação entre as variáveis de pressão arterial e relação AST/ALT nas mulheres com pneumonia e carga viral.

Conclusões: O presente estudo mostra que em mulheres com EP grave tratadas em unidade de terapia intensiva, as complicações maternas não aumentam quando há infecção por SARS-CoV-2.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia grave, terapia intensiva, COVID-19, complicações maternas.

INTRODUCCIÓN

La pandemia causada por el síndrome respiratorio agudo severo por el coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) ha incrementado la muerte materna en México. Diversas publicaciones muestran que estas mujeres tienen mayor riesgo de aborto espontáneo, preeclampsia, cesárea y muerte perinatal.¹ La preeclampsia (PE) y eclampsia (EC) son en conjunto una de las tres principales causas de mortalidad y morbilidad maternas en México. Los hallazgos de laboratorio entre COVID-19 y PE pueden sobreponerse (transaminitis, trombocitopenia), y representan un dilema diagnóstico. La invasión trofoblástica subóptima y la inflamación sistémica se han propuesto como un mecanismo que genera PE en mujeres con infección viral.² En un estudio observacional se evidenció la aparición de un síndrome similar a la PE en seis de cada ocho pacientes embarazadas con COVID-19 que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos (UCI) por neumonía severa. Sin embargo, no se presentaron síntomas de PE entre las 34 mujeres embarazadas que tenían formas leves de COVID-19.³ El objetivo de este estudio fue comparar el pronóstico de mujeres que ingresaron en la Unidad

* Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. CDMX, México.

Recibido: 16/10/2020. Aceptado: 29/10/2020.

Citar como: Lozano ZR, Ramos NM, Hernández PJA, Gutiérrez MA, Helguera RC, León JM, et al. Infección por SARS-CoV-2 en mujeres con preeclampsia severa en una unidad de cuidados intensivos. Pronóstico y correlación con la carga viral. Med Crit. 2021;35(1):23-27. <https://dx.doi.org/10.35366/99150>

de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional de Perinatología por PE severa e infección por SARS-CoV-2 midiendo la correlación entre la carga viral y las complicaciones maternas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de una cohorte de mujeres con diagnóstico de PE severa ingresadas en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional de Perinatología de México durante el periodo del 1 de marzo de 2020 al 15 de octubre de 2020. El muestreo fue no probabilístico por caso consecutivo.

El diagnóstico de PE severa se realizó de acuerdo con los criterios publicados por el *American College of Obstetricians and Gynecologist* (ACOG 2019).⁴

Se excluyeron mujeres con cardiopatías congénitas o adquiridas, neumopatías, enfermedad cardiopulmonar o neurológicas preexistentes. En todos los casos se determinó recuento de plaquetas, aminotransferasas, cociente proteínas/creatinina en orina casual (mg/dL), urea y creatinina, y datos demográficos en las primeras horas de ingreso.

La confirmación de laboratorio para el SARS-CoV-2 se definió como un resultado positivo del ensayo de reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) en tiempo real de hisopos nasales y faríngeos.

Definimos detección como la presencia (detectabilidad) o ausencia (indetectabilidad) del virus en una muestra de hisopado nasal y faríngeo.

Definimos carga viral como la cantidad (o título) de virus en un volumen de líquido en un momento dado.

Las mujeres fueron divididas en un grupo con prueba COVID-19 positiva y otro con prueba negativa. La prue-

ba se realizó en las primeras 24 horas de la resolución del embarazo o de su ingreso a terapia intensiva.

Se consideró COVID-19 severo cuando se asoció a neumonía de acuerdo con la definición de Mendoza y colaboradores.

Las complicaciones fueron determinadas al ingreso al hospital, la resolución del embarazo o en su estancia en terapia intensiva: hemorragia postparto con necesidad de transfundir hemoderivados, EC, síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y recuento bajo de plaquetas), tromboembolismo, edema agudo pulmonar, hemorragia cerebral, lesión o falla renal, lesión o falla hepática, presión arterial no controlada y muerte materna.

Se construyeron tablas de distribución de frecuencias para las variables categóricas y se calcularon medidas de tendencia central (medias o medianas) y de dispersión (desviaciones estándar) para las variables cuantitativas. Se utilizó la prueba t de Student para variables con distribución normal. Se utilizó la prueba U Mann-Whitney para comparar variables discretas o continuas sin una distribución normal. La prueba χ^2 o prueba exacta de Fisher con base en la asociación, según correspondiera, para las variables categóricas. Todos los valores de p fueron de dos colas y se utilizó un nivel de significancia de 5%. Se calculó la razón de momios y sus respectivos intervalos de confianza (IC) de 95% como una medida de la fuerza de asociación para la carga viral y la presencia de complicaciones.

Se realizó curva de supervivencia de Kaplan-Meier para comparar el tiempo de resolución del embarazo en mujeres con COVID-19 positivo y negativo. Por medio de correlación de Spearman se determinó la asociación entre la carga viral y el número de complicaciones, presión arterial materna y el cociente proteínas/creatinina

Tabla 1: Comparación entre variables clínicas y de laboratorio de mujeres con preeclampsia severa, COVID-19 positivas y negativas.

Variable	COVID-19 positivo (n = 29)	COVID-19 negativo (n = 76)	p	Complicaciones	COVID-19 positivo (n = 29)	COVID-19 negativo (n = 76)
	Media \pm DE				n (%)	
Edad materna	28.53 \pm 7.59	29.01 \pm 7.10	0.766	Eclampsia	0 (0)	1 (0.76)
Edad gestacional	34.06 \pm 4.86	35.35 \pm 3.57	0.142	Ceguera cortical	0 (0)	1 (0.76)
Saturación de oxígeno	94.96 \pm 1.89	94.74 \pm 2.26	0.641	Inotrópicos	0 (0)	1 (0.76)
Número de plaquetas	189.1 \pm 62.13	183.6 \pm 86.9	0.761	SpO ₂ < 92%	4 (1.16)	2 (1.52)
Creatinina (mg/dL)	0.63 \pm 0.17	0.81 \pm 0.51	0.073	> 50 FiO ₂ > 1 hora	1 (0.29)	1 (0.76)
ALT	70.10 \pm 132.1	131.4 \pm 276.6	0.263	Intubación	1 (0.29)	0 (0)
AST	48.67 \pm 77.29	158.38 \pm 468.17	0.221	Transfusión	4 (1.16)	4 (3.04)
Ratio ALT/AST	0.80 \pm 0.36	0.92 \pm 0.49	0.235	< 50,000 plaquetas	0 (0)	2 (1.52)
TA sistólica	157.25 \pm 23.3	153.24 \pm 20.3	0.393	Disfunción hepática	0 (0)	5 (3.8)
TA diastólica	99.64 \pm 17.9	95.28 \pm 16.56	0.247	LRA > 150 mmol sin diálisis	4 (1.16)	6 (4.56)
Cociente proteínas/creatinina en orina	16.7 \pm 43.2	5.2 \pm 7.4	0.02	Desprendimiento placenta	1 (0.29)	2 (1.52)
				Neumonía	8 (2.32)	1 (0.76)
				Muerte	1 (0.29)	0 (0)

Sólo hubo diferencia en el grado de proteinuria.

DE = desviación estándar; ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; TA = tensión arterial; LRA = lesión renal aguda.

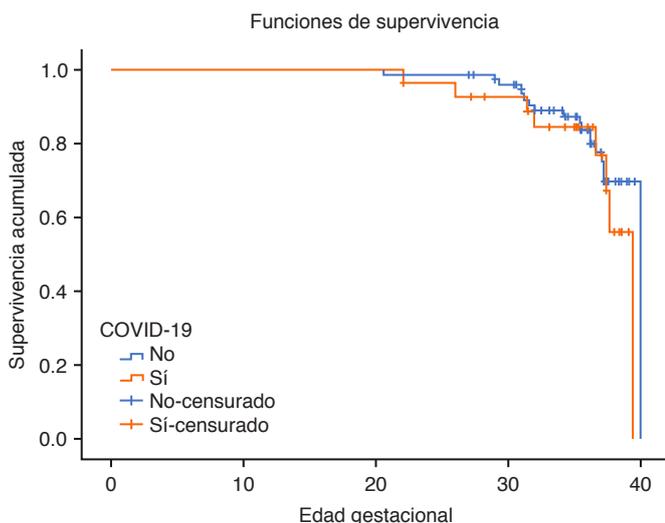


Figura 1: Curva de Kaplan-Meier del tiempo máximo de resolución del embarazo entre mujeres con preeclampsia (PE) severa e infección con SARS-CoV-2 versus mujeres con PE severa negativas a infección por SARS-CoV-2.

urinaria. Este análisis se realizó con el programa IBM SPSS Statistics versión 25[®].

RESULTADOS

Se estudió un total de 105 mujeres, 29 (27.6%) con prueba positiva y 76 (72.3%) con prueba negativa. No hubo diferencias en el número de complicaciones maternas entre las mujeres con PE severa con COVID-19 positivo (27.5%) versus las mujeres COVID-19 negativo (23.6%), $p = 0.58$. Una prueba de COVID-19 positiva no incrementó el riesgo de complicaciones maternas OR 1.31 (IC_{95%}, 0.495-3.47). Fue mayor el grado de proteinuria en las mujeres con prueba positiva y no se observaron diferencias en el resto de las pruebas de laboratorio y variables clínicas (Tabla 1).

El tiempo de seguimiento fue considerado como la edad gestacional máxima a la resolución del embarazo. El tiempo máximo de resolución del embarazo en las mujeres con prueba positiva fue hasta las 37.0 semanas (IC_{95%}, 37.2-39). El tiempo máximo de resolución del embarazo en las mujeres con prueba negativa fue 38.1 semanas (IC_{95%}, 37.2-39), no hubo diferencia ($p \geq 0.05$) (Figura 1).

No se observó correlación entre los valores de presión arterial, saturación de oxígeno y el cociente de proteínas/creatinina urinaria y la carga viral en mujeres con preeclampsia severa (Figura 2).

Se identificaron ocho casos (27.5%) de neumonía asociada con COVID-19 en las mujeres positivas, y fueron consideradas COVID-19 severo, un caso requirió ventilación mecánica y una mujer murió por complicaciones asociadas con síndrome de distrés respiratorio.

En el grupo de mujeres con PE severa y prueba negativa no hubo ninguna muerte materna y se identificó un caso (1.3%) de neumonía bacteriana.

Se observó una correlación entre las variables; cociente proteínas/creatinina urinaria ($Rho = 0.67$, $p = 0.09$), presión arterial sistólica ($Rho = 0.35$, $p = 0.43$), presión arterial diastólica ($Rho = 0.33$, $p = 0.45$) y cociente AST/ALT ($Rho = -0.53$, $p = 0.22$) en mujeres con neumonía y la carga viral; sin embargo, ésta no fue estadísticamente significativa.

DISCUSIÓN

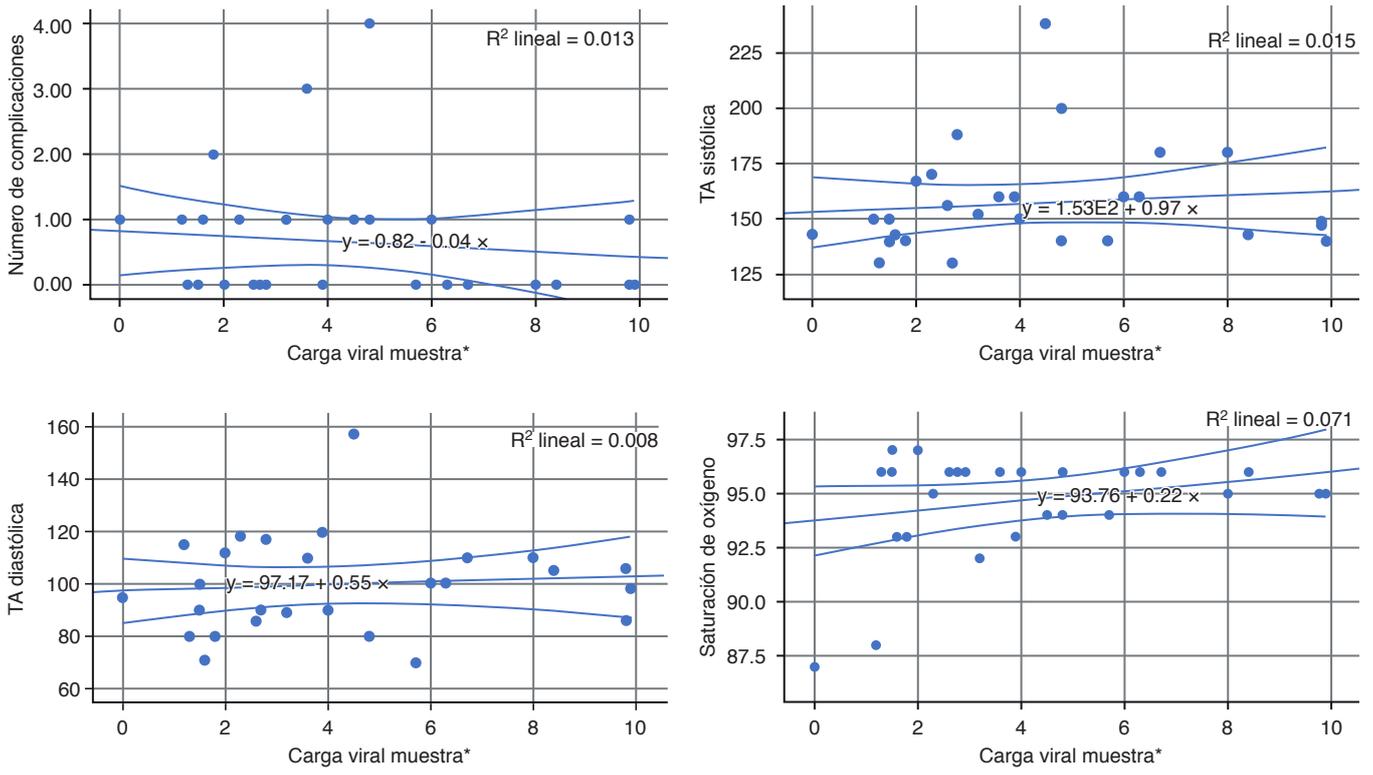
Mendoza M y colaboradores³ encontraron en su estudio que 62% de los casos de neumonía por COVID-19 desarrollaron signos y/o síntomas de PE, sólo en un caso se confirmó el diagnóstico mediante sflt-1/PLGF (tiro-sina quinasa-1 soluble similar a fms/factor de crecimiento placentario) y Doppler de arterias uterinas, sugiriendo que la infección por SARS-CoV-2 puede simular PE y síndrome de HELLP (*preeclampsia like syndrome*). Los autores señalan que este síndrome puede ocurrir en mujeres con COVID-19 grave definido por la existencia de neumonía asociada. Sin embargo, también señalan que en 34 casos de infección leve a moderada no tuvieron síntomas de PE. Nuestro estudio incluyó a ocho mujeres con neumonía por COVID-19 y PE severa (casos graves según la definición de Mendoza y colaboradores). Aunque se observó una correlación positiva entre carga viral, presión arterial y proteinuria, ésta no fue significativa. Por lo tanto, no se apreció una contribución de la carga viral y la infección por SARS-CoV-2 en la gravedad de la PE.

Asumiendo que el síndrome similar a la preeclampsia sólo se desarrolla cuando hay neumonía, se esperaría que la infección por el virus modificara el curso clínico de la PE incrementando el número de complicaciones o un aumento en la transaminasemia, o valores mayores de presión arterial, lo cual no encontramos en nuestras pacientes.

El hallazgo más relevante de nuestra serie fue que las mujeres con infección por SARS-CoV-2 mostraron mayor proteinuria que las mujeres con PE y prueba negativa, por el contrario, el promedio de la transaminasemia fue mayor en las mujeres con la prueba negativa. Si bien la carga viral no se ha asociado con la gravedad o los síntomas en la infección por SARS-CoV-2 de acuerdo con Mendez y colaboradores, los síntomas de preeclampsia podrían considerarse síntomas de COVID-19, es decir, que esperaríamos una carga viral mayor que el número de síntomas maternos; sin embargo, tampoco observamos este patrón en nuestras pacientes.⁵

La evidencia hasta la fecha sugiere que la carga viral en las muestras del tracto respiratorio alcanza un pico ante la presencia de los síntomas y disminuyen en una a tres semanas. Si el síndrome similar a la preeclampsia

Correlación número de complicaciones maternas/carga viral
Mujeres COVID-19 positivo en UCIA



Correlación proteinuria/carga viral
Mujeres COVID-19 + neumonía + preeclampsia severa

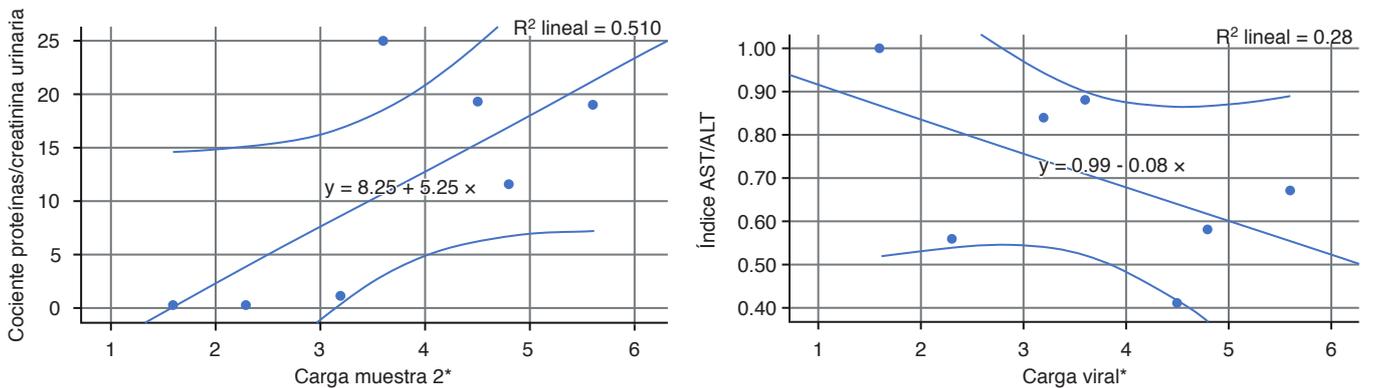


Figura 2: Correlación de Spearman entre la carga viral (copias 10²) y diversas variables clínicas en mujeres con preeclampsia severa.

*Mujeres con preeclampsia severa ingresadas a la unidad de cuidados intensivos

www.medigraphic.org.mx

ocasionado por COVID-19 en mujeres con neumonía sinergiza la fisiopatología de la PE, se esperaría mayor gravedad de la preeclampsia, situación que tampoco observamos en este subgrupo de mujeres.

CONCLUSIONES

El presente estudio muestra que en mujeres con preeclampsia severa atendidas en la unidad de cuidados

intensivos no se incrementan las complicaciones maternas cuando hay infección por SARS-CoV-2.

REFERENCIAS

1. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(2):100107.

2. Kwon JY, Romero R, Mor G. New insights into the relationship between viral infection and pregnancy complications. *Am J Reprod Immunol*. 2014;71(5):387-390.
3. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Carreras E, Suy A. Authors' reply re: pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG*. 2021;128(3):618.
4. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30575675/>
5. Walsh KA, Jordan K, Clyne B, Rohde D, Drummond L, Byrne P, et al. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *J Infect*. 2020;81(3):357-371.

Patrocinios: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Correspondencia:

Ramón Lozano Zúñiga

Topilejo Núm. 99,

Col. Lomas-Virreyes, 11000,

Alcaldía Miguel Hidalgo,

Ciudad de México.

Teléfono: 55 20 99 00

E-mail: ramonz5@hotmail.com