

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**  
**Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”**

**Departamento de Ginecología y Obstetricia**  
**Subdirección de estudios de posgrado**



**TESIS COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN**  
**GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**Título:**

Resultados maternos y perinatales en pacientes con Sars-CoV-2 vs pacientes con  
influenza

**Autor:**

Dra. Paola Alejandra Pérez Tapia

**Titular responsable del proyecto:**

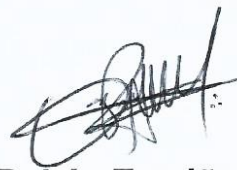
Dra. Clara Del Carmen Flores Acosta

**RESULTADOS MATERNOS Y PERINATALES EN PACIENTES CON  
SARS-COV-2 VS PACIENTES CON INFLUENZA**

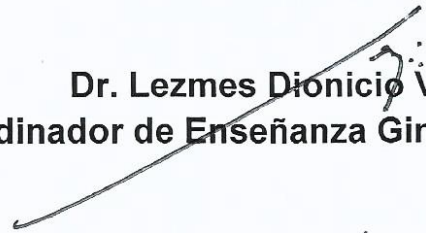
**Aprobación de la tesis:**



**Dra. Clara Del Carmen Flores Acosta  
Investigador principal**



**Dr. Óscar Rubén Treviño Montemayor  
Coordinador de Investigación**



**Dr. Lezmes Dionicio Valdéz Chapa  
Coordinador de Enseñanza Ginecología y Obstetricia**



**Dr. med. Abel Guzmán López  
Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia**



**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez  
Subdirector de Estudios de Posgrado**



**Dr. Adrian Camacho Ortíz**  
**Jefe del Departamento de Infectología**



**Dra. Magaly Padilla Orozco**  
**Jefe del departamento de Epidemiología**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres por su amor y paciencia incondicional, por el apoyo ilimitado para hacer realidad mis sueños, son mi mayor inspiración para seguir adelante. A mi hermana que es un ejemplo en mi vida en todos los sentidos, que siempre me acompaña y aconseja cuando más la necesito.

Agradezco con gran respeto y cariño a mi asesora de tesis Dra Clara Flores, por su apoyo, consejo y guía en la elaboración de este trabajo y durante mi formación en el Hospital Universitario.

## TABLA DE CONTENIDO

1.-	INTRODUCCIÓN .....	1
2.-	MARCO TEÓRICO.....	2
3.-	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
4.-	HIPÓTESIS .....	12
5.-	OBJETIVOS .....	12
6.-	METODOLOGÍA .....	13
7.-	MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	13
8.-	RESULTADOS .....	17
9.-	DISCUSIÓN .....	21
10.-	CONCLUSIÓN .....	24
11.-	IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES .....	25
13.-	BIBLIOGRAFÍA .....	29

## INDICE DE TABLAS

1.- Cuadro comparativo de los efectos sistémicos de influenza vs covid-19 en la mujer embarazada y sus productos .....	11
2.- Variables del estudio.....	16
3.- Características clínicas y demográficas.....	19
4.- Comparación de síntomas, severidad y desenlaces neonatales...	21

## INTRODUCCIÓN

Un componente crítico para el manejo de una enfermedad transmisible es el cuidado de la población vulnerable. Las mujeres embarazadas son conocidas por ser desproporcionadamente afectadas por enfermedades respiratorias asociadas al incremento de la tasa de morbi-mortalidad.

Durante el embarazo, el sistema inmune funciona como un caso particular de tolerancia frente a antígenos semiallogénicos; para nuestra especie, estos mecanismos son muy eficientes y permiten que el binomio madre/feto convivan en armonía durante la gestación, por lo que los mecanismos de tolerancia materna están sobre regulados, para proteger al feto de los ataques inmunológicos maternos.<sup>1</sup>

Desde el punto de vista inmunológico, la mujer gestante se considera una población de riesgo debido a los mecanismos de regulación inmunológica de tolerancia, para contraer enfermedades infecciosas con una probabilidad mayor de complicaciones. Por tal motivo, se les ha dado prioridad en el manejo de enfermedades potencialmente infecciosas, tal es el caso de los virus respiratorios influenza AH1N1, el virus SARS y MERS que reportan graves complicaciones, tanto maternas como fetales y riesgo elevado de mortalidad en la mujer gestante en años anteriores.<sup>1</sup>

El objetivo de este estudio es principalmente conocer las complicaciones que el virus covid-19 puede tener sobre las pacientes embarazadas en cualquier etapa de la gestación, haciendo un comparativo con gestantes que presentaron el virus de la influenza, siendo este el causal de la última pandemia registrada por un agente viral respiratorio, en el cual se reportaron mayor grado de complicaciones en las pacientes gestantes en comparación con las no gestantes, incremento del riesgo de ingreso a la unidad de cuidados intensivos y por consiguiente aumento de la tasa de mortalidad.

El presente trabajo se enfoca en buscar si es posible que el virus respiratorio covid-19 puede causar las mismas repercusiones sobre la mujer gestante comparativamente con el virus de la influenza, con el fin de continuar la búsqueda de medidas preventivas que permitan paliar el riesgo de morbi-mortalidad materno-fetal.

## **MARCO TEORICO**

En las mujeres embarazadas, la adaptación local del sistema inmunológico materno permite la coexistencia exitosa entre la madre y el semi-aloinjerto que es el feto-placenta que expresa genes maternos (propios) y paternos (no propios). Las respuestas inmunitarias adaptativas citotóxicas se reducen, se omiten o incluso se anulan, mientras que se mejora la inmunidad adaptativa reguladora. Por el contrario, la inmunidad innata (natural) permanece intacta con dos propósitos: uno, continuar proporcionando la defensa del huésped contra la infección, y dos, interactuar con los tejidos fetales para promover la placentación y el embarazo exitosos.<sup>1</sup>

Los virus de la gripe son miembros de la familia orthomyxoviridae en los que los virus A, B y C, que se diferencian en las características antigénicas de la nucleoproteína (NP) y antígenos de la proteína de la matriz (M). Los virus A se subdividen con base en sus antígenos de superficie de hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N), las cepas individuales se designan con arreglo al sitio de origen, número de virus aislado, año de aislamiento y subtipo. El virus A de gripe posee 16 subtipos H distintos y 9 subtipos N distintos. De ellos solo los subtipos H1, H2, H3, N1 y N2 han causado epidemias en los seres humanos.<sup>2</sup>

Los virus A y B de gripe son los patógenos más estudiados entre la familia orthomyxoviridae; sus genomas consisten en 8 segmentos de RNA monocatenario que codifican las proteínas estructurales y no estructurales. Gracias a que el genoma se encuentra segmentado es grande la oportunidad de redistribución génica durante las infecciones, lo que permite que los antígenos tanto H como N muestren variaciones genéticas que les permitan causar nuevamente brotes, las



mutaciones pueden ocurrir en un antígeno aislado o en ambos, y se ha relacionado con la propagación de persona a persona.<sup>2</sup>

Cada año se registran brotes de gripe, aunque varían de manera amplia en extensión e intensidad, las pandemias globales han surgido a intervalos variables, pero menos frecuentes a los brotes interpandémicos. La pandemia más reciente del virus A se registró en el marzo del 2009 causada por el virus A/H1N1 que se propagó rápidamente a escala mundial en los meses siguientes, asociado a una elevada tasa de mortalidad.

La población que se vio más afectada durante la pandemia del 2009 a 2010 fueron personas mayores de 60 años, menores de 4 años, enfermos crónico-degenerativos de predominio pulmonar y cardiovascular, inmunodeficiencias y un grupo no esperado con mayor riesgo, las mujeres embarazadas.

Las mujeres embarazadas tuvieron una tasa de hospitalización y muerte hasta 10 veces mayor en comparación con otras mujeres en el mismo rango de edad. La etapa del embarazo también modificó el grado de severidad de los síntomas y daños asociados a la influenza. Debido a que el sistema inmunitario se encuentra deprimido durante el periodo gestacional, se ha encontrado que este grupo de pacientes son más propensas a presentar neumonía y síndrome de distrés respiratorio del adulto (SARS), además el útero grávido eleva el diafragma y como consecuencia reduce la capacidad de expansión pulmonar, aparece mayormente edema y congestión.<sup>3</sup> Se registró una tasa de hospitalización 4 veces mayor en mujeres embarazadas en comparación con la población en general, al mismo tiempo se encontró que la mortalidad aumentaba particularmente en mujeres infectadas durante el tercer trimestre o en las primeras 4 semanas de post-parto.<sup>3</sup> Aunque las mujeres embarazadas con frecuencia presentaban síntomas leves o moderados, muchas tenían una progresión y un deterioro clínico rápido.<sup>4</sup>

Algunos estudios han reportado efectos del virus en las mujeres embarazadas con enfermedad grave y sus productos. Entre estos se incluyen partos de productos prematuros y muy prematuros en aproximadamente el 63% del total de mujeres infectadas que dieron a luz, el 43.8% obtuvo productos de bajo peso al

nacer, de manera similar el 25 % de los nacidos después del alta hospitalaria por influenza eran pequeños para la edad gestacional en comparación con el 10% de la población en general. <sup>3</sup>

Aun cuando no se cuenta con números exactos sobre el impacto del virus AH1N1 debido al múltiples sesgos, como el antecedente de enfermedades previas, o la disminución de reportes en casos del primer trimestre por desconocimiento de la madre sobre su embarazo, se han tomado numerosas medidas preventivas sobre la enfermedad en la mujer embarazada.

Tradicionalmente a las mujeres embarazadas se les ha otorgado prioridad en la asignación de recursos de prevención y tratamiento durante los brotes de influenza debido a su mayor riesgo de morbi-mortalidad. Mujeres que se encuentren cursando el segundo o tercer trimestre y/o padezcan alguna enfermedad crónica que condicione un estado inmunológico deprimido son las de especialmente mayor riesgo. <sup>5</sup>

Este hallazgo demuestra la importancia de la educación respecto a las recomendaciones de vacunación durante el embarazo y la necesidad de realizar de manera oportuna pruebas rápidas para la detección del virus, además se recomienda el uso temprano de antivirales en caso de sospecha de influenza. <sup>6</sup>

La CDC recomienda el tratamiento antiviral inmediato de las mujeres embarazadas con influenza AH1N1 presunta o confirmada, idealmente dentro de las 48 horas posteriores al inicio de los síntomas, ya que se encontró que aquellas pacientes que recibían los antivirales posteriormente a este periodo tenían un riesgo de ingreso en la UCI o de muerte aproximadamente 4 veces mayor. <sup>4</sup>

Durante un estudio realizado en Noruega entre el año 2009 al 2010 se encontraron 117,347 casos de mujeres embarazadas diagnosticadas con influenza y la mortalidad fetal era de 4.9 muertes por 1000 nacimientos. Durante la pandemia, el 54% de las mujeres fueron vacunadas durante el embarazo y se encontró una reducción sustancial del riesgo de infección, sin embargo, el riesgo de muerte fetal, no se redujo significativamente. <sup>7</sup>

Por lo anterior, instituciones de talla internacional como la OMS, ACOG y la CDC, entre otras han promovido el uso de la vacuna trivalente inactivada estacional en las mujeres embarazadas tomando en cuenta la tasa de morbi-mortalidad que se observó durante la pandemia del 2009. Actualmente se encuentra en el esquema de vacunación nacional de la mujer embarazada, recomendándose la aplicación cuando ésta se encuentre disponible y en cualquier etapa del embarazo.

Desde el 2012 la OMS ha recomendado que los países que realizan programas de vacunación contra la influenza prioricen a las mujeres embarazadas, con el objetivo de protegerlas de la influenza grave, además también se ha demostrado que los beneficios de la inmunización materna se extienden a los recién nacidos a través de la transferencia de anticuerpos maternos, lo que proporciona inmunidad pasiva.<sup>8</sup>

Múltiples estudios clínicos y datos de vigilancia han demostrado los beneficios de la vacunación contra la influenza para pacientes embarazadas, incluidas aquellas con infección por VIH. Las pacientes embarazadas logran la seroprotección a tasas similares a las de las pacientes no embarazada, aunque puede haber algunas diferencias en la respuesta de anticuerpos de las pacientes embarazadas a la vacuna contra la influenza en comparación con las pacientes no embarazadas.<sup>9</sup>

En una revisión sistemática y metaanálisis de 2014 de estudios de cohortes de vacunación para prevenir la influenza en adultos sanos, las vacunas H1N1 redujeron el riesgo de enfermedad similar a la influenza en pacientes embarazadas en un 89% y la vacuna estacional redujo el riesgo de enfermedad similar a la influenza en pacientes embarazadas en un % (IC del 95%: 11-35). Los recién nacidos de pacientes vacunados tuvieron una reducción del 41% en la influenza confirmada por laboratorio.<sup>9</sup>

Además de proteger a la paciente embarazada, la vacunación contra la influenza durante el embarazo protege al lactante durante varios meses después del nacimiento. La inmunización materna prenatal induce niveles sustanciales de inmunoglobulina G (IgG) sérica específica contra la influenza, que se transfiere

activamente a través de la placenta al feto, e IgA específica contra la influenza en la leche materna, que se transfiere al lactante. Por lo tanto, la vacunación materna prenatal es una estrategia eficaz para reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con la influenza entre los lactantes, que tienen un mayor riesgo de contraer influenza grave y no son elegibles para la vacunación hasta los seis meses de edad porque no logran generar una respuesta inmunitaria adecuada. La vacuna materna también puede reducir las hospitalizaciones por todas las causas de infección aguda del tracto respiratorio inferior antes de los tres meses de edad. <sup>9</sup>

Actualmente el mundo atraviesa un nuevo reto en salud pública, una nueva pandemia generada por el coronavirus 2019, el cual ha tenido un gran impacto en todos los sistemas de salud, teniendo a la fecha 170 millones de contagios y 3.4 millones de muertes registradas a nivel mundial.

Un componente crítico en el manejo de cualquier amenaza de enfermedad transmisible es el cuidado de las poblaciones vulnerables. Como se ha venido mencionando, las mujeres embarazadas se ven desproporcionadamente afectadas por enfermedades respiratorias asociadas a una mayor morbi-mortalidad materna, las epidemias de coronavirus causadas por el Sars-CoV-2 y el síndrome respiratorio del medio oriente (MERS-CoV) de las últimas dos décadas han sido especialmente graves ya que hasta un tercio de las mujeres infectadas mueren a causa de sus complicaciones. <sup>10</sup>

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) fue declarada pandemia por la OMS el 11 de marzo del 2020, caracterizada por una propagación indiscriminada y sostenida, por lo que será probable encontrar mujeres con este virus en todos los trimestres del embarazo. <sup>10</sup>

Los coronavirus poseen una estructura esférica, su virión se encuentra envuelto y son los virus más grandes de ARN de cadena positiva. Ellos tienen una amplia gama de huéspedes, incluidos aves, animales de granja, mascotas, camellos y murciélagos, en los que causan principalmente enfermedades respiratorias y gastrointestinales. Pertenecientes al orden Nidovirales, familia Coronaviridae y la subfamilia Orthocoronaviridae, hay cuatro géneros de coronavirus:

Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Deltacoronavirus y Gammacoronavirus. En los humanos, son una causa de enfermedades leves, incluidos los resfriados comunes que ocurren en los niños y adultos, y se creía que tenían una importancia médica modesta. Sin embargo, dos coronavirus zoonóticos, incluido el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), pueden producir infecciones graves del tracto respiratorio inferior. <sup>11</sup>

Los coronavirus tienen el potencial de causar resultados adversos maternos o perinatales y la actual falta de datos sobre las consecuencias de una infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo hace recomendable la detección sistemática de cualquier sospecha de infección. Si esto último es confirmado, se sugiere un seguimiento estrecho para las madres y sus fetos. <sup>12</sup>

Aunque hubo relativamente pocos casos documentados de SARS durante el embarazo, varios informes de casos y pequeños estudios clínicos han descrito los efectos clínicos en mujeres embarazadas y sus bebés. Se encontró que la infección por coronavirus del SARS se asocia con enfermedad materna grave, muerte materna y aborto espontáneo. Los resultados clínicos entre las mujeres embarazadas con SARS en Hong Kong fueron más graves que los reportados en mujeres infectadas que no estaban embarazadas. Se evaluaron los resultados obstétricos de una cohorte de mujeres embarazadas que desarrollaron SARS en Hong Kong durante el período del 1 de febrero al 31 de julio de 2003. Cuatro de las 7 mujeres (57%) que presentaron durante el primer trimestre sufrieron abortos espontáneos, probablemente como resultado de la hipoxia causada por la dificultad respiratoria aguda relacionada con el SARS. Entre las 5 mujeres que se presentaron después de las 24 semanas de gestación, 4 tuvieron partos prematuros. <sup>11</sup>

En el único estudio informado sobre la patología placentaria de madres con SARS, de 7 mujeres infectadas. 2 durante el primer trimestre, las cuales se encontraron completamente normales, 3 placentas de madres con infección aguda eran anormales, con aumento de la fibrina subcoriónica e intervillosa, que pudiera estar asociado a un flujo sanguíneo materno anormal a la placenta. Las otras 2

placentas eran de mujeres convalecientes en el 3er trimestre, mostraron vasculopatía trombótica fetal extensa con áreas de vellosidades coriónicas avasculares, hallazgos crónicos de mala perfusión vascular fetal. Estos 2 embarazos también se complicaron con oligohidramnios y tuvieron resultados obstétricos deficientes, ambos bebés habían desarrollado RCIU. Es interesante que la vellitis, el hallazgo microscópico de inflamación de las vellosidades coriónicas que es el sello histológico de muchas infecciones hematógenas maternas que se transmiten a través de la placenta al feto, no se identificó en ninguna de estas placentas.<sup>11</sup>

Aunque el COVID-19 es un virus principalmente respiratorio, tiene importantes efectos sistémicos que incluyen hipertensión, daño renal, trombocitopenia y daño hepático. Como se cree que el SARS-CoV-2 invade al huésped a través del receptor de entrada celular angiotensina- enzima convertidora 2 (ECA2), se cree que estos signos y síntomas en la infección por SARS-CoV-2 se deben a la vasoconstricción resultante de la disfunción del sistema renina-angiotensina. Por el contrario, las características clínicas de la preeclampsia son principalmente consecuencia del daño endotelial originado por el estrés oxidativo placentario y el estado antiangiogénico, que conduce a la aparición de hipertensión y proteinuria, elevación de enzimas hepáticas, insuficiencia renal o trombocitopenia, entre otros, se ha informado una mayor incidencia de preeclampsia entre las madres infectadas con SARS-CoV-2 en comparación con la población general.<sup>13</sup>

Se ha reportado una relación entre la dosis infectante de covid-19 y el nivel de severidad de los síntomas, incluyendo otros virus como influenza y SARS. Con el objetivo de priorizar las medidas de protección personal de la población, se realizó un estudio que demostraba como las medidas preventivas, como el uso de cubrebocas, el lavado de manos, el distanciamiento social y protección ocular reducían la probabilidad de contagio y el riesgo de padecer síntomas respiratorios severos.<sup>14</sup>

Actualmente no se cuenta con suficiente información para determinar el daño que puede ocasionar el SARS-CoV-2 en la mujer embarazada, es por eso que se

enfatisa en el uso de equipo de protección personal, medidas de distanciamiento, lavado de manos, entre otros. Por el momento aún no se cuenta con un tratamiento específico contra el virus, se han realizado manejos intrahospitalarios enfocados en el alivio y prevención de los síntomas para impedir el desarrollo a cuadros clínicos severos. De acuerdo con los datos disponibles de la Organización Mundial de la Salud, se tiene documentado que existen 269 vacunas candidatas contra la COVID 19 en desarrollo en el mundo, siendo 85 las que han llegado a desarrollo clínico, y de estas, 16 se encuentran en la fase 3 de ensayos clínicos, y cuatro en ensayos clínicos de fase 4.<sup>15</sup>

México se convierte en el primer país en el mundo en contar con cinco vacunas distintas para proteger a la población contra el virus SARSCoV-2, entre las que se encuentran: PfizerBioNTech, CanSinobio, Sputnik V, AstraZeneca y COVAX.<sup>15</sup>

Es de suma importancia estudiar el comportamiento del SARS-CoV-2 en las mujeres embarazadas, determinar si tendrá efectos de morbi-mortalidad como los ocasionados por el virus H1N1 en el año 2009.

INFLUENZA	COVID
Curso clínico más severo con mayor riesgo de mortalidad.	Mayor riesgo de complicaciones.
La tasa de contagio es similar a las no embarazadas, sin embargo, aumenta el riesgo de hospitalización e ingreso a la terapia intensiva.	Riesgo de parto pretérmino (7.2%).
Aunque es poco común, se ha reportado transmisión transplacentaria al feto.	Muerte fetal intrauterina en hasta del 3.1%
Aumento de riesgo de anomalías congénitas (labio leporino, defectos del tubo neural, hidrocefalia, defectos cardíacos).	La fiebre e hipoxemia incrementan el riesgo de trabajo de parto prematuro, ruptura prematura de membranas, patrón anormal de la frecuencia cardíaca fetal).
Mayor riesgo de aborto espontáneo, parto pretérmino, bajo peso al nacer, productos pequeños para la edad gestacional, muerte fetal.	Aun no hay suficientes estudios para reportar incremento de malformaciones congénitas.
Incremento del riesgo de sufrimiento fetal agudo.	Incremento de la tasa cesáreas.

Tabla 1. Cuadro comparativo de los efectos sistémicos de influenza vs covid-19 en la mujer embarazada y sus productos. <sup>16,9</sup>



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El virus respiratorio covid-19 es el agente causal de la actual pandemia que vive nuestra sociedad, ha generado miles de muertes todos los días, ha disminuido la calidad de vida en un porcentaje importante de pacientes que han padecido esta enfermedad con complicaciones clínicas de moderadas a severas. Se han reportado hasta el momento numerosas complicaciones a nivel mundial sobre el covid-19 en paciente embarazadas asociadas a los síntomas, entre ellos, trabajos de parto prematuro, ruptura prematura de membranas, muerte fetal intrauterina, no ha habido suficiente evidencia de malformaciones asociadas al virus. Durante el 2010 la pandemia causada por el virus respiratorio de la influenza, se reportaron numerosas complicaciones entre las que se encontraba el incremento de la morbimortalidad materna y fetal, trabajo de parto pretérmino, sufrimiento fetal agudo, muerte fetal intrauterina, entre muchas otras más.

Debido a que no se ha podido controlar aun su tasa de contagios, es importante conocer las repercusiones a corto y largo plazo en las pacientes embarazadas con diagnóstico de covid-19, en el presente trabajo se estudiarán las complicaciones maternas y fetales de pacientes embarazadas que hayan presentado la infección tanto de covid-19 como de influenza en el Hospital Universitario Dr José Eleuterio González, con el fin de conocer si este nuevo virus respiratorio es capaz de generar complicaciones como las ya estudiadas por el virus de la influenza.

## **JUSTIFICACION**

Tomando en cuenta que la enfermedad por covid-19 es un problema observado todos los días, a nivel mundial, siendo esta responsable de un gran número de muertes y complicaciones graves a corto y largo plazo, nos damos a la tarea de investigar la relación que existe entre las pacientes embarazadas infectadas con covid-19 vs las pacientes embarazadas con influenza, con el objetivo principal de conocer si existe una afectación similar entre los síndromes

respiratorios que pueda dar pie a nuevas investigaciones que incluyan medidas preventivas y terapéuticas que puedan disminuir las tasas de morbi-mortalidad maternas y fetales.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe diferencia entre los resultados maternos y perinatales en pacientes embarazadas con Sars-Cov-2 y pacientes embarazadas con influenza?

## **HIPOTESIS**

Las pacientes embarazadas con Sars-Cov-2 pueden presentar complicaciones materno-fetales perinatales similares a las pacientes embarazadas con influenza.

## **HIPOTESIS NULA**

Las pacientes embarazadas con Sars-Cov-2 no presentan complicaciones materno-fetales perinatales similares a las encontradas en pacientes embarazadas con influenza.

## **OBJETIVOS**

**Objetivo principal:** Identificar si el virus Sars-Cov-2 puede ocasionar complicaciones materno-fetales perinatales similares a las del virus de la influenza.

### **Objetivo secundario:**

Identificar las complicaciones que pueden presentar las mujeres gestantes que contraen la infección por el virus covid-19

Determinar las complicaciones materno-fetales derivadas de la infección por el virus de influenza.

## **METODOLOGÍA**

### **TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se realizó un estudio retrospectivo a través de expedientes de pacientes embarazadas con diagnóstico de influenza y covid-19, que hayan cursado con un embarazo de cualquier trimestre, en el Hospital Universitario UANL, durante un periodo comprendido desde enero 2017 hasta noviembre 2021.

Se llevó a cabo una revisión de expedientes clínicos para obtener información sobre el diagnóstico, ya sea que se haya realizado con PCR o prueba de antígeno, para ambos virus.

### **MUESTRA**

#### **CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION**

Criterios de inclusión:

Expedientes de pacientes embarazadas mayores de edad, en trimestre gestacional indistinto con prueba PCR o prueba de antígenos positiva para Sars-Cov-2 o prueba de antígenos para influenza positiva.

Criterios de exclusión:

- 1.- Pacientes con síntomas respiratorios sin prueba COVID o influenza positiva.
- 2.- Pacientes con padecimientos respiratorios crónicos previos.
- 3.- Pacientes con padecimientos oncológicos previos, aun en tratamiento o en estado terminal.
- 4.- Pacientes sin prueba de embarazo positiva.
- 5.- Pacientes inmunocomprometidas.
- 6.- Expedientes incompletos.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se utilizaron únicamente los expedientes clínicos que cumplieron estrictamente con los criterios de inclusión y se eliminaron lo que cumplieron criterios de exclusión de pacientes embarazadas atendidas en el hospital universitario Dr José Eleuterio González. En total se utilizaron 57 expediente para pacientes embarazadas con covid-19 y 36 expedientes de paciente embarazadas con influenza.

Se compararon los resultados obtenidos entre las pacientes gestantes con covid-19 vs las pacientes gestantes con influenza.

## VARIABLES

<b>Maternas</b>	<b>Fetales</b>	<b>Perinatales</b>
Edad materna	Edad gestacional	Anomalías congénitas (labio leporino, defectos del tubo neural, hidrocefalia, defectos cardiacos)
Muerte materna	Muerte fetal	Producto pequeño para la edad gestacional
Cesárea	Sufrimiento fetal agudo	Peso bajo para la edad gestacional
Parto	RCTG clase II	Calificación de Apgar
Aborto espontáneo	RCTG clase III	Calificación de Silverman
Parto pretérmino		PCR positiva para Covid-19
Ruptura prematura de membranas		Prueba de antígeno positiva para COVID-19
Amenaza de aborto		Prueba de antígeno positiva para influenza
PCR positiva para Covid-19		
Prueba de antígeno positiva para COVID-19		
Prueba de antígeno positiva para influenza		
Síntomas: Cefalea, fiebre, disnea, anosmia, ageusia, neumonía.		

**Tabla 2.** Variables del estudio.

## **CÁLCULO MUESTRAL**

Se realizó un estudio poblacional en el que fueron incluidas las pacientes embarazadas, mayores de edad, con embarazo de cualquier edad gestacional atendidas en el Hospital Universitario Dr José Eleuterio González, con prueba positiva de antígenos para influenza, y prueba de antígenos o PCR positiva para COVID-19, en el periodo de enero 2017 para incluir al mayor número posible de paciente con influenza, al mes de noviembre del 2021, con un muestreo a conveniencia.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

En la estadística descriptiva se reportaron frecuencias y porcentajes para variables categóricas. Para las variables cuantitativas se reportaron medidas de tendencia central y dispersión (media/mediana; desviación estándar/rango intercuartil), previa valoración de la distribución de las variables por medio de la prueba de Kolmogórov-Smirnov.

Se compararon variables categóricas por medio de la prueba de Chi cuadrada de Pearson o Test Exacto de Fisher. Para las variables cuantitativas se compararon grupos por medio de la prueba de T-Student y/o U de Mann Whitney para grupos independientes.

Se consideró un valor de  $P < 0.05$  y un intervalo de confianza al 95% como estadísticamente significativo. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 25.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se llevó a cabo respetando las normas éticas y profesionales con respecto a la realización de estudios de investigación. Se sometió y aprobó por parte del comité institucional de investigación y ética. Se encuentra en apego con los lineamientos de la declaración de Helsinki, informe Belmont y código de Nuremberg. A sí mismo se encuentra en concordancia con las Buenas Prácticas Clínicas internacionalmente estipuladas.

## RESULTADOS

Se incluyó un total de 88 pacientes embarazadas, de las cuales 57 pertenecientes al grupo que padeció COVID-19 y 31 al grupo que padeció influenza. El total de la población pertenecía a la etnia hispana, la edad promedio de la población en general fue de 26.02 (DE 6.05) años con un IMC promedio de 29.46 (DE 5.33). La edad gestacional fue estadísticamente superior en el grupo que padeció influenza (37.58 vs. 39 semanas;  $p, <.0001$ ). Un total de 11.3% padecía algún tipo de diabetes, y el 5.7% presentó algún trastorno hipertensivo del embarazo. A sí mismo se encontró una mayor prevalencia de trastornos hipertensivos del embarazo en el grupo de paciente con influenza (9.7% vs 3.5%;  $p, .035$ ). en cuanto al tipo de prueba realizado el grupo con covid-19 se realizó pruebas PCR y antígenos (96.5 y 3.5%) mientras que las pacientes con influenza en su totalidad se realizaron pruebas únicamente de antígenos.

En la **Tabla 1** se pueden discernir las características clínicas y epidemiológicas de acuerdo con el grupo de estudio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad, IMC, presencia de diabetes, asma bronquial u otras comorbilidades. A sí mismo, el estado gestacional al diagnóstico fue el embarazo 100% de las pacientes con COVID y 93.5% en las pacientes con influenza, en estado puerperal únicamente fueron revisadas el 6.5% de las pacientes, sin diferencias entre grupos.

Se practicó nacimiento por cesárea en 59.6% del grupo que padeció COVID-19 y 58.1% del grupo que padeció influenza, en la mayoría de las ocasiones por indicaciones obstétricas tanto en el grupo con covid-19 como en el grupo con influenza (83.3 y 88.9%).

Con respecto a la morbilidad obstétrica, no se encontraron diferencias entre grupos, sin embargo, predominó la preeclampsia y endometritis en 12.3% y 3.5% del grupo de COVID-19, y la neumonía y atonía uterina en el grupo de influenza cada una con un 3.2%.

Los resultados se pueden consultar en la Tabla 3 características clínicas y demográficas.

**Tabla 3.** Características clínicas y demográficas.

<b>Tabla 3. Características clínicas y demográficas</b>			
	<b>COVID-19 (n= 57)</b>	<b>Influenza (n= 31)</b>	<b>Valor de p</b>
Etnia hispana (n, %)	57 (100)	31 (100)	na
Edad (media, DE)	26.91 (5.87)	24.39 (6.12)	.043
IMC (media, DE)	29.36 (5.14)	29.64 (5.75)	.937
Edad gestacional (media, DE)	37.58 (1.98)	39 (1.46)	<.0001
Trimestre al diagnóstico (n, %)			
Primer trimestre	0 (0.0)	2 (6.5)	.005
Segundo trimestre	3 (5.3)	6 (19.4)	
Tercer trimestre	54 (94.7)	21 (67.7)	
Puerperio	0 (0)	2 (6.5)	
Estado gestacional al diagnóstico (n, %)			
Puerperio	0 (0)	2 (6.5)	.121
Embarazo	57 (100)	29 (93.5)	
Diabetes mellitus (n, %)			
Negado	52 (91.2)	26 (83.9)	.317'
DMT1, DMT2	0 (0)	1 (3.2)	
DMG	5 (8.8)	4 (12.9)	
Trastornos hipertensivos (n, %)			
Preeclampsia	0 (0)	3 (9.7)	.035
Hipertensión gestacional	2 (3.5)	0 (0.0)	
Asma bronquial (n, %)	5 (8.8)	4 (13.8)	.478
Otras patologías (n, %)	18 (31.6)	4 (12.9)	.072
Tipo de prueba (n, %)			
PCR	55 (96.5)	0 (0)	<.0001
Antígeno	0 (0)	29 (100)	
Anticuerpos	2 (3.5)	0 (0)	



Morbilidad obstétrica (n, %)			
Preeclampsia	7 (12.3)	0 (0)	.094
Endometritis	2 (3.5)	0 (0)	
Cardiopatía	1 (1.8)	0 (0)	
Neumonía	0 (0)	1 (3.2)	
Atonía uterina	0 (0)	1 (3.2)	
Cesárea (n, %)	34 (59.6)	18 (58.1)	.999
Indicación cesárea (n, %)			
SFA	2 (5.9)	2 (11.1)	.363
Indicación obstétrica	29 (85.3)	16 (88.9)	
Preeclampsia con datos de severidad	3 (8.8)	0 (0)	
DE: Desviación estándar; DMT1: Diabetes tipo 1; DMT2: Diabetes tipo 2; DMG: Diabetes Mellitus Gestacional; PCR: Reacción en cadena polimerasa			

Al comparar los cuadros clínicos, se encontró una mayor prevalencia de tos, fiebre, cefalea, mialgias y rinorrea (90.3, 77.4, 84.6, 72.7, 100 %) en el grupo que padeció influenza, en el grupo de COVID-19 se encontraron casos más frecuentemente asintomáticos con un 10.5% vs 0% en las pacientes con influenza, sin embargo, el predominio de estados clínicos en su mayoría fueron cuadros leves para COVID 19 (77.2%) al igual que para el grupo con influenza (90.3%). No se encontraron diferencias en la presencia de trombocitopenia (12.8 vs 12.9) en ambos grupos, mientras que se encontró mayor frecuencia de linfopenia en el grupo que padeció influenza con un 45.2%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la tasa de ingreso a UCIA. Productos con PPEG o con RCIU fueron 19.3% para pacientes con influenza y 6.5% para pacientes con COVID, con un valor estadísticamente significativo  $p=0.127$ .

La frecuencia de ruptura prematura de membranas fue superior en el grupo de influenza ( $p, <0.023$ ) El puntaje Apgar fue también superior en el grupo que padeció influenza (8.08 vs 8.9 con valor de  $p: <0.0001$ ).

Los resultados se pueden consultar en la **Tabla 4** comparación de síntomas, severidad y desenlaces neonatales.

**Tabla 4.** Comparación de síntomas, severidad y desenlaces neonatales

<b>Tabla 4. Comparación de síntomas, severidad y desenlaces neonatales</b>			
	<b>COVID-19 (n= 57)</b>	<b>Influenza (n= 31)</b>	<b>Valor de p</b>
Falta de aliento (n, %)	3 (5.6)	7 (22.6)	.032
Tos (n, %)	4 (7.7)	28 (90.3)	<.0001
Fiebre (n, %)	9 (16.4)	24 (77.4)	<.0001
Diarrea (n, %)	1 (1.8)	0 (0)	.999
Cefalea (n, %)	12 (22.2)	22 (84.6)	<.0001
Mialgias (n, %)	6 (11.5)	8 (72.7)	<.0001
Rinorrea (n, %)	3 (5.7)	31 (100)	<.0001
Linfopenia (n, %)	14 (27.5)	14 (45.2)	.149
Trombocitopenia (n, %)	6 (12.8)	4 (12.9)	.999
Severidad (n, %)			
Asintomático	6 (10.5)	0 (0.0)	.045
Leve	44 (77.2)	28 (90.3)	
Moderado	1 (1.8)	3 (9.7)	
Severo	2 (3.5)	0 (0.0)	
Ingreso a UCIA (n, %)	55 (96.5)	31 (100)	.538
PPEG/RCIU (n, %)	11 (19.3)	2 (6.5)	.127
Nacimiento pretérmino (n, %)			
Preeclampsia	14 (24.6)	1 (3.2)	.015
Indicación obstétrica	43 (75.4)	30 (96.8)	
RPM (n, %)	4 (7.1)	8 (25.8)	.023
Apgar (media, DE)	8.08 (0.82)	8.9 (0.3)	<.0001

DE: Desviación estándar; RPM: Ruptura prematura de membranas; PPEG/RCIU: Producto pequeño para edad gestacional/Restricción de crecimiento intrauterino; UCIA: Unidad de Cuidados Intensivos Adultos

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se observó que la infección por Sars-Cov-2 durante el embarazo puede presentar manifestaciones clínicas y morbimortalidad similar a la infección por virus de la influenza, realizamos una comparación del curso y presentación clínica de pacientes embarazadas infectadas por ambos virus.

Al comparar las características demográficas y epidemiológicas de nuestra población de estudio, si bien se encuentran algunas diferencias estadísticamente significativas en ciertas variables como la edad media al diagnóstico y el tipo de prueba utilizada, no se traducen en diferencias clínicamente significativas ya que no son criterios pronósticos de la evolución de la enfermedad. Posteriormente al evaluar el curso clínico y desenlaces obstétricos y perinatales, encontramos una cohorte de pacientes con influenza con una mayor variedad y frecuencia de síntomas asociados, principalmente de tipo respiratorio como la tos, rinorrea, fiebre, mialgias, entre otras. Con respecto a las pacientes embarazadas infectadas por Sars-Cov-2, cursaron con mayor frecuencia con cuadros desde leves a asintomáticos, que en su mayoría fueron diagnosticadas a través de detección sistemática de rutina mediante hisopado nasofaríngeo PCR y antígenos, en pacientes que requerían hospitalización por otras causas asociadas al embarazo y no precisamente síntomas asociados a cuadros de infección respiratoria.

La detección de influenza no era un requisito para la hospitalización en nuestro centro de atención, por lo que un cuadro clínico sintomático motivaba a las pacientes a la búsqueda intencionada de virus causantes de infección respiratoria donde se incluye la prueba de antígenos para influenza A y B, por este motivo los cuadros infecciosos sintomáticos por el virus de la influenza fueron más frecuentes. La frecuencia de productos PPEG/RCIU fue mayor en el grupo que padeció COVID-19 (19.3% vs 6.5%) sin alcanzar la significancia estadística, pero con un valor clínico importante a tomar en cuenta, lo cual concordó con puntajes Apgar estadísticamente menores en este grupo de estudio.

Por otra parte, la ruptura prematura de membranas fue mayor en pacientes que padecieron influenza, un hallazgo clínico reproducido en la literatura, descrito en algunos estudios como en el de Coria y cols (2021) donde mediante un estudio retrospectivo en México de 2009 a 2019 reporta un aumento de la tasa de ruptura de membranas, además de sufrimiento fetal, aborto espontáneo, parto prematuro y peso bajo al nacimiento.<sup>23</sup>

Dentro de los cambios que ocurren en el embarazo se encuentra un estado de alta inmunosupresión asociado a un estado proinflamatorio y cambios anatómicos, fisiológicos y bioquímicos. Al presentar una infección viral durante el embarazo, los cambios inmunológicos en el cuerpo podrían alterar el aclaramiento de patógenos en el tracto respiratorio. Estos cambios son influenciados por altos niveles de estrógenos y progesterona asociado a una restricción en la expansión pulmonar por el agrandamiento uterino y desplazamiento diafragmático. En el caso de sufrir una infección viral como el COVID-19 o influenza, predispondría a esta población a desenlaces clínicos adversos. En el contexto de COVID-19, la literatura médica ha encontrado un riesgo incrementado de preeclampsia y partos pretérmino en mujeres embarazadas con cuadros severos de la enfermedad, un comportamiento muy similar al encontrado en aquellas infectadas por el virus de la influenza.<sup>17,18,19</sup>

Al evaluar las manifestaciones clínicas clásicas encontramos que los cuadros de influenza fueron más sintomáticos que los de COVID-19, esto podría ser explicado por múltiples mecanismos. Primeramente, el cribado sistemático de COVID-19 durante la pandemia podría haber llevado a identificar una gran cantidad de casos asintomáticos o con cuadros muy sutiles de la enfermedad por COVID-19, mientras que los casos de influenza probablemente fueron detectados intencionadamente ante una clínica más florida. Por otra parte, el espectro de manifestaciones clínicas de la infección por SARS-Cov-2 es muy variable con síntomas que van desde la anosmia, disgeusia y cuadros asintomáticos. En el caso de la influenza, los síntomas suelen ser más agudos y repentinos como tos, fiebre alta, odinofagia, rinorrea y mialgias. En nuestro estudio se encontró una tendencia

similar en las pacientes que padecían influenza, con síntomas clínicos predominantes, con mayor frecuencia de tos, rinorrea, mialgias, odinofagia, igual a los reportado en estudios como el de Loui y cols (2020) donde reporta por frecuencia de aparición síntomas como tos (93%), fiebre (91%), odinofagia (41%) y disnea (41%).<sup>4</sup>

De acuerdo con estudios previos, Wang y cols (2022) describen los síntomas más comunes durante la infección por COVID-19 en el embarazo son la fiebre (19%) y tos (28%), a sí mismo se reporta que el embarazo aumenta el riesgo de admisión a la terapia intensiva con un RR de 2.23 en el contexto de enfermedad por COVID-19.<sup>20</sup>

Los algoritmos de atención y clasificación para pacientes embarazadas con influenza y COVID-19 son muy similares, el Hospital Clínic de Barcelona en su actualización de febrero del 2023, continúa clasificando la enfermedad en leve, moderada y severa de acuerdo a los síntomas clínicos, nivel de linfocitos, proteína C reactiva y un estado hemodinámico con la escala de CURB 65, considerando los estados más críticos (SHOCK, enfermedad tromboembólica, distrés respiratorio y la neumonía grave) como candidatos de ingreso a la unidad de cuidados intensivos del adulto, donde cabe resaltar que se prefieren metas de saturación de oxígeno superiores al 95% para asegurar un gradiente de difusión de oxígeno a través de la placenta.<sup>24</sup> Por otra parte, el tiempo de desembarazo suele ser individualizado en cada paciente de acuerdo con el grado de severidad y riesgo de compromiso fetal y materno.<sup>21,22</sup>

Una de las fortalezas de este estudio recae en el hecho de contar con una población de pacientes relativamente elevada con respecto a estudios previos en población hispana, lo cual añade más información al cuerpo de la evidencia sobre el tema en población mexicana y el comportamiento clínico tanto del virus de COVID y de influenza; una población no incluida en estudios poblacionales publicados en México con ésta asociación de los últimos virus respiratorios causantes de pandemias.

Sin embargo, una de las desventajas principales del estudio podría recaer en el sesgo de selección, debido a que es probable que pacientes infectadas por COVID-19 con cuadros más floridos o severos podrían haber acudido directamente a otros centros de atención especializados en el tratamiento de esta enfermedad.

## **CONCLUSIONES**

En este estudio se compararon las características clínicas, demográficas y desenlaces maternos y fetales en mujeres embarazadas diagnosticadas con COVID-19 contra aquellas infectadas por influenza. No se encontraron diferencias significativas en la demografía. Se encontró que las mujeres infectadas por influenza presentaron cuadros más sintomáticos de la enfermedad, mientras que en el COVID-19 el curso clínico cursó en ocasiones asintomático o con cuadros muy leves. Con respecto a desenlaces maternos y fetales, la tasa de morbilidad obstétrica y preeclampsia fue similar entre grupos. Se encontró mayor frecuencia de peso bajo para edad gestacional y restricción del crecimiento en las pacientes con covid-19, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Por otra parte, se encontró una mayor frecuencia de ruptura prematura de membranas en mujeres con influenza con un valor estadísticamente significativo.

Este estudio es el primero que compara el curso clínico de ambas enfermedades en mujeres embarazadas de origen hispano. Actualmente la pandemia por COVID-19 se encuentra con una tendencia hacia la baja y las medidas preventivas han sido disminuidas a nivel mundial, sin embargo, se espera que dicha enfermedad continúe presentando brotes estacionales similares a la influenza de manera que es importante continuar evaluando el comportamiento clínico de la enfermedad, sobre todo en población vulnerable como las mujeres embarazadas.

## **Identificación de los investigadores.**

### **Investigador principal:**

#### **Dra. Clara Del Carmen Flores Acosta**

Cargo: Profesora adscrita al Departamento de Ginecología y Obstetricia, servicio de Obstetricia, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y Facultad de Medicina de la UANL.

Cédula Profesional y/o Matricula: 5524659, 6365812.

Domicilio: Avenida Francisco I. Madero S/N y Gonzalitos Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León, México.

Teléfono: 83891173.

Celular: 8110445985.

e-mail o correo electrónico: [claracaflores@hotmail.com](mailto:claracaflores@hotmail.com)

### **Tesista y Co-Investigador:**

#### **Nombre: Dra. Paola Alejandra Pérez Tapia**

Cargo: Residente de la especialidad en Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y Facultad de Medicina de la UANL.

Cédula profesional y/o Matricula: 11499764

Domicilio: Avenida Francisco I. Madero S/N y Gonzalitos Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León, México.

Teléfono: 83891173.

Celular: 3111282964

e-mail o correo electrónico: [alejandra\\_2592@live.com](mailto:alejandra_2592@live.com)

**Co-investigadores:**

**Dr. med. Abel Guzmán López.**

Cargo: Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Cédula Profesional o Matricula: 1862836, 4371186, 4371187.

Domicilio: Avenida Francisco I. Madero S/N y Gonzalitos Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León, México.

Teléfono: 83891173 y 83891174.

Celular: 8182536143.

e-mail o correo electrónico: [abelmed@yahoo.com](mailto:abelmed@yahoo.com)

**Dr. Oscar Rubén Treviño Montemayor**

Cargo: Profesor del Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y Facultad de Medicina de la UANL.

Domicilio: Avenida Francisco I. Madero S/N y Gonzalitos Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León, México.

Teléfono: 83891173.

Celular: 8112745841

Ced. Prof: 7369462

e-mail o correo electrónico: [dr\\_ortm@hotmail.com](mailto:dr_ortm@hotmail.com)



**Dr. Adrián Camacho Ortiz**

Cargo: Jefe del Departamento de Infectología.

Cédula o matrícula: 5437802

Domicilio: Avenida Francisco I. Madero S/N y Gonzalitos Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León, México.

Teléfono: 83891173.

Celular: 83-48-2767

e-mail o correo electrónico: [adriancamachoort@uanl.edu.mx](mailto:adriancamachoort@uanl.edu.mx)

**Dra. Magaly Padilla Orozco**

Cargo: Pprof. Titular de Infectología

Cédula o matrícula: 9871790

Domicilio: Avenida Francisco I. Madero S/N y Gonzalitos Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León, México.

Teléfono: 83891173.

Celular: 86028685

e-mail o correo electrónico: [magalypadilla2211@gmail.com](mailto:magalypadilla2211@gmail.com)

**Subinvestigador:**

**Dr Juan Manuel Escobedo Gil**

Cargo: Medico interno de pregrado en la universidad autónoma de Nuevo León

Cédula o matrícula: 1834535

Domicilio: Avenida Francisco I. Madero S/N y Gonzalitos Col. Mitras Centro,  
Monterrey, Nuevo León, México.

Teléfono: 83891173.

Celular: 8661416247

e-mail o correo electrónico: [juanma\\_escobedo07@hotmail.com](mailto:juanma_escobedo07@hotmail.com)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lima T, María A, Cuéllar H, Victoria M, Torres R, Yolanda A. pacientes con enfermedades reumáticas Immune System and pregnancy: topics in both healthy women and rheumatic patients. *Rev Cuba Reumatol Órgano*. 2013;15:76-82.
2. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison. *Principios de Medicina Interna*.; 2012.
3. Al-Husban N, Obeidat N, Al-Kuran O, Oweidat K Al, Bakri F. H1N1 infection in pregnancy; a retrospective study of feto-maternal outcome and impact of the timing of antiviral therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019;11:1-8. doi:10.4084/mjhid.2019.020
4. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med*. 2010;362:27-36. doi:10.1097/01.ogx.0000371713.49382.2f
5. The american college of obstetricians and Gynecologists. H1N1-5 aspectos eticos en la pandemia de influenza y embarazo acog.pdf. *Am Coll Obstet Gynecol*. 2013;563:1-6.
6. Hewagama S, Walker SP, Stuart RL, et al. 2009 H1N1 influenza A and pregnancy outcomes in Victoria, Australia. *Clin Infect Dis*. 2010;50(5):686-690. doi:10.1086/650460
7. Håberg SE, Trogstad L, Gunnes N, et al. Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2013;368(4):333-340. doi:10.1056/NEJMoa1207210
8. Fell DB, Savitz DA, Kramer MS, et al. Maternal influenza and birth outcomes: systematic review of comparative studies. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2017;124(1):48-59. doi:10.1111/1471-0528.14143
9. Jamieson DJ, Rasmussen SA. Influenza estacional y embarazo. UpToDate. Published online 2021:1-27. [https://www.uptodate.com/contents/seasonal-influenza-and-pregnancy?search=Influenza estacional y embarazo&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/seasonal-influenza-and-pregnancy?search=Influenza%20estacional%20y%20embarazo&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

10. Dashraath P, Jeslyn Wong JL, Karen Lim MX, Li Min L, Li S. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(January):521-531. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>
11. Schwartz DA, Graham AL. Potential Maternal and Infant Outcomes from Coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses.* 2020;12:1-16. doi:10.3390/v12020194
12. Berumen-Lechuga MG, Leaños-miranda A, Molina-Pérez CJ. Enfermedad por COVID-19 durante el embarazo: una narrativa. *Rev Medica Del Inst Del Seguro Soc.* 2020;58:1-7. [http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista\\_medica/article/view/3714](http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/3714)
13. Mendoza M, Balcells J, Maiz N, et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19 : a prospective observational study. *Royal College of Obstetricians And Gynecologists.* doi:10.1111/1471-0528.16339
14. Pilar Guallar M, Meiriño R, Donat-vargas C, Corral O, Juvé N, Soriano V. Inoculum at the time of SARS-CoV-2 exposure and risk of disease severity. *Int J Infect Dis.* 2020;97:290-292. doi:10.1016/j.ijid.2020.06.035
15. Cortés Alcalá R, López-Gatell Ramirez H, Ridaura López R, et al. Política nacional rectora de vacunación contra el SARS-CoV-2 para la prevención de la COVID-19 en México. Published online 2020:1-68. [https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/04/28Abr2021\\_13h00\\_PNVx\\_COVID\\_19.pdf](https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/04/28Abr2021_13h00_PNVx_COVID_19.pdf)
16. Berghella V, Hughes B. COVID-19 : Problemas relacionados con el embarazo y atención prenatal. *UpToDate.* Published online 2021:1-45. [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-pregnancy-issues-and-antenatal-care?search=COVID-19: Problemas relacionados con el embarazo y atención prenatal&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-pregnancy-issues-and-antenatal-care?search=COVID-19: Problemas relacionados con el embarazo y atención prenatal&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

17. Memoli MJ, Harvey H, Morens DM, Taubenberger JK. Influenza in pregnancy. *Influenza Other Respi Viruses*. 2013;7(6):1033–9.
18. Rasmussen SA, Jamieson DJ. COVID-19 and Pregnancy. *Infect Dis Clin North Am*. 2022;36(2):423–33.
19. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2):177–86.
20. Wang H, Li N, Sun C, Guo X, Su W, Song Q, et al. The association between pregnancy and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2022;56(January).
21. Smith ER, Oakley E, Grandner GW, Rukundo G, Farooq F, Ferguson K, et al. Clinical risk factors of adverse outcomes among women with COVID-19 in the pregnancy and postpartum period: a sequential, prospective meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2023;228(2):161–77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.08.038>
22. Ludwig M, Jacob J, Basedow F, Andersohn F, Walker J. Clinical outcomes and characteristics of patients hospitalized for Influenza or COVID-19 in Germany. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2021;103:316–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.204>
23. Coria Lorenzo J de J, Ortiz García ER, Coria Guerrero JA, Mirón Calderón X, Pla Esquivel E, Nava Ruiz A. Comportamiento de la influenza en mujeres embarazadas del Estado de México y su relación con su estado de vacunación: análisis de las temporadas de 2009-2010 a 2018-2019. *Arch Investig Matern Infant*. 2021;12(1):24-31. doi:10.35366/102453
24. Barcelona medicina fetal. Covid-19. Published online 2023:1-42. <https://portal.medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/covid19-embarazo.pdf>