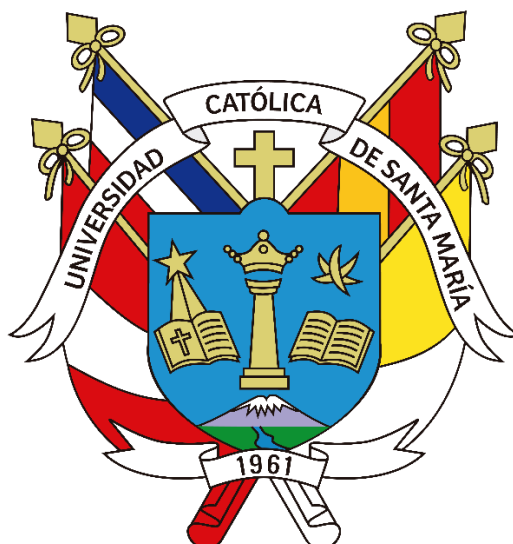


Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Segunda Especialidad en Ginecología y Obstetricia



**COVID 19 Y PREECLAMPSIA EN GESTANTES DEL SERVICIO DE GINECO-
OBSTETRICIA DEL HOSPITAL YANAHUARA - ESSALUD ENERO A
DICIEMBRE DE 2021**

Proyecto de investigación presentado por el M.C.:

Palomino Cabrera, Dany Clifton

Para optar el Título de Segunda Especialidad en:

Ginecología y Obstetricia.

Asesor:

Dr. Zúñiga Medina, Ezequiel Francisco

Arequipa - Perú

2023



DECRETO N° 039-Fac.Med.Hum-2022

INFORME DICTAMEN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

RESIDENTADO MEDICO

VISTO, el Proyecto de Investigación: "COVID 19 Y PREECLAMPSIA EN GESTANTES DEL SERVICIO DE GINECO-OBSTETRICIA DEL HOSPITAL YANAHUARA – ESSALUD. ENERO A DICIEMBRE DE 2021", presentado por el(la) Residente:

M.C. PALOMINO CABRERA DANY CLIFTON

Quien pretende optar el Título de Segunda Especialidad en GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

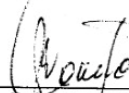
De acuerdo a Decreto No. 039 -Fac.Med.Hum-2022, se da por:

Aprobado con nota: 15

OBSERVACIONES

No hay observaciones, las levantó en su momento

Arequipa, 04 de enero del 2023



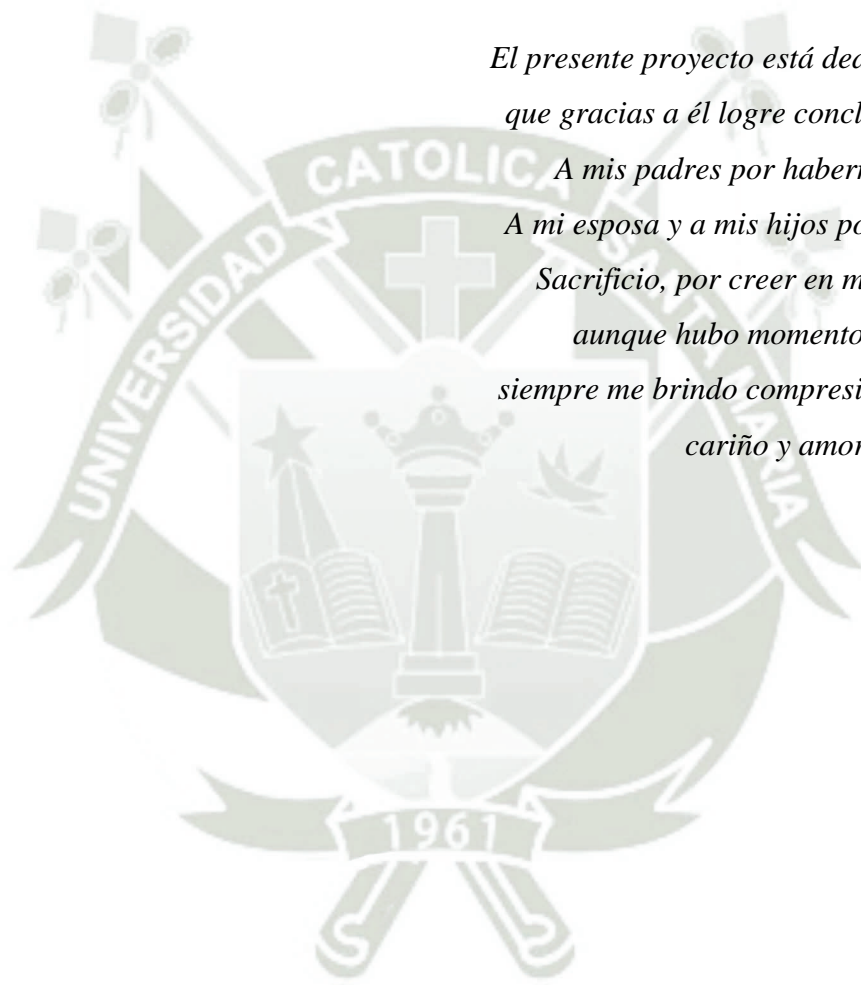
Dr. JUSTO E. TACO CORNEJO
Cec. 1585

DEDICATORIA

*El presente proyecto está dedicada a Dios ya
que gracias a él logre concluir mi carrera.*

A mis padres por haberme forjado.

*A mi esposa y a mis hijos por su esfuerzo y
Sacrificio, por creer en mi capacidad,
aunque hubo momentos difíciles
siempre me brindo comprensión, motivación,
cariño y amor.*



AGRADECIMIENTOS

Primeramente, doy gracias a Dios por darme salud y bienestar en estos tiempos tan difíciles que estamos viviendo a raíz de la pandemia.

Gracias a mi Universidad por formarme en ella y convertirme en un profesional.

A mi asesor por su orientación y compartir sus conocimientos.

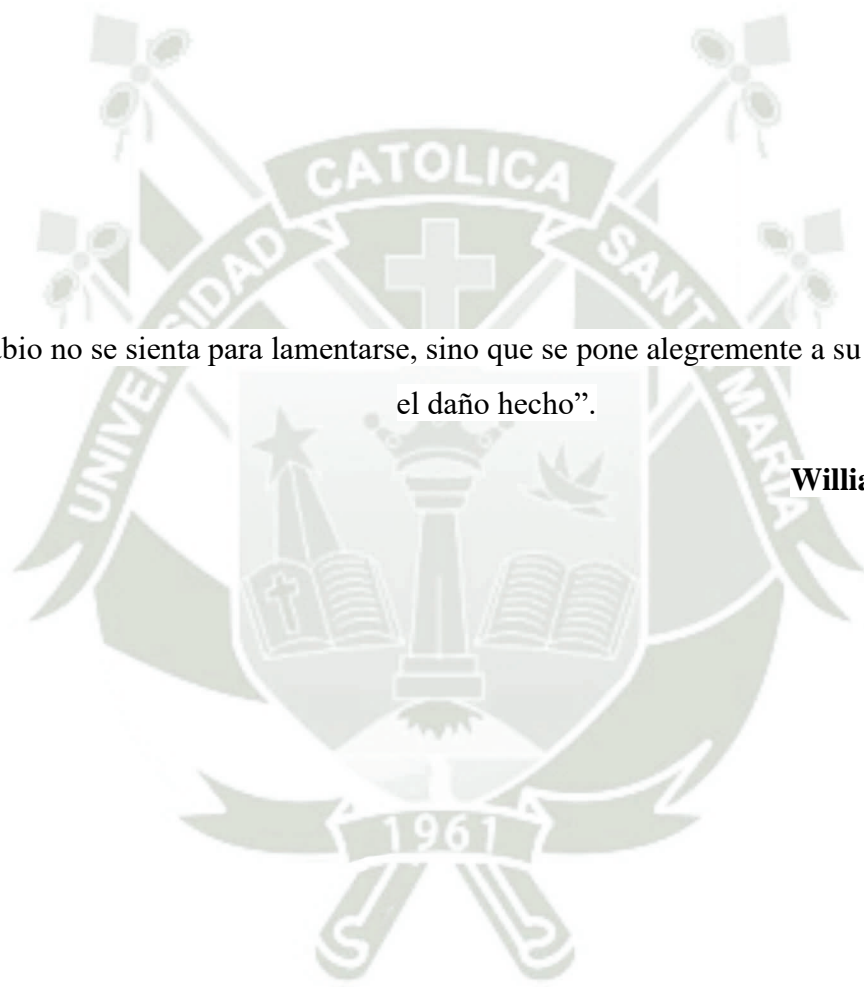
A mis dictaminadores, agradecerles los comentarios y observaciones para mejorar mi trabajo de investigación y el tiempo dedicado para discutir cada tema.

Finalmente, a mi familia que son mi motor y motivo en todo lo que hago, por su ayuda y comprensión en los momentos que más necesité.

EPÍGRAFE

“El sabio no se sienta para lamentarse, sino que se pone alegremente a su tarea de reparar el daño hecho”.

William Shakespeare



RESUMEN

El presente trabajo tiene por objetivo general: Determinar la relación del COVID-19 y las gestantes complicadas con preeclampsia en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Yanahuara – EsSalud. Enero a diciembre del 2021. Y por objetivos específicos. Describir la relación del COVID-19 con la analítica de laboratorio de gestantes complicadas con preeclampsia del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Yanahuara-EsSalud Describir la relación del COVID-19 con las complicaciones renales y hepáticas de gestantes complicadas con preeclampsia del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Yanahuara-EsSalud.

La técnica que se pretenderá usar es la ficha de recolección de datos historias clínicas, la investigación se realizará en el Servicio de Ginecología del Hospital III Yanahuara- EsSalud, Av. Zamácola s/n Yanahuara, Arequipa. hoy comunidades estudios se integrarán las gestantes con diagnóstico de COVID-19 y Preeclampsia. Para tal efecto el instrumento fue validado por el juicio de expertos, para determinar la relación entre las variables hoy se analizará mediante el estadístico chi cuadrado, con un nivel de significancia del 5%.

Se pretenderá usar tablas y gráficas que respondan a la representación de los resultados descriptivos de las variables, se usarán tablas de contingencia para poder representar la relación entre las variables.

Palabras clave: Preeclampsia en gestantes, COVID 19 en gestantes, marcadores analíticos de gravedad.

ABSTRACT

The present work has the general objective: To determine the relationship between COVID-19 and pregnant women complicated with preeclampsia in the Gynecology and Obstetrics Service of the Yanahuara Hospital - EsSalud. January to December 2021. And for specific objectives. Describe the relationship of COVID-19 with laboratory analysis of pregnant women complicated with preeclampsia at the Yanahuara-EsSalud Hospital Obstetrics and Gynecology Service Describe the relationship of COVID-19 with kidney and liver complications in pregnant women complicated with preeclampsia at the Gynecology Service and Obstetrics at the Yanahuara-EsSalud Hospital.

The technique that will be used is the data collection form of medical records, the research will be carried out in the Gynecology Service of Hospital III Yanahuara- EsSalud, Av. Zamácola s/n Yanahuara, Arequipa. Today communities studies will integrate pregnant women with a diagnosis of COVID-19 and Preeclampsia. For this purpose, the instrument was validated by expert judgment, to determine the relationship between the variables today it will be analyzed using the chi-square statistic, with a significance level of 5%.

It will be intended to use tables and graphs that respond to the representation of the descriptive results of the variables, contingency tables will be used to represent the relationship between the variables.

Keywords: Preeclampsia in pregnant women, COVID 19 in pregnant women, analytical markers of severity.

ÍNDICE

RESUMEN	vi
ABSTRACT.....	vii
I.PREÁMBULO.....	1
II.PLANTEAMIENTO TEÓRICO	2
1. Problema de investigación.....	2
1.1. Enunciado del problema	2
1.1.1. Problema Principal	2
1.2. Descripción del problema.....	2
1.2.1. Área del conocimiento.....	2
1.2.2. Operacionalización de Variables	3
1.2.3. Interrogantes básicas.....	5
1.2.4. Tipo de investigación:.....	5
1.2.5. Diseño de investigación:.....	6
1.2.6. Nivel de investigación:.....	6
2. Justificación del Problema	6
2.1. Originalidad.....	6
2.2. Científica.....	7
2.3. Humana.....	7
2.4. Social.....	7
2.5. Contemporánea.....	7
2.6. Factibilidad.....	7
2.7. Interés Personal	8
3. Marco conceptual	8
3.1. COVID 19.....	8
3.1.1. Definición:.....	8
3.1.2. Características de los Coronavirus.....	9
3.1.3. Clasificación de los Coronavirus	9
3.1.4. Clasificación taxonómica de los coronavirus.....	11
3.1.5. Estructura y composición de los coronavirus.....	11
3.1.6. Replicación viral.....	14
3.1.7. Historia natural de la enfermedad	15
3.1.8. Analítica COVID.....	17
3.1.9. Severidad del COVID 19.....	28
3.2. PREECLAMPSIA	29
3.2.1. Definición.....	29
3.2.2. Condiciones de Riesgo	30
3.2.3. Diagnóstico.....	31
3.2.4. Evolución clínica.....	32

3.2.5.	Evolución en pacientes con COVID-19.....	34
3.3.	ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS	34
3.3.1.	A nivel local	34
3.3.2.	A nivel nacional.....	35
3.3.3.	A nivel internacional	37
4.	OBJETIVO	40
4.1.	Objetivo Principal.....	40
4.2.	Objetivos Específicos	40
5.	HIPÓTESIS.....	40
III.	PLANTEAMIENTO OPERACIONAL	41
1.	Técnicas, instrumentos y materiales de verificación.....	41
1.1.	Técnicas:	41
1.2.	Instrumentos:.....	41
1.2.1.	Incluir aquí el instrumento completo	41
1.3.	Materiales:.....	42
2.	Campo de verificación.....	43
2.1.	Ubicación espacial:.....	43
2.2.	Ubicación temporal:	43
2.3.	Unidades de estudio:	43
2.4.	Población:.....	43
2.4.1.	Universo	43
2.4.2.	Muestra:.....	43
3.	Estrategia de Recolección de datos Organización	44
3.1.	Organización	44
3.1.1.	Recursos	44
3.2.	Validación de los Instrumentos	44
3.3.	Criterios para manejo de resultados	44
3.3.1.	Plan de Procesamiento.....	44
4.	CRONOGRAMA	45
	BIBLIOGRAFÍA	46
	V.ANEXOS	56
	ANEXO I: INSTRUMENTO	56
	ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO	59
	ANEXO 3 FICHAS DE VALIDACIÓN.....	60

I. PREÁMBULO

La infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, es en el momento actual una emergencia de salud pública y el 11 de marzo de 2020 fue declarada por la Organización Mundial de Salud (OMS) como una pandemia, la misma que viene afectando la salud mundial con variantes y presentaciones clínicas diferentes que se han presentado en olas epidémicas, siendo que en nuestro país recientemente hemos recibido la confirmación por declaraciones del ministro de salud con fecha 26 de junio que venimos cursando la cuarta ola (1).

Durante el embarazo es posible el contagio con el virus SAARS CoV2 en cualquier trimestre del mismo, parto o puerperio, siendo más común la transmisión ambiental hasta en un 70 % debido a las conductas de riesgo al no usar las mascarillas correctamente y en general por no cumplir adecuadamente las normas de bioseguridad. Los síntomas en las embarazadas son: pérdida del gusto y olfato, disnea, mialgias, cefalea y diarrea; la tos y la fiebre son los más comunes. Las formas graves presentan como complicaciones neumonías, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), enfermedad tromboembólica, sobreinfección respiratoria bacteriana, alteraciones cardíacas, encefalitis, sepsis, shock séptico, parto pretérmino, muerte materna y óbito fetal (2).

Son considerados marcadores analíticos de gravedad y con valor pronóstico a los análisis proinflamatorios (lactato deshidrogenasa, índice neutrófilo linfocito (INL), proteína C reactiva cuantitativa) y procoagulantes (tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de protombina, plaquetas, fibrinógeno, dímero-D). Sin embargo, se debe tener en cuenta el rápido deterioro clínico que pueden presentar las pacientes. La identificación temprana de aquellos casos con manifestaciones graves permite un traslado rápido a la unidad de cuidados intermedio o intensivo y una terapéutica óptima y oportuna. El presente estudio tiene como objetivo presentar determinar la relación del COVID-19 y la preeclampsia en gestantes del Servicio de Gineco-obstetricia del Hospital Yanahuara-EsSalud (3).

II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. Problema de investigación

1.1. Enunciado del problema

1.1.1. Problema Principal

¿Cuál es la relación del COVID-19 y las gestantes complicadas con preeclampsia del Servicio de Ginecología y obstetricia del Hospital Yanahuara – EsSalud, enero a diciembre del 2021?

1.2. Descripción del problema

Una condición de alarma en el control gestacional es la preeclampsia que se constituye como una complicación cuya severidad puede llegar a la muerte materna y del producto, en ese sentido se encuentran diversas publicaciones de la evolución de la preeclampsia en gestantes con COVID-9 siendo necesario establecer su relación en gestantes del hospital Yanahuara – EsSalud.

1.2.1. Área del conocimiento

Área general : Medicina Humana

Área específica : Clínica

Especialidad : Gineco-obstetricia

Línea : Complicaciones del embarazo

1.2.2. Operacionalización de Variables

Variable	Indicador	Subindicador	Items
COVID - 19	Criterios Clínicos (Severidad)	Leve	Si () No ()
		a. Tos	Si () No ()
		b. Malestar general.	Si () No ()
		c. Dolor de garganta.	Si () No ()
		d. Fiebre.	Si () No ()
		e. Congestión nasal	Si () No ()
		Moderado	Si () No ()
		a. Disnea o dificultad respiratoria.	Si () No ()
		b. Frecuencia respiratoria > 22 respiraciones por minuto.	Si () No ()
		c. Saturación de oxígeno < 95%.	Si () No ()
		d. Alteración del nivel de conciencia (desorientación, confusión).	Si () No ()
		e. Hipotensión arterial o shock.	Si () No ()
		f. Signos clínicos y/o radiológicos de neumonía.	Si () No ()
		g. Recuento linfocitario menor de 1000 células/pL.	Si () No ()
		Severo	Si () No ()
		a. Frecuencia respiratoria > 22 respiraciones por minuto o PaCO ₂ < 32 mmHg.	Si () No ()
		b. Alteración del nivel de conciencia.	Si () No ()
		c. Presión arterial sistólica menor a 100 mmHg o PAM < 65 mmHg.	Si () No ()
		d. PaO ₂ < 60 mmHg o PaFi < 300.	Si () No ()
		e. Signos clínicos de fatiga muscular: aleteo nasal, uso de músculos accesorios, desbalance tóraco-abdominal.	Si () No ()
		f. Lactato sérico > 2 mosm/L.	Si () No ()
			Si () No ()

	Imágenes	Radiografía de tórax	Si () No ()
		TAC tórax	Si () No ()
	Laboratorio	Prueba PCR	Positivo () Negativo ()
		Prueba Antígenos	Positivo () Negativo ()
Preeclampsia	Criterios Clínicos	Anamnesis	Si () No ()
		Presión arterial	Si ()
	Examen Físico	Presión arterial sistólica >160 mmHg y/o presión arterial diastólica >110 mmHg.	No () Si () No ()
		PAM > 126 mmHg	Si () No ()
		Cefalea global	Si () No ()
		Epigastralgia	Si () No ()
		Reflejos osteotendinosos	0 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 ()
		Escotomas	Si () No ()
		Mareos	Si () No ()
		Tinitus	Si () No ()
		Fotopsias	Si () No ()
		Fotofobia	Si () No ()
		diplopía	Si () No ()
		Oliguria	Si () No ()
		Náuseas y vómitos	Si () No ()
	Complicaciones renales y hepáticas	Hemograma completo: Recuento plaquetario menor a 100.000/mm ³	Si () No ()
		Transaminasas TGO (Aspartato amino	Si () No ()

		transferasa) TGO mayor a 70 U/I	
		Deterioro de Función Renal Creatinina mayor de 1.1 mg/dl o el doble en caso de ausencia de patología renal.	Si () No ()
		Proteinuria Igual o mayor de 300 mg en orina de 24 horas o una relación proteína / creatinina mayor igual a 0.30	Si () No ()
		Bilirrubina Mayor a 1.2 mg/dl. a expensas de la indirecta	Si () No ()
	Otros exámenes auxiliares	Radiografía de tórax en sospecha de Edema pulmonar	Si () No ()

Fuente: Elaboración propia.

1.2.3. Interrogantes básicas

- A. ¿Cuál es la relación del COVID-19 con los criterios clínicos de gestantes complicadas con preeclampsia del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Yanahuara-EsSalud?
- B. ¿Cuál es la relación del COVID-19 con la analítica de laboratorio de gestantes complicadas con preeclampsia del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Yanahuara-EsSalud?
- C. ¿Cuál es la relación del COVID-19 con las complicaciones renales y hepáticas de gestantes complicadas con preeclampsia del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Yanahuara-EsSalud?

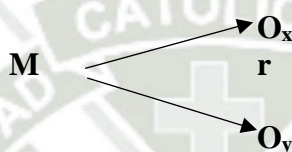
1.2.4. Tipo de investigación:

El tipo de investigación por la obtención de datos es retrospectiva pues la información a utilizar se encuentra registrada en la historia clínica de las pacientes durante el año 2021 ; asimismo por la manipulación de las variables es observacional ya que estas no se manipulan y se registra su comportamiento observado Hernández, 2018; por el interés de la investigación es pura debido a que busca ampliar la información sobre el COVID-19 y la preclamsia en gestantes; y por el número de mediciones es longitudinal debido a que se aplicará

el instrumento repetidamente durante la evolución del embarazo entre las 20^a 36 semanas de gestación (4).

1.2.5. Diseño de investigación:

Corresponde al diseño No experimental – observacional, según Baptista, Fernández, Hernández, estos diseños describen las relaciones existentes entre dos o más variables en un momento determinado. La investigación no experimental es la que se realiza sin manipular deliberadamente variables; lo que se hace en este tipo de investigación es observar fenómenos tal y como se dan en su contexto natural, para después analizarlos (4).



Donde:

M = Muestra.

O_x = VI

O_y = VD

r = Relación entre ambas variables

1.2.6. Nivel de investigación:

El nivel de investigación es el grado de profundidad con que se aborda un fenómeno o un evento de estudio y siendo que la presente investigación tiene como propósito medir el grado de relación que existe entre las variables COVID-19 y Preclamsia, cuantificándolas y luego analizando su vinculación, entonces la presente investigación es de nivel correlacional (4).

2. Justificación del Problema

2.1. Originalidad

La presente investigación nace de la observación clínica de gestantes con preclamsia y sus antecedentes de COVID-19, las mismas que presentan ciertas particularidades que motivan la presentación del proyecto de investigación que propongo.

2.2. Científica

Esta investigación se justifica por el aporte de información relevante sobre el comportamiento y la evolución de la Preclamsia en pacientes con COVID-19, para ser incorporado en la literatura académica como información útil para el manejo y control de gestantes de riesgo en casos de COVID-19.

2.3. Humana

Como toda investigación sobre la salud humana, tiene un elevado componente humanístico al buscar mejorar el entendimiento de la asociación del COVID – 19 y la Preclamsia para un mejor tratamiento de las gestantes, logrando su bienestar y como consecuencia un recién nacido sano.

2.4. Social

La investigación se justifica socialmente porque aporta nueva información sobre la evolución de las gestantes de riesgo con COVID-19, que redundara en decisiones clínicas que beneficien a los pacientes con estas patologías y de ese modo lograr una sociedad más saludable.

2.5. Contemporánea

La presente investigación aborda dos variables sumamente vigentes en la práctica clínica contemporánea, pues la preclamsia es la causa de hasta el 7% de la mortalidad de recién nacidos, y asimismo según (Pacheco) la preeclamsia es la tercera causa de muerte fetal. Del mismo modo el COVID – 19 es una enfermedad que por su distribución mundial se convirtió en una pandemia que nos afecta de forma sostenida los últimos 2 años.

2.6. Factibilidad

Este proyecto es factible, pues se cuenta con el apoyo del personal del servicio de gineco-obstetricia así como del área de epidemiología, que nos permitirá facilidades para recolectar los datos necesarios en el Hospital III – Yanahuara de ESSALUD en la ciudad de Arequipa, por lo cual se gestionará todos los permisos respectivos para tener la facilidad de acceder a las historias clínicas y obtener los datos que se necesitaran en este estudio, y guardar la información en una base de datos para su evaluación respectiva

2.7. Interés Personal

Para el personal de salud, toda gestante es considerada de alto riesgo obstétrico,

Es importante educar a la población gestante para que asista a sus controles prenatales, cumplir los protocolos de bioseguridad, toda gestante debe reconocer sus síntomas y signos de alarma ya que ello permitirá acudir en forma oportuna a centro de salud evitando complicaciones.

La importancia del trabajo es evitar las complicaciones y mortalidad materno fetal

La pandemia mundial del último tiempo ha traído millones de casos y muertes en general y en particular en el binomio madre – niño la preeclamsia se encuentra dentro de las principales causas de muerte materno fetal.

La identificación de ambas entidades en un mismo caso e independientemente permitirá hacer un diagnóstico adecuado y manejo correspondiente, evitando complicaciones graves.

3. Marco conceptual

3.1. COVID 19

3.1.1. Definición:

La COVID-19 es la enfermedad causada por el nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2. La OMS tuvo noticia por primera vez de la existencia de este nuevo virus el 31 de diciembre de 2019, al ser informada de un grupo de casos de «neumonía vírica» que se habían declarado en Wuhan (República Popular China). Los coronavirus son virus RNA grandes con envoltura. Los coronavirus humanos son causantes de catarro y se les han atribuido gastroenteritis en los lactantes. Actualmente existen tres especies (viriones) de importancia clínica (1).

El MERS- COV (Coronavirus causante del síndrome Respiratorio de Oriente Medio) y el SARS- COV (responsable del Síndrome Respiratorio Agudo y Severo). Investigaciones detalladas concluyeron que el SARS- COV se transmitió por primera vez a humanos desde civetas -Una especie de gato oriunda del sudeste asiático- y el MERS- COV desde dromedarios. El reciente coronavirus identificado a finales del 2019 y causante del “brote de Wuhan” donde médicos secuenciaron por primera vez la información genómica del virus

(el ARN viral) y que ha tenido como consecuencia una pandemia mundial, importantes pérdidas (5).

De forma general, una vez que los coronavirus han infectado a humanos, se acepta que la infección puede transmitirse de persona a persona, normalmente tras contacto cercano con un paciente infectado, por ejemplo, en espacios cerrados como centros de salud o lugares de trabajo (6).

3.1.2. Características de los Coronavirus

Los coronavirus pertenecen a la familia Coronaviridae. El primer coronavirus identificado fue el virus de la bronquitis infecciosa de los pollos, en 1937 y luego el virus de la hepatitis de murinos, en 1949. En la década de los años 60 se describieron los primeros coronavirus humanos. Los coronavirus son partículas virales esféricas cuyo tamaño se encuentra entre 100 a 180 nm; con ARN y envoltura lipídica, contienen un genoma no segmentado RNA de cadena sencilla de sentido positivo (27 a 32 kb), es el genoma de mayor Tamaño entre los virus RNA. El RNA genómico aislado es infectante. La nucleocápside helicoidal tiene de 9 a 11 nm de diámetro. Tienen proyecciones o prolongaciones en forma de raqueta o clava, lo cual son elementos muy útiles para poder identificarlos, ya que a la microscopía electrónica le dan aspecto de corona solar, de donde toman el nombre de coronavirus. Tienen antígenos de glicoproteínas superficiales y de nucleoproteínas en forma interna (6).

3.1.3. Clasificación de los Coronavirus

Las características empleadas para clasificar Coronaviridae se incluyen la morfología de la partícula, la estrategia peculiar de reproducción del RNA, La organización del genoma y la homología de la secuencia de nucleótidos. Los coronavirus causan principalmente infecciones del tracto respiratorio y algunos géneros pueden causar hemaglutinación. Los coronavirus pertenecen al orden de los Nidovirales, a la familia Coronaviridae y se clasifican según sus características genéticas preponderantes, que se localizan dentro de la poliproteína replicasa ORF1ab (pp1ab). Las características más distintivas de los coronavirus son (7).

3.1.3.1. Virión

Esféricos de 100 a 180 nm de diámetro nucleocápside helicoidal (7).

3.1.3.2. Genoma

RNA de cadena sencilla, lineal, no segmentado y en sentido positivo con cola poliadenilo, infectante. El tamaño del genoma de alrededor de 30 000 pares de bases, los coronavirus son los virus de ácido ribonucleico con los genomas más grandes. Esta capacidad de codificación expansiva parece proporcionar y necesitar una gran cantidad de estrategias de expresión génica (7).

3.1.3.3. Proteínas

Dos glucoproteínas y una fosfoproteína, algunos virus contienen una tercera glucoproteína (hemaglutinina esterasa) (8).

3.1.3.4. Envoltura

Contiene espigas grandes ampliamente distribuidas, en forma de raqueta o clava (8).

3.1.3.5. Replicación

En el citoplasma las partículas maduran por gemación en el retículo endoplásmico y aparato de Golgi (8).

Varias actividades enzimáticas únicas o inusuales codificadas dentro de la gran poliproteína replicasa-transcriptasa. Expresión de genes downstream por síntesis de ácido ribonucleico mensajero sub-genómico anidado en 3', confiriéndole un gran parecido al ácido ribonucleico mensajero del hospedador. El nombre del orden de los Nidovirales se deriva de estos ácidos ribonucleicos mensajeros 3' anidados. Las principales diferencias dentro de las familias de nidovirus están en el número, tipo y tamaño de las proteínas estructurales. Debido a que los virus tienden a mutar con bastante facilidad, se ha establecido que las cepas aisladas de distintas fuentes deben presentar más del 90% de homología (a nivel de aminoácidos) dentro de los dominios conservados de la replicasa para considerarse que son la misma especie. A partir de estos criterios, los coronavirus de acuerdo al grupo de Estudio de Coronavirus del Comité Internacional de Taxonomía de Virus, se clasifican en cuatro géneros, divididos por agrupamientos filogenéticos,

alfacoronavirus (α coronavirus), betacoronavirus (β coronavirus), gammacoronavirus (γ coronavirus) y deltacoronavirus (δ coronavirus). Dentro del género β coronavirus hay cuatro linajes, estos son los linajes A, B, C y D (7).

3.1.4. Clasificación taxonómica de los coronavirus

Hay tres razones principales para la gran diversidad de coronavirus. En primer lugar, sus genomas son muy plásticos porque la diversidad baja de sus ácidos ribonucleicos polimerasas dependientes de ácido ribonucleico conduce a tasas altas de mutación de uno por 1000 a 10 000 nucleótidos replicados. En segundo lugar, los coronavirus tienen tasas altas de recombinación de ácido ribonucleico homólogo debido a su mecanismo único de cambio aleatorio de plantilla durante la replicación de ácido ribonucleico. En tercer lugar, los coronavirus tienen una capacidad mayor para incorporar nuevos genes respecto a otros virus de ácido ribonucleico, debido a sus genomas relativamente grandes (aproximadamente de 26 a 32 kilobases). Estos tres factores permiten generar diversas cepas y genotipos dentro de una sola especie de coronavirus. Además, las nuevas variantes o especies pueden ocasionar brotes zoonóticos (7).

3.1.5. Estructura y composición de los coronavirus

3.1.5.1. Proteínas

3.1.5.1.1. Glicoproteína en espiga (S) (150 a 220 kDa)

Es una glicoproteína transmembrana con tres dominios: el dominio largo extremo (con dos subdominios), la secuencia transmembrana y el pequeño dominio interno. El dominio externo (N- terminal) se pliega para adoptar una forma globular y formar las estructuras de espigas en las micrografías electrónicas. Esta región da al virus sus propiedades antigénicas y contiene el sitio de unión para el receptor de superficie celular. La parte interna del dominio externo está probablemente enrollada como una espiral y contiene tinciones en series de siete. Hay una molécula acil-grasa que ayuda a estabilizar la proteína en la bicapa lipídica. La parte interna del dominio externo forma una estructura con forma de talo que se asocia con proteínas para formar un trímero. En algunos coronavirus, el dominio externo es clivado pero las dos partes de la glicoproteína permanecen

unida mediante interacciones iónicas (de un modo similar a los gp 120 y gp 41 del VIH). La parte interna de la proteína S, la cual puede expresarse con una unión a la célula huésped es responsable de la fusión de las membranas. La proteína S tiene una región similar a los receptores Fc-gamma de las inmunoglobulinas permitiendo que el virus se cubra con estas proteínas protegiéndose de ataques inmunes (similar a los herpes virus). La proteína S puede unirse al ácido siálico (ácido 9-O-acetilneurámico) en la superficie de la célula huésped lo que proporciona al virus capacidad de hemoaglutinación (9).

3.1.5.1.2. Proteína HE (65 kDa)

Pocos coronavirus, como el coronavirus humano OC43, tienen una proteína hemaglutinina-esterasa. También forma espigas (más cortas que las espigas S) en la superficie del virus. Es un dinero y no parece ser esencial para la replicación en aquellos tipos que la poseen. Esta proteína también une ácido siálico. La actividad esterasa de la proteína HE puede separar el ácido siálico de la cadena sacarosa, lo cual puede ayudar al virus a escapar de la célula en la que se replicó. Produce hemaglutinación y muestra actividad de acetil-esterasa (9).

3.1.5.1.3. Proteína M (membrana) (de 20 a 35 kDa)

Es otra glicoproteína que atraviesa la membrana, pero gran parte de esta es interna y solo una pequeña porción con dominio N-terminal es externa. La proteína M atraviesa la membrana tres veces. Esta proteína ayuda a la fijación de la nucleocápside a la membrana de estructuras internas como el aparato de Golgi y no se encuentra en la membrana plasmática de la célula (9).

3.1.5.1.4. Proteína E (envoltura) (9 a 12 kDa)

Esta es una proteína pequeña también de la membrana viral. En la célula infectada se encuentra cerca del núcleo y de la superficie celular (10).

3.1.5.1.5. Proteína N (nucleocápside) (60 kDa)

La proteína de la nucleocápside se une al RNA genómico mediante secuencias iniciadas y a la proteína M de la superficie interna de la

membrana viral. La proteína n esta fosforilada. A diferencia de muchos virus RNA, los coronavirus no incorporan la RNA polimerasa a la partícula vírica; en vez de ello la polimerasa se sinteriza luego de la infección utilizando como un RNA m. esto es posible gracias al gen pol en la terminal 5' del genoma (10).

El orden de los genes para las proteínas codificadas para los coronavirus es Pol- S- E- M- N. Algunos marcos de lectura abiertos que codifican proteínas no estructurales y la proteína HE difieren en el número y en el orden de los genes entre los coronavirus (9).

3.1.5.2. Genoma de los coronavirus

Los genomas del coronavirus son RNA monocatenarios de sentido positivo, poliadelinos y tapados que varían de 27 a 32 Kb de longitud. Esta cadena de RNA se asemeja a un RNA mensajero (RNAm) de las células eucariótica, ya que, presenta un capuchón metilado (cap) en el extremo 5' y una cola poliadenilada (poli- A) en el extremo 3', lo que le da un gran parecido a los RNAm de las células huésped. El genoma de SARSCoV- 2 se puede dividir en tres tercios. Los primeros tercios (más cerca del extremo 5') codifican para el gen replicasa viral. Este gen está constituido por dos ORF (ORF 1a y ORF 1b) los que, al comienzo de la infección, serán traducidos directamente en dos poliproteínas de gran tamaño llamadas pp1a y pp1ab. Estas poliproteínas posteriormente serán procesadas proteolíticamente para generar 16 proteínas no estructurales (nsps), las cuales estarán implicadas en la replicación del genoma viral y en la transcripción de RNAm sub-genómicos (sgRNAs). El último tercio del genoma (más cerca del extremo 3') codifica los genes de las 4 proteínas estructurales principales (proteína S, proteína M, proteína E y proteína N), y los genes de las proteínas accesorias (proteína HE, 3, 7 a, entre otras) (9).

3.1.6. Replicación viral

Los coronavirus humanos no crecen bien en cultivo de células. El sitio de replicación tiene lugar en el citoplasma de las células. El virus se adhiere a los receptores situados en las células específicas mediante las glicoproteínas en espiga de la envoltura viral (mediante S o HE). Los virus pueden ubicarse en el mismo grupo también con base en el análisis de secuencias genómicas. El receptor para el coronavirus humano 229E es la aminopeptidasa N, mientras que existe un receptor funcional para enzima convertidora de angiotensina 2 para el virus SARS. Múltiples isoformas de la familia de glucoproteínas relacionadas con el antígeno carcinoembrionario sirven como receptores para el coronavirus del ratón. A continuación, la partícula penetra al interior de la célula, probablemente mediante absorción por endocitosis. La glucoproteína S puede producir fusión de la envoltura viral con la membrana celular (9).

El primer evento después de perder la envoltura es la traducción de RNA genómico viral para producir una RNA polimerasa dependiente del RNA específica del virus. La polimerasa viral transcribe un RNA complementario de longitud completa (cadena de signo negativo) que sirve como molde para alojar un conjunto de 5 a 7 mRNA se traduce. Las copias de RNA genómico completo también se transcriben a partir del RNA complementario. Como cada cadena mRNA sub-genómico se traduce en un polipéptido único en las infecciones por un polipéptido único en las infecciones por coronavirus no son comunes los precursores de poliproteínas. El RNA genómico codifica una poliproteína grande que se procesa para producir una RNA polimerasa viral (10).

Las moléculas recién sintetizadas del RNA genómico interactúan en el citoplasma con la proteína de la nucleocápside para formar nucleocápsides helicoidales. Existe un sitio de enlace preferido para la proteína N dentro del RNA señal. Las nucleocápsides geman a través de las membranas del retículo endoplasmático rugoso y del aparato de Golgi en áreas que contienen glucoproteínas virales. A continuación, los viriones maduros pueden transportarse en vesículas a la periferia de la célula para salir o esperar hasta que la célula muera para liberarse (9).

Los viriones no se forman por gemación en la membrana plasmática. Se puede observar un gran número de partículas sobre el exterior de las células infectadas y son absorbidas a dichas células después de la liberación del virión. Ciertos coronavirus inducen fusión celular; esta fusión se encuentra mediada por glucoproteína S y requiere un pH de 6.5 o mayor. Algunos coronavirus establecen infección persistente en las células más que ser citotóxicas (10).

Los coronavirus muestran una gran frecuencia de mutación durante cada ciclo de replicación, incluso las generaciones de una gran incidencia de mutaciones por delección. Los coronavirus sufren recombinaciones con gran frecuencia durante la replicación, esto es raro para un virus de RNA con genoma no segmentado y puede contribuir a la evolución de nuevas cepas del virus (9).

3.1.7. Historia natural de la enfermedad

Los coronavirus tienden a ser muy específicos de especie. Poco se sabe de la patogénesis de las enfermedades por coronavirus en humanos. La mayor parte de los coronavirus animales conocidos tiene tropismo por las células epiteliales de los aparatos respiratorios o gastrointestinales. In vivo, la infección por coronavirus puede diseminarse, como el virus de la hepatitis murina, o localizarse. Las infecciones por coronavirus en humanos por lo general se limitan a las vías respiratorias superiores (9).

En contraste, la epidemia de SARS en 2003 se caracterizó por enfermedad respiratoria grave, que incluía neumonía e insuficiencia respiratoria grave, que incluía neumonía y insuficiencia respiratoria progresiva. En todas las posibilidades, el virus del SARS que se originó en un huésped no humano y posteriormente adquirido la capacidad de infectar humanos. Los murciélagos en herradura originarios de China son reservorios naturales de coronavirus similares al causante del SARS. En regiones rurales de China, donde comenzó la epidemia, conviven personas con animales y hay un uso extendido de especies salvajes para alimento y comida tradicional, condiciones que promueven el surgimiento de nuevas cepas virales. Se estima que los coronavirus ocasionan de 15 a 30% de todos los resfriados. La incidencia de infecciones por coronavirus difiere en gran medida año con año, con una variación de un estudio a tres años de 1 a 35%. Los coronavirus tienen una asociación más

frecuentemente con la enfermedad respiratoria aguda en los adultos mayores, junto con rinovirus, virus de influenza y virus sincitial respiratorio (11).

Hasta el 7 de mayo del 2022 Perú contabiliza, 3 569 026 personas confirmadas de coronavirus. Hasta el momento se registran 212 913 personas fallecidas por coronavirus. El virus causante de covid-19 se trasmite a través de secreciones respiratorias. Se puede transmitir hasta metro y medio de distancia, por eso se recomienda estar a mas de 2 metros de distancia de paciente, si no se tiene puesto el traje protector. Se recomienda usar mascarilla CN95 y gafas cuando se examina al paciente sospechoso (12).

3.1.7.1. Patogenia de los coronavirus

La ruta principal de transmisión de los coronavirus humanos es a través del tracto respiratorio, muy probablemente propagado por aerosoles en gotas grandes (por ejemplo, estornudos) cuando hay conjuntivitis, se le ha detectado en lágrimas. La infección con los coronavirus del resfriado común conduce a la pérdida de la acción ciliar (ciliostasis) y a cambios degenerativos que afectan los cilios que las células epiteliales del tracto respiratorio (13).

Se ha descrito pérdida del olfato en pacientes con infección por coronavirus SARS-COV-2 (COVID-19). La infección permanece localizada en el tracto respiratorio superior porque la temperatura óptima para el crecimiento viral es de 33°C a 35°C y puede conducirse al tracto respiratorio inferior (12).

3.1.7.2. Datos clínicos

Los coronavirus humanos producen “catarros” por lo general febriles en adultos. Los síntomas son similares a los producidos por rinovirus caracterizados por secreción nasal y malestar (12).

El periodo de incubación es de 2 a 5 días y los síntomas generalmente duran casi una semana. Las vías respiratorias inferiores rara vez se afectan. Los niños asmáticos pueden presentar ataques de sibilancias, y en los adultos la enfermedad pulmonar crónica puede exacerbar los síntomas respiratorios (11).

El SARS causa enfermedad respiratoria grave. El tiempo de incubación promedio es de aproximadamente seis días. Los primeros síntomas comunes

son fiebre, malestar general, cefalea, mareo, tos y ardor de garganta, seguido días después de respiración entrecortada. Muchos pacientes tienen radiografías de tórax anormales. Algunos casos avanzan con rapidez a dificultad respiratoria. La muerte por insuficiencia respiratoria progresiva tiene lugar en casi 10 % de los casos, con una mayor tasa de mortalidad en adultos mayores y pacientes con enfermedades crónicas e inmunodeprimidos (10).

La enfermedad COVID-19 causada por el coronavirus SARS-COV-2 tiene un periodo de incubación más frecuente estimado entre 4 a 7 días con un promedio de 5 días, habiéndose producido un 95% de los casos a los 12 días desde la exposición. La forma más grave de la enfermedad es una neumonía que dificulta la capacidad de respirar además necesita de respirador artificial (5).

3.1.8. Analítica COVID

Hasta el momento hay tres estrategias fundamentales relacionadas con el diagnóstico de la infección: 1) una prueba rápida o cuantitativa para determinar la presencia de anticuerpos anti-SARS-COV-2, 2) prueba rápida de detección de antígeno del SARS-COV-2 y 3) una prueba molecular basada en la detección genética del virus a través de la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (RT-PCR, por sus siglas en inglés). El reto de estas pruebas está en diagnosticar pacientes asintomáticos, pero infectados con potencial infeccioso. Aunque el RT-PCR es una técnica de alta sensibilidad y especificidad, se ha reportado que entre el 11 a 16% de los pacientes con resultados negativos por ensayo de RT-PCR resultan posteriormente positivos a la infección. Además, más del 90% de los pacientes inicialmente negativos por RT-PCR tenían evidencias imagenológicas de la enfermedad (14).

3.1.8.1. Hemograma

El hemograma es uno de los exámenes de laboratorio solicitado con mayor frecuencia y forma parte del estudio básico requerido para orientación diagnóstica y evaluación de los pacientes. La vigencia de este examen se ha mantenido desde la introducción de los clásicos índices eritrocitarios descritos por Wintrobe en los años 30, evolucionando con la automatización

de los recuentos celulares desarrollada por Coulter en los años 50 y la incorporación de nuevos parámetros como amplitud de distribución eritrocitaria (ADE/RDW) y plaquetaria (ADP/PDW) entregados actualmente por autoanalizadores de última generación. Los laboratorios de hematología establecen flujogramas o protocolos de validación automática de resultados y de revisión microscópica del frotis de sangre, complementando el uso de equipos de tecnología avanzada, que aportan velocidad de proceso y exactitud en los recuentos celulares, con la tradicional observación microscópica que permite al especialista en hematología reconocer alteraciones morfológicas finas, de relevancia diagnóstica, que no son detectadas por los autoanalizadores (15).

3.1.8.1.1. El índice neutrófilo- linfocito (INL)

Constituye un novedoso marcador pronóstico en enfermedades cardiovasculares, oncológicas e infecciosas. Se evaluó una cohorte retrospectiva de 131 pacientes con COVID-19 confirmado entre marzo y mayo de 2020. Se analizaron las características basales de la población, la asociación del $INL \geq 3$ con COVID-19 grave y la tasa de mortalidad de la enfermedad. La mediana de edad fue de 52 años, 54% fueron hombres. En 21 pacientes se encuentran criterios de gravedad, 9 de ellos requirieron ventilación mecánica. Presento $INL \geq 3$ el 81% (18/21) de los pacientes graves y el 33% (36/110) de los pacientes leves (OR= 8.74. IC del 95%: 2.74- 27. 86; $p < 0.001$). la edad y la hipertensión se asocian a la enfermedad grave (16).

El índice neutrófilo-linfocito (INL) es el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos y constituye un novedoso marcador de inflamación subclínica con valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares, oncológicas e infecciosas. El INL se puede obtener a partir de los datos del hemograma, lo cual representa un costo mucho menor con respecto a los otros marcadores conocidos (17).

3.1.8.2. Dímero D

Es una prueba que busca el dímero D en la sangre, un fragmento de proteína que produce cuando un coágulo de sangre se disuelve en el cuerpo. La coagulación es un proceso importante que evita la pérdida excesiva de sangre cuando nos lesionamos. Normalmente, cuando una lesión ha sanado, el cuerpo disuelve el coágulo. Si usted tiene un trastorno de la coagulación de la sangre, se forman coágulos, aunque no haya sufrido una lesión obvia, o los coágulos no se disuelven como deberían. Esto puede ser grave e incluso poner en peligro la vida. La prueba del dímero D muestra si usted tiene una de estas afecciones (18).

El dímero-D (DD) es el principal producto de la degradación de la fibrina por la plasmina y es generado en el paso final de la formación de trombos. Los valores de DD plasmáticos, por lo tanto, son un índice de activación de fibrina en la circulación. Se han demostrado niveles circulantes elevados de DD en casos, condiciones clínicas que pueden cursar con trombosis y fibrinólisis, tales como tromboembolismo venoso agudo, embarazo, traumatismo, neoplasias, sepsis, coagulación intravascular diseminada y eventos coronarios agudos (19).

El fibrinógeno está formado por tres pares de cadenas de polipéptidos llamados Aa, Bb y g. Las seis cadenas están sostenidas entre sí por puentes disulfuro, siendo una de las partes finales de la molécula la región N-Terminal, llamada región N-DSK. La región N-DSK es parte de la estructura nodular llamada dominio E. Las seis cadenas emergen de esta área de la molécula para formar dos paquetes laterales, conteniendo una cadena de cada polipéptido (Aa, Bb y g). La región terminal C de cada paquete se une para formar 2 nódulos separados llamados dominios D, quedando expuestas las cadenas α , β . Las pruebas comerciales modernas de dímero D usan anticuerpos monoclonales que detectan un epítipo presente en el factor XIIIa-fragmento dominio D de la fibrina entrecruzada, pero no en productos de la degradación del fibrinógeno o de la fibrina no entrecruzada. Un análisis cuantitativo de látex el cual alcanza una sensibilidad de $> 95\%$ para la detección de enfermedad tromboembólica tiene un valor de corte de 500^3 mg/L (20).

La prueba del dinero D se suele usar para averiguar si el paciente sufre un trastorno de la coagulación de la sangre, como (19).

3.1.8.2.1. Trombosis venosa profunda

Coágulo que está en lo profundo de una vena. Suele afectar la parte inferior de las piernas, pero también otras partes del cuerpo (19).

3.1.8.2.2. Embolia pulmonar

Obstrucción en una arteria de un pulmón. Suele ocurrir cuando un coágulo de sangre en otra parte del cuerpo se desprende y llega a los pulmones. Los coágulos de trombosis venosa profunda son una causa común de EP (19).

3.1.8.2.3. Coagulación intravascular diseminada

Causa coágulos sanguíneos en todo el cuerpo que provocan daño a los órganos y otras complicaciones graves. Puede ser una consecuencia de traumatismos o de ciertos tipos de infecciones o cáncer (19).

3.1.8.2.4. Accidente cerebrovascular

Obstrucción en el suministro de sangre al cerebro (19).

3.1.8.3. Proteína C Reactiva (PCR)

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína inespecífica de fase aguda, utilizada como una medida de inflamación durante décadas. Recientemente se ha propuesto como un marcador de aterogénesis y como un predictor para el desarrollo de eventos cardiovasculares adversos a futuro. La PCR se une a lipoproteínas alteradas y facilita su remoción por los fagocitos, además de activar parcialmente el sistema del complemento. Los niveles elevados de PCR pueden producir efectos directos sobre las células vasculares, incluyendo inducción de citocinas y factores protrombóticos (21).

La PCR fue la primera proteína de fase aguda descrita y el nombre deriva de su capacidad para precipitar al polisacárido somático C del *Streptococcus pneumoniae*. La PCR forma parte de la inmunidad innata y su síntesis es inducida como respuesta al daño tisular por infecciones, inflamación o neoplasias. Es sintetizada por hepatocitos y células del endotelio vascular y

su expresión está regulada por citocinas, particularmente por la interleucina 6 (IL-6) y, en menor grado, la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α). La PCR pertenece a una familia de proteínas pentaméricas dependientes de calcio llamadas pentraxinas. Aunque la PCR se produce como monómero, la molécula funcional está compuesta por cinco subunidades polipeptídicas de 23 kDa idénticas asociadas de manera no covalente en una configuración anular con simetría cíclica. Las pentraxinas son proteínas que han subsistido a través de la evolución, con proteínas homólogas entre especies filogenéticamente distantes. Sin embargo, hay grandes variaciones en la organización de las subunidades, en el ensamblaje proteico y en la cinética de la PCR entre especies, por lo que se deben extremar precauciones al extrapolar al humano los datos obtenidos en modelos animales (22).

La PCR se une con gran afinidad a una amplia variedad de ligandos tanto autólogos (lipoproteínas plasmáticas nativas y modificadas, membranas celulares dañadas, residuos de fosfatidilcolina, histonas, cromatina, ribonucleoproteínas pequeñas y células apoptóticas), como extrínsecos (glucanos, fosfolípidos y otros componentes somáticos y capsulares de bacterias, hongos y parásitos). Cuando la PCR está unida a ligandos macromoleculares es reconocida por C1q y activa la vía clásica del complemento; adicionalmente, provee sitios de unión para el factor H, regulando la amplificación de la vía alterna y a las convertasas de C5. Por otro lado, inhibe el ensamblaje de los componentes terminales del complemento (C5 – C9), atenuando la formación del complejo de ataque a la membrana y limitando la lisis celular por esta vía (23).

Otros efectos de la PCR semejan algunas propiedades de la fracción cristalizante (Fc) de las inmunoglobulinas. Esta proteína es capaz de unir complejos inmunes y facilitar la depuración de detritus solubles y partículas apoptóticas, al ser reconocida por los receptores para la Fc de la IgG (Fc γ R) sobre los macrófagos activados. La capacidad de la PCR para activar el complemento y opsonizar partículas parece ser importante en la respuesta de la inmunidad innata frente a los patógenos. La ausencia de cualquier deficiencia congénita conocida de la PCR y su conservación filogenética

sugieren que esta proteína debe tener gran importancia en la supervivencia de los individuos. Cuando una célula en apoptosis es opsonizada y posteriormente fagocitada por macrófagos, induce la producción y liberación de diversas citocinas (como el factor de crecimiento transformante β), que inhiben el desarrollo de respuestas inmunológicas adaptativas (24).

La PCR tiene la capacidad tanto de opsonizar células apoptóticas, como de desacoplar las proteínas del complejo de ataque a la membrana dependiente del complemento. Esto permite una mayor permanencia de las células apoptóticas antes de ser eliminadas, aunque facilitando su captación por fagocitos. Así, la PCR juega un papel preponderante en limitar la activación de respuestas de inmunidad adaptativa. Esto ha sido demostrado en modelos murinos carentes (knock-out) para el gen de la proteína amiloide sérica A (principal pentraxina en esa especie), los cuales desarrollan respuestas de autoinmunidad espontánea (16).

Los niveles séricos elevados de proteína C-reactiva (PCR) son frecuentes en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19); esta variable suele utilizarse para la clasificación de los pacientes y para predecir el pronóstico. La PCR es una proteína inespecífica de fase aguda, sintetizada por los hepatocitos, cuya concentración plasmática aumenta durante las infecciones agudas y en los procesos inflamatorios. La liberación de PCR comienza entre 4 y 10 horas después del inicio del evento inflamatorio y alcanza los niveles máximos a las 48 horas; la vida media es corta, de solo 19 horas. Los niveles de PCR pueden aumentar antes de que aparezcan síntomas y de que se produzca el incremento del recuento de leucocitos. Este biomarcador es comúnmente utilizado con fines diagnósticos (25).

Se sugirió que los niveles de PCR podrían ser de ayuda para diferenciar las infecciones virales y bacterianas; por ejemplo, en la influenza, los niveles de PCR son menores que los que se comprueban en la neumonía bacteriana. En el contexto de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), los niveles de PCR > 4 mg/l contribuirían en la clasificación inicial de los pacientes con diagnóstico presuntivo. Sin embargo, la utilidad pronóstica de este marcador, en pacientes internados por COVID-19, todavía no se estableció con precisión. En una revisión sistemática reciente, 10 de 22 modelos pronósticos

para COVID-19 aplicaron la PCR como factor o covariable y, en la mayoría de los casos, los niveles de PCR se abordaron como variable binaria. Los valores intrahospitalarios que anticiparon la mortalidad estuvieron entre > 10 mg/l y > 76 mg/l (26).

Además del umbral binario, la PCR se evaluó en un modelo tricotomizado con dos umbrales - > 40 mg/l y > 100 mg/l, en tanto que se utilizó un umbral más bajo, de > 20.44 mg/l, para la detección de daño pulmonar, mientras que la concentración > 32.5 mg/l predijo la necesidad de asistencia ventilatoria mecánica en un 80% de los casos. Sin embargo, los valores de PCR no suelen considerarse para tomar decisiones terapéuticas en la COVID-19. Se ha sugerido de los niveles de PCR podrían constituir un marcador pronóstico importante de la progresión de la COVID-19; sin embargo, su distribución nunca ha sido evaluada para comprender si existen distintos patrones en una población heterogénea. La utilización de los niveles de PCR como biomarcador en COVID-19 podría representar una herramienta rápida y fácilmente accesible para el tratamiento clínico de los pacientes. El objetivo del presente estudio fue determinar la distribución de los niveles de PCR en el momento de la internación y establecer su significado en términos de evolución y pronóstico (16).

La PCR se ha utilizado, de manera irregular, para el tratamiento de los pacientes con COVID-19 y como marcador pronóstico. Los niveles altos de PCR en el momento de la internación se asociaron con aumento del riesgo de mortalidad intrahospitalaria y fueron indicadores de la gravedad de la enfermedad en el momento de la internación. Se comprobó que la distribución de la PCR en este período tiene una distribución bimodal; los niveles iguales o superiores a 40 mg/l constituyen el mejor umbral para acentuar la monitorización de los pacientes, en relación con el aumento del riesgo de una evolución clínica desfavorable (25).

3.1.8.4. Deshidrogenasa láctica (DHL)

La deshidrogenasa láctica (DHL) es una enzima implicada en la vía metabólica glucolítica, especialmente en condiciones anaerobias, encargada de la conversión de piruvato a lactato mediante la oxidación NADH a NAD⁺.

En términos estructurales, se trata de un tetrámero compuesto por la combinación de dos subunidades activas (H y M), existiendo así cinco isoformas: DHL1 (HHHH), DHL2 (HHHM) hasta DHL5 (MMMM) (27).

Está presente en el citosol de prácticamente todas las células humanas, por lo que todos los tejidos muestran cantidades similares de DHL, aunque es importante notar que varía el porcentaje presente de cada isoforma, DHL1 y DHL2 se expresan primordialmente en el miocardio y los eritrocitos, mientras que en el hígado y el músculo se expresan DHL4 y DHL5, esta última también es la que predomina en células neoplásicas (28).

La determinación sérica de DHL se usa para valorar daño tisular en pruebas de funcionamiento hepático, casos de pancreatitis y estudio de síndrome coronario agudo, por citar los ejemplos más comunes. Casi todos los laboratorios usan métodos colorimétricos (transformación de lactato a piruvato) para cuantificar la cantidad de DHL presente en la muestra, un reducido grupo de laboratorios usa técnica inversa (piruvato a lactato); la realización de electroforesis, única técnica para identificar con precisión la cantidad presente de cada isoforma de DHL, no se realiza de manera rutinaria y se reserva para estudios de investigación muy específicos (29).

Debido a la gran correlación entre las concentraciones de DHL y el nivel de daño tisular que implica la ruptura de membranas celulares, justo como sucede en las infecciones virales, en 1961 se planteó su utilidad para evaluar la tasa de éxito en la infección de huevos de gallina inoculados con virus de influenza. Prahoveanu y colaboradores experimentaron con modelos de infección en huevos, mismos a los que suplementaron ATP, y observaron que exhibían mayor incremento de DHL, específicamente de DHL4 y DHL5 a las pocas horas de iniciada la infección, con lo que concluyeron que DHL es, además, un indicador de las partículas energéticas en las células, mismas que se elevan durante infecciones virales a fin de cubrir la demanda para realizar la síntesis de las nuevas copias virales (30).

En líneas celulares humanas y con diferentes agentes virales se han hecho observaciones similares; sin embargo, se abandonó esta línea de investigación por un largo periodo hasta que se retomó y trasladó a la utilidad

clínica, al identificarse las concentraciones séricas de DHL como predictor de mortalidad, especialmente en pacientes con infección por VIH/ SIDA infectados por *Pneumocystis jirovecii*. Estas observaciones fueron validadas como predictor de severidad y en algunas series llegaron a utilizarse como herramienta diagnóstica. Asimismo, posterior a la pandemia de influenza ocurrida en 2009 existió un cambio drástico en las políticas de salud de los diferentes países afectados. En México, durante el periodo de abril de 2009 a febrero de 2010 se registraron 754 muertes asociadas con la neumonía A (H1N1) [5.53 casos por 100,000 habitantes], pero posiblemente la mortalidad fue muchísimo mayor que la reportada oficialmente (31).

A la par de esto, hasta agosto de 2010 se habían registrado en el mundo 18,500 muertes asociadas con el virus, pero al combinar las complicaciones respiratorias y cardiovasculares la mortalidad se incrementó 15 veces. Este evento catastrófico sirvió para renovar el interés por identificar oportunamente los casos que requerían atención médica más acuciosa, de preferencia haciendo uso únicamente de los estudios que se realizan de manera rutinaria en el estudio de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. El objetivo de esta investigación es determinar si los casos de neumonía debida a influenza A (H1N1) muestran alteraciones particulares en los estudios de laboratorio rutinarios, sobre todo en las concentraciones de DHL, y analizar la implicación pronóstica (30).

3.1.8.5. Ferritina

Los niveles de ferritina sérica se incrementan en procesos inflamatorios agudos, por lo cual se considera un reactante de fase aguda que no se ha considerado como parte de los procesos fisiopatológicos y marcador en el enfermo grave. Existen diversas enfermedades que cursan con niveles de ferritina elevados que comparten diferentes características y que se han incluido en el síndrome hiperferritinémico (SH). El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos actuales relacionados a la ferritina y al SH y resaltar su importancia en el enfermo grave (32).

La ferritina es una proteína de almacenamiento tisular de hierro con un peso molecular superior a 440,000 Dalton. Se compone de una capa proteica

(apoferritina), constituida por 24 subunidades, y un núcleo férrico con aproximadamente 2,500 iones de hierro, en las isoformas básicas. Su estructura se caracteriza por dos subunidades distintas, la subunidad ácida del tipo H (heavy) y la ligeramente básica del tipo L (light). Las últimas son causales del depósito de hierro a largo plazo y aparecen principalmente en el hígado, el bazo y la médula ósea. Las isoferritinas ácidas se encuentran particularmente en el músculo cardíaco, la placenta, el tejido tumoral y, en cantidades inferiores en los órganos de depósito (33).

La subunidad H posee la actividad ferroxidasa necesaria para la captación del hierro y la subunidad L cataliza la formación del núcleo férrico en el interior de la molécula. La ferritina, además de fijar y almacenar el hierro de una forma biológicamente disponible para procesos celulares vitales, protege a las proteínas, lípidos y al ADN de la toxicidad de este elemento metálico. La ferritina también juega un papel importante en otras condiciones como la inflamatoria, neurodegenerativa y en enfermedades malignas. La cantidad de ferritina citoplasmática es regulada por la transcripción de ARNm de ferritina H y L en respuesta a una reserva intracelular de hierro «quelable» o «lábil» (34).

Además del hierro, la síntesis de ferritina es regulada por citoquinas en distintos niveles (transcripcional, postranscripcional, y traslacional) durante el desarrollo, diferenciación y proliferación celular, así como en la inflamación. La expresión de la ferritina también está regulada por el estrés oxidativo, la respuesta hormonal (hormona tiroidea), factores de crecimiento, segundos mensajeros, hipoxia-isquemia e hiperoxia. Los lipopolisacáridos (LPS), un componente de la membrana externa de las bacterias Gram negativas, inducen una variedad de reacciones que involucran a la ferritina. En modelos animales, la administración de LPS pueden aumentar expresión de ferritina (35).

Además, las prostaglandinas de ciclopentenona, que están involucradas en la respuesta inflamatoria y febril, así como en la replicación viral, inducen la formación de L-ferritina en monocitos humanos. El papel de la ferritina como molécula de señalización requiere la presencia de un receptor específico. Sólo los receptores de ferritina expresados en las células hepáticas se unen a la H

y L-ferritina, mientras que los expresados en los otros tejidos se unen sólo a la cadena H. En un modelo murino experimental, la inmunoglobulina de células T y el dominio mucina TIM-2 (36).

Fue identificado como un receptor para H-ferritina en células B y T, en hígado y riñón. TIM-2 es un miembro de la familia de genes TIM de células T, que es una familia de células con moléculas de superficie implicadas en la regulación de la respuesta inmune. Recientemente, otro receptor de superficie celular para ferritina fue identificado, el Scara5 es un receptor eliminador que puede unirse a diversos ligandos, y en contraste a TIM-2, que se une preferentemente a L-ferritina (35).

Es evidente que pueden existir receptores de ferritina adicionales y tener funciones específicas en diferentes poblaciones de células. La vía secretora detallada de ferritina sérica no es completamente entendida. Los hepatocitos, macrófagos y las células de Kupffer secretan ferritina. La ferritina sérica es pobre en hierro y principalmente consiste en subunidades L aunque existe una paradoja, ya que hay evidencia de que sus receptores tienen mayor afinidad para la H-ferritina. La incorporación de hierro es la única función de la L-ferritina establecida por estudios in vitro, pero los estudios más recientes han mostrado que la L-ferritina puede tener un efecto estimulante sobre la proliferación celular, independientemente de la disponibilidad de hierro. Estos hallazgos sugieren que la L-ferritina puede afectar a algunas vías celulares que aún no son identificadas (37).

Los valores normales de ferritina dependen de diversos factores, como el género, la edad y la raza. La ferritina tiende a presentar una concentración más elevada en varones, en raza negra, y se incrementa con la edad. No obstante, suelen aceptarse como valores normales entre 30 y 300 mg/L en hombres y entre 15 y 200 mg/L en mujeres. Los resultados de un estudio indican que el estado de inflamación basal, en el momento de la internación por enfermedad por coronavirus 2019, en función de los niveles séricos de ferritina, se asocia de manera independiente con el riesgo de mortalidad intrahospitalaria. En pacientes internados por COVID-19, la concentración de ferritina de 1873.0 ng/ml o más alta aumenta en 6 veces el riesgo de mortalidad (38).

3.1.9. Severidad del COVID 19

3.1.9.1. Pacientes asintomáticos

Toda persona asintomática identificada a través de la estrategia de búsqueda activa que no presenta signos ni síntomas compatibles con COVID-19, con resultado positivo de prueba molecular para SARS-CoV-2 o presenta prueba antigénica positiva o prueba serológica reactiva para infección por SARS-CoV-2 (39).

3.1.9.2. Pacientes con síntomas leves

Paciente sintomático que se ajusta a la definición de caso de COVID-19 pero no presenta neumonía vírica ni hipoxia. La mayoría de los pacientes presentan fiebre (83%-99%), tos (59%-82%), cansancio (44%-70%), anorexia (40%-84%), disnea (31%-40%) y mialgias (11%-35%). También se han descrito otros síntomas inespecíficos, como dolor de garganta, congestión nasal, cefaleas, diarrea, náuseas y vómitos. Asimismo, se han descrito anosmia (pérdida del olfato) y ageusia (pérdida del gusto) antes del inicio de los síntomas respiratorios (39).

3.1.9.3. Pacientes con enfermedad moderada

Adolescente o adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) pero sin signos de neumonía grave, en particular $SpO_2 \geq 90\%$ con aire ambiente. Niño con signos clínicos de neumonía no grave (tos o dificultad para respirar más taquipnea o tiraje costal) y sin signos de neumonía grave. Taquipnea (en inspiraciones/min): < 2 meses: ≥ 60 ; 2-11 meses: ≥ 50 ; 1-5 años: ≥ 40 . Aunque el diagnóstico se puede establecer por la clínica, la radiología torácica (radiografía, TC, ecografía) puede ayudar al diagnóstico e identificar o descartar complicaciones pulmonares (39).

3.1.9.4. Pacientes con enfermedad grave

Adolescente o adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) más alguno de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30 inspiraciones/min, dificultad respiratoria grave o $SpO_2 < 90\%$ con aire ambiente. Niño con signos clínicos de neumonía (tos o dificultad para respirar) más alguno de los siguientes: • Cianosis central o $SpO_2 < 90\%$;

grave dificultad para respirar (por ejemplo, taquipnea, gemidos, tiraje costal muy intenso); signos generales de peligro: incapaz de mamar o beber, aletargado, inconsciente o con convulsiones (55,56). • Taquipnea (en inspiraciones/min): < 2 meses: ≥ 60 ; 2–11 meses: ≥ 50 ; 1–5 años: ≥ 40 . Aunque el diagnóstico se puede establecer por la clínica, la radiología torácica (radiografía, TC, ecografía) puede ayudar al diagnóstico e identificar o descartar complicaciones pulmonares (39).

3.1.9.5. Pacientes con enfermedad crítica

Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) Inicio: en la semana siguiente a una lesión clínica conocida (neumonía) o aparición de nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento de los existentes. Radiología torácica (radiografía, TC o ecografía pulmonar): opacidades bilaterales que no se explican totalmente por sobrecarga de volumen, colapso lobar o pulmonar ni nódulos. Origen de los infiltrados pulmonares: insuficiencia respiratoria que no se explica totalmente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Si no hay factores de riesgo es necesaria una evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para descartar una causa hidrostática de los infiltrados o edema (39).

3.2. PREECLAMPSIA

3.2.1. Definición

Se define como hipertensión arterial después de 20 semanas de gestación (≥ 140 mm Hg sistólica o ≥ 90 mm Hg diastólica) más proteinuria ($> 0,3$ g / 24 horas). Es un proceso patológico multiorgánico de etiología desconocida que se caracteriza por el desarrollo de hipertensión y proteinuria después de las 20 semanas de gestación o en el post parto en una gestante que previamente era normotensa o tenía alguna condición de riesgo que la predisponga a desarrollar la enfermedad (18).

3.2.2. Condiciones de Riesgo

3.2.2.1. Edad materna

Existen estudios que demuestran la relación que existe entre los extremos de la edad fértil materna (menores de 19 años y mayores de 35 años) con el desarrollo de la preeclampsia (18).

3.2.2.2. Antecedente de preeclampsia en gestación previa

Incrementa el riesgo de desarrollar PE en siguientes embarazos hasta 7 veces. (19).

3.2.2.3. Estado civil

Diversos estudios concluyen que las mujeres solteras tienen mayor riesgo de presentar preeclampsia durante la gestación. Un estudio realizado en Lima encontró que el 45,8 % de gestantes eran solteras en el grupo de preeclámplicas, mientras que en el grupo control fue del 20% de gestantes (42).

3.2.2.4. La educación

El nivel educativo materno no afecta directamente el riesgo de hipertensión gestacional, pero el desconocimiento o preparación de la madre puede provocar la ausencia parcial o total de los controles prenatales. También puede conllevar a ignorar algunas patologías maternas preexistentes como hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad renal, entre otras que podrían desarrollar un cuadro de hipertensión gestacional (43).

3.2.2.5. Historia familiar de PE

Se triplica el riesgo de PE si existe antecedente de PE en algún familiar de primer grado (madre o hermana) (19).

3.2.2.6. Paridad

Las primigestas aumentan el riesgo de manera significativa, posiblemente por el contacto a los antígenos paternos, los cuales han mostrado tener un papel en el origen de la enfermedad. La exposición al espermatozoides (primer coito y gestación, embarazo tras inseminación artificial, múltiparas con cambio de

pareja) funcionaría como factor de riesgo para que se desarrolle preeclampsia (19).

3.2.2.7. Controles prenatales

Es el conjunto de actividades sanitarias que reciben las gestantes y se considera como CPN adecuado un mínimo de 6 controles. Esto implica el cumplimiento de un plan de atención que requiere el despistaje o monitoreo de varias condiciones de salud, por métodos clínicos, de laboratorio y de imágenes (44).

3.2.2.8. Periodo Intergenésico

Se considera período intergenésico al intervalo de tiempo que se debe dejar pasar entre un embarazo y otro (45).

3.2.2.9. Obesidad

La obesidad es un padecimiento metabólico y endocrino difícil que influye en el embarazo con varias complicaciones. Se ha reportado como un factor de riesgo de preeclampsia, además de repercutir de manera adversa sobre el embarazo. Puede ser causada por abortos espontáneos en el primer trimestre y anomalías congénitas (46).

3.2.2.10. Anemia

La anemia materna por deficiencia de hierro se constituye en un problema de salud pública cuando es de magnitud moderada ($7 < \text{Hb} < 9$ g/dL) y severa ($\text{Hb} < 7$ g/dL), incrementando el riesgo de morbilidad materna y del neonato. Igualmente se ha demostrado que niveles altos de hemoglobina ($> 14,5$ g/dL) en la gestante afecta a la madre y al neonato. En un estudio realizado en el Perú, mediante la revisión de 354 historias clínicas, se concluyó que existe asociación significativa ($p < 0,5$) entre anemia en el embarazo y preeclampsia con signos de severidad (47).

3.2.3. Diagnóstico

En la práctica clínica, usualmente se usa el criterio de dos mediciones de presión arterial elevadas con 6 horas de diferencia y una proteinuria de 300 mg en una muestra de orina de 24 horas. Una determinación de 24 horas es más precisa porque las tiras reactivas de orina pueden verse afectadas por excreción variable,

deshidratación materna y bacteriuria. Una proporción aleatoria de proteína / creatinina en orina de menos de 0,21 indica que es poco probable que se produzca una proteinuria significativa con un valor predictivo negativo del 83%; sin embargo, se recomienda la determinación confirmatoria de proteínas en orina de 24 horas (18).

3.2.4. Evolución clínica

3.2.4.1. Anamnesis

El embarazo debe ser mayor o igual a 20 semanas, si el embarazo es de menor tiempo se debe sospechar de hipertensión arterial crónica. A su vez si no se cumple el criterio del tiempo de gestación previamente mencionado: Debemos tomar en cuenta otros diagnósticos alternativos, que incluyen, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico, embarazo molar, enfermedad renal o enfermedad autoinmune (26).

3.2.4.2. Examen Físico

- Presión arterial sistólica >160 mmHg y/o presión arterial diastólica >110 mmHg. PAM > 126 mmHg.
- Cefalea global, intensa, pulsátil de nueva aparición que no responde favorablemente a la administración de paracetamol y no es explicado por diagnósticos alternativos u alteraciones visuales.
- Epigastralgia y/o dolor severo persistente en hipocondrio derecho, que no son explicados por diagnósticos alternativos.
- Reflejos osteotendinosos positivos en escala de 0 a 5.
- Escotomas, mareos, tinitus, fotopsias, fotofobia, diplopía.
- Oliguria. 11
- Náuseas y vómitos (27).

3.2.4.3. Exámenes de laboratorio que evidencian compromiso de al menos un órgano blanco

- Hemograma completo: Hemoglobina, hematocrito, recuento plaquetario menor a 100.000/mm³.

- Esquistocitos en frotis de sangre periférica.
- Transaminasas TGO (Aspartato amino transferasa), TGP (Alanina amino transferasa) hasta el doble del límite superior de la concentración normal; TGO mayor a 70 U/I.
- Deterioro de Función Renal: Creatinina mayor de 1.1 mg/dl o el doble en caso de ausencia de patología renal.
- Proteinuria: igual o mayor de 300 mg en orina de 24 horas o una relación proteína / creatinina mayor igual a 0.30.
- Bilirrubina total mayor a 1.2 mg/dl. a expensas de la indirecta (27).

3.2.4.4. Otros exámenes auxiliares:

- Ecografía hepática en sospecha de hematoma subcapsular.
- Radiografía de tórax en sospecha de Edema pulmonar (27).

3.2.4.5. Tratamiento

- Alfa - metildopa (B): Es un antagonista adrenérgico, su dosis es 250 mg/ 8 horas; dosis máxima 2 -3 g/día.
- Labetalol (C): Es bloqueador adrenérgico mixto alfa / beta, su dosis es 50- 100 mg/6 horas por vía oral. Dosis máxima de 2.400 mg/día.
- Nifedipino (C): Es un bloqueador de los canales del calcio, su dosis es 10 mg/6-8 horas por vía oral; dosis máxima 120mg/día
- Hidralazina (C): Es un vasodilatador arterial, su dosis es 25-50m g/día repartidas en 3-4 tomas; dosis máxima de 200 mg/día.
- Beta - bloqueantes (C): Pueden causar bradicardia fetal, disminución del flujo sanguíneo útero-placentario, impedir la respuesta fetal al estrés hipóxico; riesgo de crecimiento intrauterino restringido cuando el tratamiento se inicia en el primer o segundo trimestre (atenolol).
- Sulfato de magnesio: Es el anticonvulsivante de elección, en establecimientos de primer y segundo nivel se administra 10 gr. (cinco ampollas de 10 ml al 20%) de sulfato de magnesio con cloruro de sodio al nueve por mil (9/1000 cc), pasar 400 cc a en un tiempo de 20 minutos

y posteriormente a 30 gotas por minuto (equivalente a 100 cc por hora) (28).

3.2.5. Evolución en pacientes con COVID-19

Los coronavirus (CoV) son una amplia familia de virus que pueden causar diversas afecciones, desde el resfriado común, hasta infecciones respiratorias graves. Se aisló por primera vez de tres personas con neumonía en el centro poblado de Wuhan (China), aproximadamente, en diciembre del 2019. Actualmente el COVID-19 ha provocado una pandemia que ha afectado a muchas familias en el Perú. En un estudio realizado en México, el año 2021, se evidenció que no existió diferencias significativas 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%) (51).

3.3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

3.3.1. A nivel local

Anahua 2021 en su tesis titulada “Asociación entre anemia en el embarazo y preeclampsia con signos de severidad en pacientes que acuden al servicio de obstetricia del Hospital Goyeneche, 2020 - 2021. Arequipa – Perú”.

OBJETIVO: Determinar la asociación entre anemia en el embarazo y preeclampsia con signos de severidad en pacientes que acuden al servicio de Obstetricia del Hospital Goyeneche, 2020-2021. **METODOLOGÍA:** Se realizó una revisión de una muestra de 354 historias clínicas de pacientes con edad gestacional mayor a las 20 semanas con diagnóstico de preeclampsia y anemia que acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Goyeneche en el periodo 2020-2021; todas las historias clínicas cumplieron los criterios de selección, las variables estudiadas fueron registradas para su posterior análisis estadístico. Para determinar la asociación se utilizó la prueba de Chi cuadrado. Los resultados se muestran mediante estadística descriptiva. **RESULTADOS:** Se encontró asociación significativa entre anemia en el embarazo y preeclampsia con signos de severidad, obteniéndose una p de 0.049 y un x² de 3.87. **CONCLUSIONES:** Existe asociación significativa entre anemia en el embarazo y preeclampsia con signos de severidad (47).

Torres 2019 en su tesis “Factores Maternos Asociados con Preeclampsia en Gestantes Atendidas en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza. Arequipa-2017”

Objetivo: Determinar los factores maternos que se asocian con el desarrollo de preeclampsia en gestantes atendidas en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa, 2017. Material y métodos: Se estudió una muestra representativa de 169 gestantes con diagnóstico de preeclampsia leve y grave que cumplieron criterios de selección. Se muestran resultados mediante estadística descriptiva y se comparan mediante prueba Chi Cuadrado. Resultados: De las 169 gestantes que constituyeron la muestra, 34.91% tuvieron preeclampsia leve y 65.09% preeclampsia grave. Se encontró obesidad pregestacional en 25.44% de gestantes, y de ellas 79.07% tuvo preeclampsia grave ($p < 0.05$). Conclusiones: Se presenta preeclampsia grave con mayor frecuencia en las gestantes, asociada de manera significativa con la obesidad pregestacional (52).

3.3.2. A nivel nacional

Mallqui et al. En su estudio “Factores de riesgos asociados a Preeclampsia en Gestantes Adolescentes atendidas en el Servicio de Ginecoobstetricia del Hospital La Caleta en el año 2018 - 2020”

Objetivo: Determinar los factores de riesgos asociados a la preeclampsia en adolescentes gestantes atendidas en el Servicio de gineco obstetricia del Hospital La Caleta, en el período de 2018 - 2020. Materiales y métodos: El tamaño muestral estuvo establecido por las 240 historias clínicas de los pacientes gestantes adolescente en el servicio de ginecoobstetricia del Hospital La Caleta entre el periodo de 2018 - 2020, de las cuales se seleccionaron 202 controles que no presentaron preeclampsia y 38 casos que presentan. Para la recolección de datos de historias clínicas, se aplicó fichas de autoría propia a cada gestante; luego se ingresó a una base de datos en Excel obtenidos previa autorización del nosocomio antes mencionado. Para el análisis estadístico se empleó odd ratio y prueba de Chi cuadrado. Resultados: Se obtuvo que las gestantes adolescentes con historia familiar de preeclampsia presentan 28% más probabilidad de presentar preeclampsia, en comparación con las que no cuentan con historia

familiar de preeclampsia. Conclusiones: No existe asociación y riesgo significativo entre preeclampsia y los factores sociodemográficos, antecedentes personales y factores clínicos en gestantes adolescente - Hospital La Caleta de Chimbote en 2018-2020. Con excepción de la variable historia familiar que salió con un $p=0.035$ y un OR:3.600 (53).

Bravo 2021 en su investigación “Factores de riesgo de Preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el año 2020”

Objetivo: Determinar los principales factores de riesgo de preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el año 2020

Metodología: Estudio tipo analítico, observacional, retrospectivo y transversal.

Se revisaron 118 historias clínicas, considerando como casos a 59 gestantes preeclámpticas y como controles a otras 59 sin tal diagnóstico. Los datos obtenidos se registraron en una ficha de datos. El análisis estadístico se realizó mediante los programas estadísticos SPSS® versión 26 y Microsoft Excel 365®.

Resultados: Se identificó como factores de riesgo a la edad materna < 20 años (OR: 3.511; IC95%:1.061- 11.617), la primiparidad (OR: 8.539, IC 95%: 3.184- 22.900), número de controles prenatales inadecuados (OR: 7.247, IC 95%: 3.215- 16.338), anemia severa (OR: 2.035; IC95%:1.691- 2.449), antecedente familiar de HTA (OR: 4.278, IC 95%: 1.127- 16.232), glicemia elevada mayor de 100 mg/dl (OR: 2.255; IC95%:1.822- 2.792). Se encontró asociaciones significativas con la preeclampsia ($p<0.05$) el presentar un período intergenésico ≥ 5 años (17; 28.80%) y antecedente familiar de Diabetes mellitus (5; 8.5%). No se encontró asociación significativa ($p>0.005$) entre antecedente de preeclampsia anterior, grado de instrucción y estado civil. Conclusiones: El principal factor de riesgo sociodemográfico asociado a preeclampsia fue la edad materna menor de 20 años. Los principales factores de riesgo gineco- obstétrico fueron la primiparidad y el número inadecuado de controles prenatales (<6CPN). Por último, los principales factores de riesgo clínico patológico fueron tener antecedente familiar de HTA, glicemia mayor de 100 mg/dl y anemia severa (54).

3.3.3. A nivel internacional

Vázquez 2018 en su estudio “Prevalencia de preeclampsia en embarazadas en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central del Instituto de Previsión Social, 2017.”

Objetivo: El objetivo general del estudio fue determinar la Prevalencia de preeclampsia en embarazadas en el servicio de ginecología y obstetricia del hospital central del instituto de previsión social, 2017. Materiales y métodos: Estudio observacional descriptivo retrospectivo de corte transversal, con muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Fueron incluidas todas las embarazadas con preeclampsia que acudieron al Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central de Instituto de Previsión Social en el periodo comprendido entre los meses de enero a diciembre del año 2017. Resultados: Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo en 375 pacientes que acudieron al Hospital Central del Instituto de Previsión Social en el año 2017. Los resultados arrojaron que el 38,4% presentó preeclampsia de las cuales 63,2% presentaba en preeclampsia leve y 36,8% presentaba preeclampsia severa. Entre los factores de riesgo el que apareció en mayor cantidad fue la Hipertensión Arterial Crónica. En cuanto a las complicaciones maternas se presentan en mayoría Hepáticas, Neurológicas y Renales. Conclusión: Los resultados de este estudio realizado en un centro de referencia nacional y de alta complejidad coinciden con estudio previo, determina datos importantes acerca de la prevalencia de preeclampsia (55).

Martínez-González et al. 2021 en su estudio “Combinación de riesgo: COVID-19 y preeclampsia. Serie de casos y revisión bibliográfica”

Objetivo: Reportar cuatro casos de pacientes embarazadas infectadas con COVID-19 y, además, preeclampsia que tuvieron evoluciones tórpidas y desenlaces desfavorables. Revisar la bibliografía para conocer la prevalencia de ambas enfermedades y sus similitudes, poder diferenciarlas y evaluar el tratamiento más adecuado. Materiales y métodos: Estudio retrospectivo de la bibliografía relacionada con embarazo, COVID-19 y preeclampsia. Resultados: Se reportaron cuatro casos de pacientes embarazadas, con diagnóstico de infección por COVID-19, con evolución tórpida y complicaciones: eclampsia,

accidente cerebrovascular, síndrome de HELLP, lesión renal aguda, coagulación intravascular diseminada, neumonía, muerte de la madre y del feto. Esto evidencia que las mujeres embarazadas con ambas enfermedades pueden resultar con complicaciones severas y riesgo de muerte elevado. Conclusiones: La coexistencia de preeclampsia y COVID-19 plantea un reto diagnóstico en virtud de que los datos clínicos, de laboratorio y de fisiopatología son similares. A todas las mujeres con embarazo de alto riesgo y a quienes acuden con síntomas sugerentes de preeclampsia debiera hacerseles una prueba de PCR para evitar retrasos en el diagnóstico (56).

Zúñiga RL, Núñez MR, Pacheco JAH, Marín AG, Repetto CH, Juárez ML, et al. 2021, en su estudio acerca de la “Infección por SARS-CoV-2 en mujeres con preeclampsia severa en una unidad de cuidados intensivos. Pronóstico y correlación con la carga viral”

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. Metodología: Se usó es el enfoque cuantitativo, tipo y nivel de estudio que se empleo es descriptiva, observacional y transversal. Se trabajo con mujeres con preeclampsia de 105 mujeres, 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: Según los resultados se puede evidenciar que 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. Conclusión: En conclusión, las mujeres con preeclampsia severa atendidas en la unidad de cuidados intensivos no se incrementan las complicaciones maternas cuando hay infección por SARS-CoV-2 (51).

Verdesoto V. Sandra, Quito 2022, en su estudio acerca de la “Infección de Coronavirus -19 asociado a mayor riesgo de preeclampsia en el embarazo”:

Objetivo: Realizar una revisión rápida de bibliografías para determinar si la infección por el COVID 19 es un factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia en mujeres embarazadas. Esta revisión establecerá si la infección por el virus del SARS COV-2 es un factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia en las embarazadas. Metodología: Se empleo fue el enfoque cualitativo, se usó el método de análisis bibliográfica en las bases de datos de PubMed, Elsevier, Proquest, Cochrane y ScienceDirect. Se tuvo en cuenta la evidencia científica acumulada desde que la Organización Mundial de la Salud declaró la pandemia. Las pruebas indicaron que la infección por el SARS VOC 2 es un factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia. Resultados: Según los resultados se pudo determinar la asociación entre la infección por COVI-19 y el desarrollo de preeclampsia, donde 81 trabajos cumplieron los criterios de búsqueda, y 33 de esos estudios fueron calificados para su inclusión en el estudio. Conclusión: Infección por COV 2 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia; sin embargo, aún no se ha establecido la asociación entre COVID-19 y el desarrollo de preeclampsia (57).

4. OBJETIVO

4.1. Objetivo Principal

Determinar la relación del COVID-19 y las gestantes complicadas con preeclampsia en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Yanahuara – EsSalud. Enero a diciembre del 2021.

4.2. Objetivos Específicos

- A. Describir la relación del COVID-19 con la analítica de laboratorio de gestantes complicadas con preeclampsia del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Yanahuara-EsSalud
- B. Describir la relación del COVID-19 con las complicaciones renales y hepáticas de gestantes complicadas con preeclampsia del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Yanahuara-EsSalud

5. HIPÓTESIS

H1: Entonces el COVID-19 tendría relación directa y significativa con las gestantes complicadas con preeclampsia en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Yanahuara – EsSalud. enero a diciembre del 2021.

III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

1.1. Técnicas:

Para la medición de las variables se usará tablas de recolección de datos, que se aplicará a los registros de atenciones “Historias Clínicas” de las pacientes atendidas en el periodo de enero a diciembre del 2021 (4).

1.2. Instrumentos:

1.2.1. Incluir aquí el instrumento completo

La ficha de recolección de datos se aplica a las historias clínicas de la población definida por sus criterios de inclusión y exclusión, y considera información sobre el paciente, severidad del COVID-19, severidad de la Preeclampsia.

Descripción de la ficha técnica:

Fue creado por un investigador y contiene los siguientes parámetros:

- Apellidos y nombres
- Edad
- Género
- Obesidad:
- Hipertensión arterial
- Diabetes Mellitus
- Pruebas de laboratorio
- Diagnóstico de COVID-19
- Diagnóstico de Preeclampsia
- Evolución clínica de las pacientes.

1.3. Materiales:

RECURSOS MATERIALES				Precio Unitario S/.	Total, S/.
Nro.	Cantida d	Tipo	Descripción		
01	1	Millar	Papel Bond A4 75gr	11.00	11.00
02	1/2	Caja	Lapiceros Faber Castell	4.00	4.00
03	1	Unidad	Corrector	3.00	3.00
04	1	Unidad	Resaltador	2.50	2.50
05	1	Unidad	Archivador de Palanca	8.00	8.00
06	1	Unidad	USB de 16Gb	25.00	25.00
07	30	Unidad	Files	1.00	30.00
TOTAL, S/.					83.50
SERVICIOS					
01	20	Hora	Asesoría		3000.00
			Asesoría estadística		2000.00
	1000	Unidad	Fotocopias		100.00
	25	Hora	Internet		150.00
	1000	Unidad	Impresiones		100.00
	10	Unidad	Anillado		200.00
	4	Unidad	Empastado		200.00
	30	Hora	Movilidad		300.00
	30	Unidad	Refrigerio		300.00
	3	Hora	Validación del Instrumento		500.00
Imprevistos (20 % del Total)					1370.00
TOTAL					8220.00

Fuente: Elaboración propia.

2. Campo de verificación

2.1. Ubicación espacial:

Servicio de Ginecología del Hospital III Yanahuara- EsSalud, Av. Zamácola s/n Yanahuara, Arequipa.

2.2. Ubicación temporal:

El instrumento se aplicará entre los meses de enero a diciembre del 2021

2.3. Unidades de estudio:

Historia clínica de gestantes con diagnóstico de COVID-19 y Preeclampsia.

2.4. Población:

2.4.1. Universo

Total de gestantes con diagnóstico COVID-19 y Preeclampsia atendidas entre enero a diciembre del año 2021.

2.4.2. Muestra:

2.4.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes atendidos en el servicio de ginecología del Hospital III Yanahuara.
- Gestantes con diagnóstico confirmado de COVID – 19
- Gestantes con diagnóstico de Preeclampsia

2.4.2.2. Criterios de exclusión

- Gestantes con registros de historia clínica, exámenes auxiliares y evolución incompletos.

3. Estrategia de Recolección de datos Organización

3.1. Organización

3.1.1. Recursos

3.1.1.1. Humanos

- Investigador
- Asesor Investigación
- Asesor Estadístico

3.1.1.2. Institucionales

- Universidad Católica de Santa María
- Hospital III Yanahuara – EsSalud

3.1.1.3. Materiales

- Materiales de escritorio
- Sistema de Historias Clínicas Virtuales ESSI

3.1.1.4. Financieros

Financiamiento	Préstamo Bancario	Préstamo Familiar	Recursos del Investigador	Total
S/.	---	---	8303.50	8303.50
%	---	---	100	100

3.2. Validación de los Instrumentos

El instrumento siendo una ficha de recolección de datos documentales, se debe validar la construcción de la misma; por ese motivo se someterá a juicio de expertos.

3.3. Criterios para manejo de resultados

3.3.1. Plan de Procesamiento

Una vez aplicado el instrumento de investigación, se elaborará una matriz de datos y construiremos los resultados mediante tablas y gráficos en Excel, asimismo se aplicará la prueba de hipótesis para validar o negar la hipótesis alterna.

4. CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	2022				
	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
La Búsqueda de los Antecedentes	X				
Elaborar el Proyecto		X			
Presentación del Proyecto			X		
Autorización Comité de Ética			X		
Autorización del Hospital Presentación de proyecto			X		
Recolección de datos				X	
Análisis de Datos				X	
Discusión de resultados				X	
Elaboración del informe Final				X	X

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Enfermedad por coronavirus (COVID - 19). [Online].; 2020. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19>.
2. Caparros. Consecuencias maternas y neonatales de la infección por coronavirus COVID-19 durante el embarazo: una scoping review. Revista Española de Salud Pública. 2020; 94: 202004033 Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://www.scielo.org/article/resp/2020.v94/202004033/es/&hl=es&sa=T&oi=gsb-ggp&ct=res&cd=2&d=13572252171578750710&ei=oCzUY4CNM46yyATh1LvICQ&scisig=AAGBfm2umyXQOopxSsX5Hkl4eius4NPFpg.
3. Gómez, Natalia. Pascual, et al. Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias. Revista Española de Quimioterapia. 2020; 33(4): 267 Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7374038/&hl=es&sa=T&oi=gsb-ggp&ct=res&cd=0&d=12695338660970552239&ei=XS3UY5a4A8iEywS6rqpYCQ&scisig=AAGBfm2JRklZtMKeeALXuR1JnHjvhfQuRQ.
4. Hernández et al. Metodología de la investigación. 6th ed.: Mc Graw Hill; 2014 Disponible en: <https://www.uca.ac.cr/wp-content/uploads/2017/10/Investigacion.pdf>.
5. Gonzales. COVID 19 pandemia mundial; 2020 Disponible en: <https://www.clubensayos.com/Ciencia/COVID-19-PANDEMIA-MUNDIAL/5058256.html>.
6. Abreu et al. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. Revista Habanera de Ciencias Médicas. 2020; 19(2): 1-15 Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi%3FIDARTICULO%3D97798&hl=es&sa=T&oi=gsb&ct=res&

[cd=1&d=7881487824085975283&ei=1DjUY9eVEIjMyQTd67-4Ag&scisig=AAGBfm0U4qVjDMYxUkhQizK_YwFNkQlaEQ.](https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://www.researchgate.net/profile/Raul-Salas-Coronado/publication/345919929/origin/structural-characteristics-prevention-measures-diagnosis-and-potential-drugs-to-prevent-and-COVID-19/links/61520ed3d2ebba7be75)

7. Santos Sánchez, Norma Francenia; Salas Coronado, Raúl. Origen, características estructurales, medidas de prevención, diagnóstico y fármacos potenciales para prevenir y controlar COVID-19. Revista Biomédica. 2020; 20(8): e8037 Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://www.researchgate.net/profile/Raul-Salas-Coronado/publication/345919929/origin/structural-characteristics-prevention-measures-diagnosis-and-potential-drugs-to-prevent-and-COVID-19/links/61520ed3d2ebba7be75.
8. Brooks et al. Melnick y Adelberg Microbiología médica: México DF: Mc Graw Hill Education; 2011.
9. University of South Carolina. Pathology, Microbiology and Immunology. [Online].; 2021 [cited 2023 01 2]. Available from: https://sc.edu/study/colleges_schools/medicine/education/basic_science_departments/pathology_microbiology_and_immunology/index.php.
10. Maguiña et al. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. Revista Médica Herediana. 2020; 31(2): 125-131 Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_url?url=http://www.scielo.org.pe/scielo.php%3Fpid%3D%3DS1018-130X2020000200125%26script%3Dsci_arttext&hl=es&sa=T&oi=gsb-ggp&ct=res&cd=2&d=13166272225343049882&ei=m4DUY7ucNo6yyATh1LvICQ&scisig=AAGBfm1cE5bWwDjL5jSlKCBYHxNXik2.
11. Carroll et al. Microbiología médica Interamericana MH, editor.; 2016 Disponible en: <https://img.ibs.it/pdf/9788829928729.pdf>.
12. Ministerio de Salud. Sala situacional COVID - 19 Perú. [Online].; 2022. Available from: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp.
13. Salazar, Daniela, et al. Mecanismos de transmisión del SARS-CoV-2. Acta Nova. 2020; 9(5-6): 773-792 Disponible en:

https://scholar.google.com/scholar_url?url=http://www.scielo.org.bo/scielo.php%3Fpid%3DS1683-07892020000200008%26script%3Dsci_arttext&hl=es&sa=T&oi=gsb-ggp&ct=res&cd=0&d=13351646565265503319&ei=oPTXY8DvHMiKywTA2reoBQ&scisig=AAGBfm1SaUOBOfjR28vw9BuOgCytouU.

14. Delgado et al. SARS-CoV-2 y sistema inmune: una batalla de titanes. *Horiz Med.* 2020; 20(2) Disponible en: <https://www.horizontemedico.usmp.edu.pe/index.php/horizontemed>.
15. Torrens. Interpretación clínica del hemograma. *Revista médica clínica las Condes.* 2015; 26(6): 713-725 Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864015001480&hl=es&sa=T&oi=gsb-ggp&ct=res&cd=0&d=13683607966591316234&ei=TPfXY-v3JokaygSCwpRY&scisig=AAGBfm1cIoVNN_MhzRuuS0RKiVjntg05ag.
16. Albarrán Sánchez, Alejandra, et al. Asociación de los índices neutrófilo/linfocito y linfocito/proteína C reactiva con mortalidad por COVID-19. *Gaceta médica de México.* 2020; 156(6): 563-568 Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://www.scielo.org.mx/scielo.php%3Fscript%3Dsci_arttext%26pid%3DS0016-38132020000600563&hl=es&sa=T&oi=gsb-ggp&ct=res&cd=1&d=4363030503880741240&ei=dPjXY6_MDsiEywS6rpqYCQ&scisig=AAGBfm1mJgjnBYNRd5vCgY9QOTfona0.
17. Basbus, Luis, et al. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19. *Medicina (Buenos Aires).* 2020; 80: 31-36.
18. Moreno, G., et al. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Medicina intensiva.* 2021; 45(1): 42-55 Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021056912030187X&hl=es&sa=T&oi=gsb&ct=res&cd=0&d=18833787126

[74320980&ei=NvnXY9vCD8iEywS6rpqYCQ&scisig=AAGBfm1W4NaaHutAbZK
O2UmdM6mKjLzr_g.](https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://ojs2.utp.edu.co/index.php/revistamedica/article/view/819&hl=es&sa=T&oi=gsb&ct=res&cd=1&d=4177943766528006208&ei=NvnXY9vCD8iEywS6rpqYCQ&scisig=AAGBfm22W4gfR10AC5LAskpOYo6yaK9bHQ)

19. Rosero et al. Dímero D: utilidad diagnóstica y aplicación en la clínica. Revista médica de Risaralda. 2010; 16(2) Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://ojs2.utp.edu.co/index.php/revistamedica/article/view/819&hl=es&sa=T&oi=gsb&ct=res&cd=1&d=4177943766528006208&ei=NvnXY9vCD8iEywS6rpqYCQ&scisig=AAGBfm22W4gfR10AC5LAskpOYo6yaK9bHQ.
20. Tello González, Alejandra, et al. Conceptos generales sobre dímero-D, coagulación y patología trombótica. El residente. 2011; 6(1): 51-58 Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi%3FIDARTICULO%3D28944&hl=es&sa=T&oi=gsb&ct=res&cd=0&d=1154059835932358327&ei=zvnXY6X8N46yyATh1LvICQ&scisig=AAAGBfm00RrgFb6wVJ2g4OaxdVvKPQe9oLA.
21. Manzur, Fernando; Alvear, Ciro; Alayón, Alicia Norma. Papel de la proteína C reactiva en las enfermedades cardiovasculares. Revista Colombiana de Cardiología. 2011; 18(5): 273-278 Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S012056331170198X&hl=es&sa=T&oi=gsb&ct=res&cd=1&d=6739318224187462199&ei=7hTYY_2qHMiKywTA2reoBQ&scisig=AAGBfm3wcy155doxfnMMEgjT9Modzz5XXA.
22. Amezcua-Guerra, Luis M.; Del Villar, Rashidi Springall; Parra, Rafael Bojalil. Proteína C reactiva: aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda. Archivos de cardiología de México. 2007; 77(1): 58-66 Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi%3FIDARTICULO%3D11773&hl=es&sa=T&oi=gsb&ct=res&cd=0&d=15945454233942471089&ei=exXYY8itI86vywSk-bW4DQ&scisig=AAGBfm1Z1Ue03Dotf933LD5ZJIR3YxLk9w.

23. Premoli, Gloria; Villarreal, Juana; González, Anajulia. Proteína C reactiva y su relación con la enfermedad periodontal y aterosclerosis. *Acta Odontológica Venezolana*. 2008; 46(1): 92-93 Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_url?url=http://ve.scielo.org/scielo.php%3Fpid%3DS0001-63652008000100021%26script%3Dsci_arttext&hl=es&sa=T&oi=gsb-ggp&ct=res&cd=0&d=4486988111290170658&ei=qiPYY7DqGciKywTA2reoBQ&scisig=AAGBfm0rwKXdLCggqFpMIplviXk73IXHDw.
24. Reitsma et al. Protein C deficiency: a database of mutations. *Thrombosis and haemostasis*. 1993; 69(1): 77-84 Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0038-1651552&hl=es&sa=T&oi=gsb&ct=res&cd=2&d=8713338353605506692&ei=OCTYY8blHo6yyATh1LvICQ&scisig=AAGBfm2tYE65xvOINH_uVrUGKEJCoJE3UQ.
25. Carter. Proteína C-Reactiva como marcador pronóstico en COVID-19. *Sociedad Iberoamericana de Información Científica*. 2021;: 420-429 Disponible en: <https://www.siicsalud.com/dato/resiiccompleto.php/166499>.
26. Acosta, Giancarlo, et al. Caracterización de pacientes con COVID-19 grave atendidos en un hospital de referencia nacional del Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2020 37;: 253-258 Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rpmpesp/2020.v37n2/253-258/es/>.
27. Lu, Renquan, et al. Lactate dehydrogenase 5 expression in Non-Hodgkin lymphoma is associated with the induced hypoxia regulated protein and poor prognosis. *PLoS One*. 2013; 8(9): e74853 Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://journals.plos.org/plosone/article%3Fid%3D10.1371/journal.pone.0074853&hl=es&sa=T&oi=gsb-ggp&ct=res&cd=0&d=14685501650088425004&ei=YyjYY-vvBo6yyATh1LvICQ&scisig=AAGBfm3N_wt9jo8nvHFMgyQJm5hhsjJfpw.
28. Fountain, James et al. Lactate dehydrogenase isoenzymes in tissues of normal and Ehrlich-Létré ascites tumor-bearing Swiss mice. *Cancer Research*. 1970; 30(4): 998-

1002 Disponible en:
https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://aacrjournals.org/cancerres/article-abstract/30/4/998/477999&hl=es&sa=T&oi=gsb&ct=res&cd=0&d=3672514987129768502&ei=qyjYY734Cs6vywSk-bW4DQ&scisig=AAGBfm37RgIWZ7vgFfOKmKgkAgsMkWQzLA.

29. Buonocore, Ruggero, et al. Analytical imprecision of lactate dehydrogenase in primary serum tubes. *Annals of clinical biochemistry*. 2016; 53(3): 405-408 Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0004563215595644&hl=es&sa=T&oi=gsb-ggp&ct=res&cd=0&d=2397296471769593288&ei=KynYY7jLlciKywTA2reoBQ&scisig=AAGBfm0WmEXrNKUzKIfEC_fhxZSrYRiOUQ.
30. García Arroyo, Adriana, et al. Deshidrogenasa láctica como factor pronóstico en neumonías. *Medicina interna de México*. 2017; 33(5): 563-571 Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://www.scielo.org.mx/scielo.php%3Fscript%3Dsci_arttext%26pid%3DS0186-48662017000500563&hl=es&sa=T&oi=gsb-ggp&ct=res&cd=0&d=10794952353533745110&ei=hCnYY6W0lciKywTA2reoBQ&scisig=AAGBfm1-jJhpuL5egySxuMx6JgA44.
31. Pérez-Flores, Eusebio, et al. Quantifying the mortality caused by the H1N1 influenza virus during the 2009 pandemic in Mexico. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2014; 8(6): 742-748 Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_url?url=http://jdc.org/index.php/journal/article/view/3622&hl=es&sa=T&oi=gsb&ct=res&cd=0&d=11801175759350426734&ei=9inYY4nvCc6vywSk-bW4DQ&scisig=AAGBfm3PaYhOCTMuPgbADyCPoOqRWj9LgA.
32. Rosário, Cristina, et al. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC medicine*. 2013; 11: 1-11 Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://link.springer.com/article/10.1186/1741-7015-11-185&hl=es&sa=T&oi=gsb-

[ggp&ct=res&cd=0&d=12875124855330543231&ei=1irYY7eyMciKywTA2reoBQ&scisig=AAGBfm14TwaWx9tb8M_ltfJN1_UZA3RMaQ.](https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://academic.oup.com/jn/article-abstract/133/5/1549S/4558547&hl=es&sa=T&oi=gsb&ct=res&cd=0&d=6080500251742222971&ei=HSvYY72WL46yyATh1LvICQ&scisig=AAGBfm3rlibRXHgxM6Fdb0Kw-y-Hm3NKMq)

33. Theil, Elizabeth. Ferritin: at the crossroads of iron and oxygen metabolism. *The Journal of nutrition*. 2003; 133(5): 1549S-1553S Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://academic.oup.com/jn/article-abstract/133/5/1549S/4558547&hl=es&sa=T&oi=gsb&ct=res&cd=0&d=6080500251742222971&ei=HSvYY72WL46yyATh1LvICQ&scisig=AAGBfm3rlibRXHgxM6Fdb0Kw-y-Hm3NKMq.
34. Gozzelino, Raffaella; Soares, Miguel. Coupling heme and iron metabolism via ferritin H chain. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2014; 20(11): 1754-1769 Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/ars.2013.5666&hl=es&sa=T&oi=gsb&ct=res&cd=0&d=832347894619775125&ei=qSvYY4TQJM6vywSk-bW4DQ&scisig=AAGBfm39Yv-zMYzcLPbEhK-BQpGmRh25dw.
35. Recalcati, Stefania, et al. New functions for an iron storage protein: the role of ferritin in immunity and autoimmunity. *Journal of autoimmunity*. 2008; 30(1-2): 84-89 Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841107001242&hl=es&sa=T&oi=gsb&ct=res&cd=0&d=12228760367733892653&ei=wS3YY4X8CeeR6rQple2eoAs&scisig=AAGBfm1EjRd520V7H1Y1b6y0hJxfrlCGrA.
36. Cohen, Lyora A., et al. Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a nonclassical secretory pathway. *Blood. The Journal of the American Society of Hematology*. 2010; 116(9): 1574-1584 Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://ashpublications.org/blood/article-abstract/116/9/1574/103896&hl=es&sa=T&oi=gsb&ct=res&cd=0&d=14324947983596032130&ei=iS7YY6ehMc6vywSk-bW4DQ&scisig=AAGBfm2N7g-ITMbzWNb2uB-kQu7SPQvXCQ.

37. Bennett, Tellen D., et al. Very high serum ferritin levels are associated with increased mortality and critical care in pediatric patients. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2011; 12(6): e233-6 Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://europepmc.org/article/med/21263363&hl=es&sa=T&oi=gsc&ct=res&cd=0&d=8778183189668984404&ei=NC_YY4n_gNqGR6rQPs9OE2Ao&scisig=AAGBfm1CtUh4J6gmZIXTwyCOAvMQvz5yVw.
38. Smeltzer, Suzanne C., et al. *Enfermería medicoquirúrgica Interamericana* MH, editor.; 2005 Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://www.academia.edu/download/39327507/brunner_enfermeria_12a_ed.pdf&hl=es&sa=T&oi=gsc&ct=res&cd=0&d=16382316462066076379&ei=cTDYY5O3F46yyATh1LvICQ&scisig=AAGBfm0CO0-V6KjsRftjFAW-eZh09bCCRQ.
39. Ministerio de Salud. Recomendaciones clínicas para la atención domiciliar de pacientes con covid-19; 2021 Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/guias/reportes/RECOM_CLINICAS_EN_ATENCION_DOMIC_PAC_COVID19.pdf.
40. Guevara-Ríos CGM. Factores de riesgo de Preeclampsia, una actualización de la medicina basada en evidencias. *Revista Peruana Investigación Materno Perinatal* , 8(1):30-5. 2019.
41. Depaz Montañez G. Factores de riesgo asociados a Preeclampsia en gestantes del Hospital de San Juan de Lurigancho de enero a setiembre del 2017.: Universidad Nacional Federico Villarreal.; 2019.
42. Castillo. Factores de riesgo asociados con preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Regional Manuel Nuñez Butrón en el periodo enero – diciembre 2017.: Universidad Nacional del Altiplano. Puno, Perú.; 2018.
43. Silva. Nivel educativo materno y riesgo de hipertensión gestacional: el estudio Generación. *Journal of Human Hypertension*. 2008.

44. Ministerio de Salud. Decreto Supremo que establece los criterios técnicos para definir los indicadores de desempeño y compromisos de mejora de los servicios a cumplir en el año 2020. Decreto Supremo N° 027- 2019, 18.; 2019.
45. Mamani. Factores de riesgo que influyen en trastornos Hipertensivos en gestantes del Hospital Carlos Monge Medrano. Juliaca, Puno: Universidad Andina Néstor Cáceres Velásquez.; 2016.
46. Alvarez & Martos. El sobrepeso y la obesidad como factores de riesgo para la preeclampsia. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología, Volumen. 2017; 43(2).
47. Anahua, S. Asociación entre anemia en el embarazo y preeclampsia con signos de severidad en pacientes que acuden al servicio de obstetricia del Hospital Goyeneche, 2020-2021. Arequipa-Perú: Universidad Nacional De San Agustín de Arequipa; 2021 Disponible en: <http://repositorio.unsa.edu.pe/handle/20.500.12773/12313>.
48. Gestational Hypertension and Preeclampsia. The American College of Obstetricians. 135(6). 2020.
49. Sanchez de la Torre. Factores de Riestgo para Preeclampsia - Eclampsia en Mujeres Atendidas en el Hospital Provincial General Latacunga en el Periodo Comprendido entre Enero 2008 a Enero 2009. 2010.
50. Salud Md. Guía de Práctica Clínica para la prevención y manejo de Preeclampsia y Eclampsia - Versión extensa -: Guia de Práctica Clínica. Lima: Instituto Nacional Materno Perinatal, Instituto nacional de salud.; 2017.
51. Zuñiga 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.. Medicina Crítica. 2021; 35(1): 23-27.
52. Torres Zárate JT. “Factores Maternos Asociados con Preeclampsia en Gestantes Atendidas en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza. Arequipa-2017” Arequipa; 2019.

53. Mallqui Minaya SM, Miñano Florian GE. “Factores de riesgos asociados a Preeclampsia en Gestantes Adolescentes atendidas en el Servicio de Ginecoobstetricia del Hospital La Caleta en el año 2018 - 2020” Nuevo Chimbote – Perú; 2022.
54. Bravo Shuña, Miguel Angel. Factores de riesgo de Preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el año 2020 Lima – Perú; 2021.
55. Vázquez Martínez, Juan Carlos. Prevalencia de preeclampsia en embarazadas en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central del Instituto de Previsión Social, 2017. Coronel Oviedo – Paraguay; 2018.
56. Martínez et al. Combinación de riesgo: COVID-19 y preeclampsia. Serie de casos y revisión bibliográfica. Ginecol Obstet Mex Mexico; 2021.
57. Verdesoto Valencia, Sandra Elizabeth. Infección de Coronavirus-19 asociado a mayor riesgo de Preeclampsia en el embarazo. Estudio de revisión bibliográfica; 2022 Disponible en:
https://scholar.google.com/scholar_url?url=http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/27606&hl=es&sa=T&oi=gsb&ct=res&cd=0&d=495071268681381182&ei=bTnY_Y_fLMs6vywSk-bW4DQ&scisig=AAGBfm1_p7XyQwvtVqqMm14cydFEMsSKyg.

V.ANEXOS

ANEXO I: INSTRUMENTO

Ficha Clínica Epidemiológica

Edad:

Semanas de gestación:

COVID - 19

Criterios Clínicos

Severidad

Leve

- | | | |
|----|--------------------|---------------|
| a. | Tos | Si () No () |
| b. | Malestar general. | Si () No () |
| c. | Dolor de garganta. | Si () No () |
| d. | Fiebre. | Si () No () |
| e. | Congestión nasal | Si () No () |

Moderado

- | | | |
|----|---|---------------|
| a. | Disnea o dificultad respiratoria. | Si () No () |
| b. | Frecuencia respiratoria > 22 respiraciones por minuto. | Si () No () |
| c. | Saturación de oxígeno < 95%. | Si () No () |
| d. | Alteración del nivel de conciencia (desorientación, confusión). | Si () No () |
| e. | Hipotensión arterial o shock. | Si () No () |
| f. | Signos clínicos y/o radiológicos de neumonía. | Si () No () |
| g. | Recuento linfocitario menor de 1000 células/pL. | Si () No () |

Severo

- | | | |
|----|--|---------------|
| a. | Frecuencia respiratoria > 22 respiraciones por minuto o PaCO ₂ < 32 mmHg. | Si () No () |
| b. | Alteración del nivel de conciencia. | Si () No () |
| c. | Presión arterial sistólica menor a 100 mmHg o PAM < 65 mmHg. | Si () No () |

- d. $PaO_2 < 60$ mmHg o $PaFi < 300$. Si () No ()
- e. Signos clínicos de fatiga muscular: aleteo nasal, uso de músculos accesorios, desbalance tóraco-abdominal.
Si () No ()
- f. Lactato sérico > 2 mosm/L. Si () No ()

Imágenes

Radiografía de tórax Si () No ()

TAC tórax Si () No ()

Laboratorio

Prueba PCR Si () No ()

Prueba Antígenos Si () No ()

PREECLAMPSIA

Criterios Clínicos

Anamnesis Si () No ()

Examen Físico

Presión arterial

Presión arterial sistólica > 160 mmHg y/o Si () No ()

presión arterial diastólica > 110 mmHg. Si () No ()

PAM > 126 mmHg Si () No ()

Cefalea global Si () No ()

Epigastralgia Si () No ()

Reflejos osteotendinosos

0 ()

1 ()

2 ()

3 ()

4 ()

5 ()

Escotomas Si () No ()

Mareos Si () No ()

Tinitus Si () No ()

Fotopsias Si () No ()

Fotofobia Si () No ()

diplopía Si () No ()

Oliguria Si () No ()

Náuseas y vómitos Si () No ()

Complicaciones renales y hepáticas

Hemograma completo:

Recuento plaquetario menor a 100.000/mm³ Si () No ()

Transaminasas TGO (Aspartato amino transferasa)

TGO mayor a 70 U/I Si () No ()

Deterioro de Función Renal

Creatinina mayor de 1.1 mg/dl o el doble en caso de ausencia de patología renal.

Si () No ()

Proteinuria

Igual o mayor de 300 mg en orina de 24 horas o una relación proteína / creatinina mayor igual a 0.30 Si () No ()

Bilirrubina

Mayor a 1.2 mg/dl. a expensas de la indirecta Si () No ()

Otros exámenes auxiliares

Radiografía de tórax en sospecha de Edema pulmonar Si () No ()

ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo..... con DNI N°
.....he sido informado por el MC Dany Clifton Palomino Cabrera, acerca de la importancia que implica la ejecución del estudio.

Se me ha explicado sobre la importancia que implica investigar la relación del COVID.19 y la Preeclampsia en gestantes, para obtener mayor información que permita evitar futuras complicaciones; y además de las posibles conclusiones que derivan de la propuesta de investigación.

He sido informada de los riesgos y beneficios que se desprenden del estudio, de forma clara y consistente.

He podido realizar todas las consultas que consideré, las cuales han sido respondidas de una forma suficiente y aceptable.

En ese sentido, de forma consciente y voluntaria doy mi consentimiento para que se me evalúe y revise la información de mi historia clínica, accediendo también a responder preguntas hechas mediante un encuestador y toma de muestras de sangre venosa, teniendo pleno conocimiento de los posibles riesgos y beneficios que podrían desprenderse de dicho acto.

.....

Firma del paciente

DNI

.....

Firma del investigador

DNI

.....

Código asignado para el participante:

ANEXO 3 FICHAS DE VALIDACIÓN

INFORME DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

I. DATOS GENERALES


Título de la Investigación: COVID 19 EN GESTANTES COMPLICADAS CON PREECLAMPSIA EN EL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL HOSPITAL YANAHUARA – ESSALUD. ENERO A DICIEMBRE DE 2021

Nombre del Experto: Alberto Cáceres Huambo

II. ASPECTOS A VALIDAR EN EL CUESTIONARIO

Aspectos a Evaluar	Descripción:	Evaluación Cumple/ No cumple	Preguntas a corregir
1. Claridad	Las preguntas están elaboradas usando un lenguaje apropiado	✓	
2. Objetividad	Las preguntas están expresadas en aspectos observables	✓	
3. Conveniencia	Las preguntas están adecuadas al tema a ser investigado	✓	
4. Organización	Existe una organización lógica y sintáctica en el cuestionario	✓	
5. Suficiencia	El cuestionario comprende todos los indicadores en cantidad y calidad	✓	
6. Intencionalidad	El cuestionario es adecuado para medir los indicadores de la investigación	✓	
7. Consistencia	Las preguntas están basadas en aspectos teóricos del tema investigado	✓	
8. Coherencia	Existe relación entre las preguntas e indicadores	✓	
9. Estructura	La estructura del cuestionario responde a las preguntas de la investigación	✓	
10. Pertinencia	El cuestionario es útil y oportuno para la investigación	✓	

III. OBSERVACIONES GENERALES


 Nombre: _____
 No. DNI: 26416379

INFORME DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

I. DATOS GENERALES

Título de la Investigación: COVID 19 EN GESTANTES COMPLICADAS CON PREECLAMPSIA EN EL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL HOSPITAL YANAHUARA - ESSALUD. ENERO A DICIEMBRE DE 2021

Nombre del Experto: *Wifredo Guillen Polanco Torneo*

II. ASPECTOS A VALIDAR EN EL CUESTIONARIO

Aspectos a Evaluar	Descripción:	Evaluación Cumple/ No cumple	Preguntas a corregir
1. Claridad	Las preguntas están elaboradas usando un lenguaje apropiado	/	
2. Objetividad	Las preguntas están expresadas en aspectos observables	/	
3. Conveniencia	Las preguntas están adecuadas al tema a ser investigado	/	
4. Organización	Existe una organización lógica y sintáctica en el cuestionario	/	
5. Suficiencia	El cuestionario comprende todos los indicadores en cantidad y calidad	/	
6. Intencionalidad	El cuestionario es adecuado para medir los indicadores de la investigación	/	
7. Consistencia	Las preguntas están basadas en aspectos teóricos del tema investigado	/	
8. Coherencia	Existe relación entre las preguntas e indicadores	/	
9. Estructura	La estructura del cuestionario responde a las preguntas de la investigación	/	
10. Pertinencia	El cuestionario es útil y oportuno para la investigación	/	

III. OBSERVACIONES GENERALES

[Firma]
Nombre:
No. DNI: 29 237 570

**ANEXO 4:
CERTIFICADO**



**ASOCIACIÓN PERUANA DE
FACULTADES DE MEDICINA**

POR UNA EDUCACIÓN MÉDICA DE CALIDAD Y COMPROMISO SOCIAL



CERTIFICADO

La Asociación Peruana de Facultades de Medicina certifica que:

DANY CLIFTON PALOMINO CABRERA

Aprobó satisfactoriamente el "Curso: Salud Mental 2023" del Programa de Apoyo a la Segunda Especialidad de la Residencia Médica, realizado desde el 01 de febrero al 30 de abril, con una duración de 72 horas y un valor académico de 3.00 créditos. Nota 14.29.

Fecha de emisión: 17 de febrero de 2023



DR. LUIS PODESTA GAVILANO
Presidente de ASPEFAM

Auspiciado por la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Piura
mediante Resolución N° 032-D-2023-D-FCS.