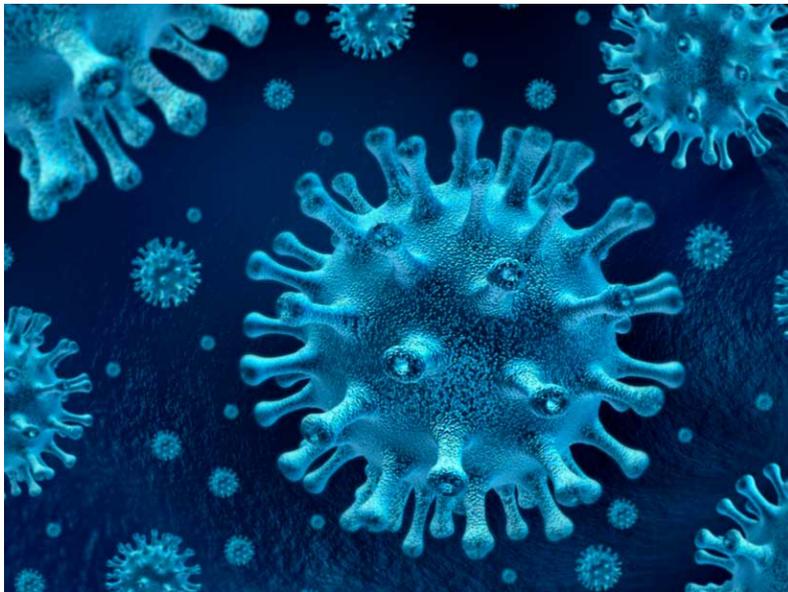




Unidad  
Diagnóstico  
Fetal

# ***GUIA DE ORIENTACION ANTE LA INFECCION DE COVID -19 EN EL EMBARAZO***



**Dr Luis Simón Páez\***

**Dr. Santiago Novoa\*\***

**Dr Eduardo Yépez\*\*\***

**QUITO 6 DE ABRIL DEL 2020**

La Guía expresa orientaciones compiladas de varios documentos sobre COVID-19 en el embarazo, la misma en ningún momento pretende imponerse al juicio clínico del grupo médico que atiende a la paciente, por lo contrario, las orientaciones sugeridas en la misma deberán aplicarse de forma individualizada de ser el caso en cada paciente.

Las recomendaciones incluidas en el presente documento están en continua revisión por tanto la presente versión podrá ser modificada si la evidencia científica y la situación epidemiológica así lo requiriese.

**\*Especialista en Medicina Materno Fetal Unidad de Diagnóstico Fetal de Quito HGOIA/UCE. Quito-Ecuador.**

**\*\*Gineco-obstetra, Unidad de Diagnóstico Fetal de Quito HGOIA/UCE. Quito-Ecuador.**

**\*\*\*Gineco-obstetra, Coordinador de la Unidad de Diagnóstico Fetal de Quito HGOIA/UCE. Quito-Ecuador.**

## AGRADECIMIENTO:

Al hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora de Quito, que por décadas, se ha dedicado al cuidado y atención esmerada del Binomio Madre-Feto en pro de un feliz término de gestación.

Al grupo de especialistas en gineco-obstetricia que se formaron y se forman en el Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora por permitirnos aprender de ellos en el marco de la respuesta a una pregunta, los encuentros académicos, o por el abrazo, la sonrisa y el adelante en las numerosas jornadas laborales y científico académicas.

A todo el grupo de médicos, enfermeras, personal administrativo y obrero que hace vida para mejorar la salud y que ahora está en la primera línea frente a la pandemia del COVID-19.

A los miembros de la Sociedad Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia (SEGO) por su apoyo en la revisión de este documento.

A todos los miembros integrantes de la UNIDAD DE DIAGNOSTICO FETAL de Quito por su abnegación y entrega en el cuidado de la madre y su producto.

A nuestras pacientes que nos confían el cuidado de su salud durante esos meses de sueños e ilusiones.

Al feto que sin saberlo nos desvela al intentar entender todos sus misterios.

## INDICE

I RESEÑA HISTORICA DE INFECCIONES POR CORONAVIRUS	6
II COVID-19 Y EMBARAZO	8
III MECANISMOS POSIBLES DE INFECCION POR CORONAVIRUS	9
- Tabla de Comparación Sars/Mers/Covid-19	
IV CLASIFICACION CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN	13
- Contacto:	
- Caso Sospechoso	
- Caso Probable	
- Caso Confirmado	
V DIAGNOSTICO POR PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EL SARS - COV-2:	14
VI TABLAS Y SCORE EN LA GRADACION DE SEVERIDAD	17
- Escala Curb-65	
- Escala Sofa	
- Escala De Advertencia Temprana News 2	
- Respuestas Ante La Escala News 2	
VI CATEGORIZACIÓN DE LA GRAVEDAD	20
VII PREVENCIÓN Y CUIDADO DE LA INFECCION EN EMBARAZADAS	20
VII PERFIL FARMACOLOGICO DE LAS DROGAS UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO CONTRA EL VIRUS SARS-COV-19.	24
- Cloroquina	
- Oseltamivir	
- Tocilizumad	
- Remdesivir	

- Azitromicina
- Lopinavir/Ritonavir
- Corticoides Sistémicos
- Interferón B1b
- Usos de Fármacos y Dosificación y su Dosificación en la Infección Covid-19 (cuadro)

VIII TERAPIA CON PLASMA CONVALECIENTE	28
IX EMBARAZADAS CON INDICACION DE INGRESO HOSPITALARIO POR CAUSA OBSTETRICA O TRABAJO DE PARTO.	28
X FINALIZACIÓN DEL EMBARAZO	29
XI LACTANCIA	30
XII RECOMENDACIONES AL PERSONAL DE SALUD PARA ATENCION DE LA POBLACION OBSTETRICA	30
XIII BIBLIOGRAFIA	31

## RESEÑA HISTORICA DE INFECCIONES POR CORONAVIRUS

La Familia Coronaviridae comprende un extenso y numeroso grupo de virus clasificados como virus ARN, monocatenarios, no segmentados y envueltos, del orden Nidoviridale, que se dividen en 4 géneros: alfa, beta, gamma y delta, y que pueden infectar humanos y animales. Existen coronavirus humanos endémicos como los alfacoronavirus (229E-NL63) y los betacoronavirus (OC43-HKU1) que pueden causar enfermedades leves de tipo influenza o cuadros neumónicos severos. (1-6)

El virus SARS-CoV-2 conocido como COVID-19 pertenece al mismo género de  $\beta$ -coronavirus responsables de las dos anteriores epidemias registradas en el mundo, como fueron:

- SARS-CoV o Síndrome Respiratorio Agudo Severo, ocurrido en febrero del 2002 en la ciudad Guangdong – China.
- MERS-CoV o Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (2012).

Ambos causantes de más de 10.000 casos acumulados en las últimas dos décadas, con tasas de mortalidad del 10 % para SARS - CoV y 37% para MERS - CoV. (7)

El virus del SARS-CoV-2 o COVID-19 tiene una similitud genómica de aproximadamente el 80% y 50% con SARS-CoV y MERS-CoV respectivamente .

El COVID-19 se transmite de forma directa por gotitas respiratorias expelidas durante episodios de estornudos o tos y alcanzan las mucosas respiratorias o conjuntivales del huésped susceptible o cuando estas secreciones de hasta 5 micras se posan sobre superficies inanimadas como plástico, madera, acero inoxidable y son transportadas accidentalmente a estas puertas de entrada. El tiempo de sobrevivencia del inóculo infeccioso en estas superficies puede llegar a ser de pocas horas a varios días.

El periodo de incubación habitual es de 4 a 6 días pero puede variar entre 2 y 14 días.

Huang y col. informaron por primera vez sobre una cohorte de 41 pacientes con neumonía por COVID-19 confirmada por laboratorio y describieron las características epidemiológicas, clínicas, de laboratorio y radiológicas, así como el tratamiento y el resultado clínico de los pacientes. Estudios posteriores con muestras de mayor tamaño han mostrado resultados similares. Los síntomas más comúnmente reportados son fiebre (43.8% de los casos al ingreso y 88.7% durante la hospitalización) y tos seca (67.8%), la diarrea, náusea y vómito conjuntamente con debilidad general representan entre un 20 a 30 % de los casos. (8)

En estos pacientes se pudo encontrar hallazgos séricos en hematología completa que mostraban linfopenia  $< 10.000 \times \text{ml}$  en el 83.2 %, Albumina  $< 4\text{gr/L}$ , aumento de LDH (lactato de deshidrogenasa) al igual que marcadores de respuesta inflamatoria (PCR, VSG) y Dimero D  $> 1 \mu\text{m/L}$ .

En estudios imagenológicos se apreció alta sensibilidad (100%) para la tomografía en aquellos pacientes de compromiso ventilatorio severo, mostrando el signo de “*vidrio deslustrado*” de morfología redondeada, áreas de consolidación, nódulos acinares,

opacidades lineales y patrón empedrado (crazy paving), aumento de calibre vascular y dilatación bronquial, sin embargo la especificidad de dicho estudio es baja pues estos patrones pudiesen semejar igualmente infecciones por Influenza A/B, Rinovirus, Parainfluenza y Neumonía Bacteriana atípica por Legionella o Micoplasma entre otras. Al estudio de Rayos X de tórax la sensibilidad va de la mano con el compromiso clínico del paciente, mostrando infiltrados múltiples bilaterales y condensaciones parchadas de distribución periférica. (9,10)

El primer informe de casos de Covid-19 en la ciudad Wuhan, provincia de Hubei-China fue reportado la segunda semana de Diciembre del 2019 por un Médico oftalmólogo de nombre Li Wenliang, quien se desempeñaba en el Hospital central de Wuhan y alertaba sobre un brote neumónico de aparición abrupta y de etiología desconocida que habría cobrado para el momento varias muertes en personas mayores de dicho centro de salud. Su llamado de alarma fue desestimado por las autoridades sanitarias (Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan) quienes dos semanas después específicamente el 31 de Diciembre del 2019 informan de 27 casos de neumonía severa con la sintomatología anteriormente descrita. El 3 de Enero del 2020 se reportó una cifra de 44 casos. (11)

Para el 7 de Enero del 2020 se identifica el agente causal como SARS-CoV-2 que por consenso de las autoridades sanitarias se denominó COVID-19 por sus siglas en ingles CORONAVIRUS DISEASE-2019.

El 20 de Enero el Gobierno de la República Popular China admite que el virus se propaga de persona a persona y es entonces cuando se alerta a la OMS sobre la epidemia de Wuhan y se inicia el cerco epidemiológico de la ciudad y de otras provincias aledañas, incluso la población de Beijín.

El crecimiento acelerado en el número de infectados o contagios deja un número de reproducción o tasa de contagio (R0) estimado de 2-2.5 para la infección y se le considera como Pandemia por la OMS para el 11 de Marzo del 2020, mostrando un crecimiento exponencial como se indica a continuación :

Tanscurren **2 meses** para que se contagien las primeras 100.000 personas, **12 días** para duplicarse y **5 días** para alcanzar la cifra de 345.000 infectados a nivel mundial (esto para el 26 de Marzo del 2020). (7)

*El Dr Li Wenliang de 34 años de edad y positivo para COVID-19, reportó los primeros casos el 30 de diciembre del 2019 y falleció por la infección el 07 de febrero de 2020 a 39 días de haber alertado al mundo de la viremia.*

## COVID-19 Y EMBARAZO

El embarazo es un estado fisiológico que predispone a las mujeres a complicaciones respiratorias de etiología viral, debido a los cambios en sus sistemas inmunitario y respiratorio. Los niveles altos de progesterona actúan sobre el centro respiratorio que junto a la progresiva elevación de las cúpulas diafragmáticas causan una disminución del volumen de reserva espiratoria, por tanto una disminución de la capacidad residual funcional, con un aumento del consumo de oxígeno y un aumento del volumen corriente de 500 a 700 ml debido a una ligera hiperventilación que llevará a Hipocapnia y a mayor excreción renal de bicarbonato con leve alcalosis respiratoria. (12)

En 2009, las mujeres embarazadas representaron el 1% de los pacientes infectados con el virus de la influenza A subtipo H1N1, pero dieron cuenta del 5% de todas las muertes relacionadas a dicho agente viral. Además, se sabe que el SARS-CoV y el MERS-CoV son responsables de complicaciones graves durante el embarazo, incluida la necesidad de intubación endotraqueal, ingreso a una unidad de cuidados intensivos (UCI), insuficiencia renal y muerte. (11,12)

La tasa de letalidad de la infección por SARS-CoV entre mujeres embarazadas es de el 25%, ***sin embargo, no hay evidencia de que las mujeres embarazadas sean más susceptibles a la infección por COVID-19 o que aquellas con infección por COVID-19 sean más propensas a desarrollar neumonía grave***, pero los datos existentes son limitados. (11, 12)

En todo caso, las complicaciones en una gestante deberían ser identificadas y tratadas de forma precoz y se deberá considerar la presencia de comorbilidades (HTA o DBT pregestacionales, enfermedades cardiopulmonares, inmunosupresión (trasplantadas, infección VIH < 350 CD4, tratamientos inmunosupresores o tratamiento con corticoides equivalentes a > 20 mg prednisona durante > 2 semanas).(13)

Más allá del impacto de la infección por COVID-19 en una mujer embarazada, existen preocupaciones relacionadas con el posible efecto sobre el feto y neonato. Los datos actuales no sugieren un mayor riesgo de aborto o pérdida gestacional precoz en gestantes con COVID-19. Los resultados previos en infectadas por SARS-CoV y MERS-CoV no demostraron tampoco una relación causal clara con estas complicaciones. Al no existir evidencia de transmisión intrauterina es muy poco probable que la infección por COVID-19 pueda producir defectos congénitos. (13)

Por lo tanto, las mujeres embarazadas requieren atención especial en relación con el cuidado, la prevención, el diagnóstico y el manejo de la infección por COVID-19. Con base en la información limitada disponible hasta el momento y nuestro conocimiento de otras infecciones pulmonares virales similares, se ofrecen las siguientes opiniones de expertos para guiar el manejo clínico.

Debido al elevado nivel de contagio del COVID-19 es recomendable que el personal de salud que atiende a las gestantes siga de forma estricta las medidas de cuidado y prevención de infecciones (CPI) recomendadas en los protocolos específicos de cada hospital: bata, guantes, gorro, gafas y respiradores-mascarillas quirúrgicas (MQ) o mascarillas con Filtro Protección Personal N95, FFP2 o FFP3 según el tipo de

exposición y que se proceda a la limpieza del material utilizado (cardiotocógrafos, ecógrafos y resto de material) siguiendo la norma establecida. (13)

## MECANISMOS POSIBLES DE INFECCION POR CORONAVIRUS

La preocupación en mujeres gestantes es el riesgo de transmisión vertical, **que hasta el momento no se ha logrado confirmar en ningún caso**. Se han realizado diversas publicaciones en las que se han tomado muestras del líquido amniótico, cordón, placenta, leche materna y secreciones naso y orofaríngeas del recién nacido en las que en ningún caso se ha podido aislar el virus, hasta el momento no se ha documentado transmisión vertical. No hay datos sobre el resultado perinatal cuando la infección se adquiere en el primer y el segundo trimestre del embarazo y estos embarazos deben controlarse cuidadosamente. (14)

Al tratarse de una enfermedad altamente transmisible ( $R_0$  de 2,2) se deben extremar las medidas de cuidado y prevención en lo concerniente a la toma temprana de decisiones por parte de los estados, con la finalidad de mitigar el impacto que la transmisión del agente infeccioso puede causar en la población.

El conocimiento preciso de la Etiología, Fisiopatología, Transmisión, Signos y Síntomas Clínicos de la enfermedad, Grupos etarios de riesgo y la Morbi-mortalidad observada está ayudando en la implementación de medidas generales y específicas para el control de dicha patología.

El SARS-CoV-2 tiene una fuerte afinidad por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2), se ha demostrado que el 83% de las células que expresan ACE2 son células epiteliales alveolares tipo neumocitos II (AECII), infiriendo que estas células pueden servir como reservorio para la invasión del virus, facilitando su replicación en el pulmón atribuyéndosele así la mayoría de sus manifestaciones clínicas. La expresión del receptor ACE2 también se encuentra en muchos tejidos extrapulmonares como el intestino, por lo cual se explicarían sus manifestaciones clínicas a nivel del tracto gastrointestinal y a la vez suponer otra forma de transmisión, la oro-fecal.

Con la información disponible hasta el momento, los mecanismo principales de transmisión son:

1 - Gotas respiratorias (Pflügge) de un paciente infectado que al ser expelidas por tos o estornudo siembran el inóculo infeccioso en mucosas oral, nasal o conjuntiva ocular de aquellas personas que se encuentren a menos dos metros (6 pies) de su entorno.

2- Por contacto directo con superficies inanimadas donde se depositaron gotitas de aproximadamente 5 micras contenientes del virus que no permanecieron suspendidas en el aire y que pueden transportarse en manos u objetos. Es frecuente este medio de transmisión por superficies infectadas y se ha descrito como la primera causa en la infección nosocomial, especialmente entre los trabajadores sanitarios. Según reportes de supervivencia del virus en fomites y superficies se comprobó la existencia del mismo, a temperaturas < de 30 grados, de hasta 9 días en superficies de plástico, madera y acero inoxidable. (15)

La transmisión fecal-oral también es posible pues se ha llegado a identificar el virus en heces pero en realidad representaría un riesgo bastante bajo.

TABLA DE COMPARACION SARS/MERS/COVID-19

CARACTERÍSTICAS	SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO (SARS)	SÍNDROME RESPIRATORIO DE ORIENTE MEDIO (MERS)	COVID-19
PRIMER PACIENTE REPORTADO	Guangdong, China. Noviembre de 2002	Zarga, Jordania, en abril de 2012 y en Jeddah, Arabia Saudita en Junio de 2012.	Wuhan, China, Diciembre de 2019
VIRUS	SARS-CoV	MERS-CoV	SARS-CoV-2
Tipo de Coronavirus	Betacoronavirus	Betacoronavirus	Betacoronavirus
Receptor en célula huésped	Enzima convertidora de angiotensina 2	Dipeptidil peptidasa 4	análisis estructural sugiere receptor de enzima convertidora de angiotensina 2
Similitudes	Referencia		79% a SARS- CoV 50% a MERS – CoV
Animales que pueden ser huésped del virus	Murciélagos (reservorio natural), Civeta de palma enmascarado y mapaches japoneses pueden ser huéspedes intermediarios	Murciélagos (reservorio natural), Camello dromedario puede ser un huésped intermediario	Murciélagos. Los animales vendidos en el mercado de Wuhan podrían representar un huésped intermediario

PERIODO DE INCUBACION

--	--	--	--

CARACTERÍSTICAS	SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO (SARS)	SÍNDROME RESPIRATORIO DE ORIENTE MEDIO (MERS)	COVID-19
TABLA DE COMPARACION SARS/MERS/COVID-19	4.6 (3.8 a 5.8)	5,2 (1,9-14,7)	5,2 días (intervalo de confianza del 95% [IC], 4,1 a 7,0); el percentil 95 de la distribución fue de 12,5 días
Tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta la hospitalización	2-8 días	0-16 días	12,5 días (media) (IC del 95%, 10,3 a 14,8) - inicio antes del 1 de enero. 9,1 días (media); 95% IC, 8.6 a 9.7 (inicio desde 1 al 11 de enero)
Número de reproducción básica (Ro)	2-3	< 1	2,2 (95% CI, 1,4 a 3.9)

#### CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

CARACTERÍSTICAS	SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO (SARS)	SÍNDROME RESPIRATORIO DE ORIENTE MEDIO (MERS)	COVID-19
Adultos	93%	98%	Casi todos los pacientes reportados son adultos
Niños	5-7%	2%	Los niños son reportados infrecuentemente
Rango de edad (años)	1-91	1-94	10-89 años
Edad promedio (años)	Promedio 39,9 años	Mediana 50 años	Mediana 59 años

#### MORTALIDAD

CARACTERÍSTICAS	SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO (SARS)	SÍNDROME RESPIRATORIO DE ORIENTE MEDIO (MERS)	COVID-19
Tasa de letalidad general	9,6%	35-40%	Estimación inicial es del 1%. Actualmente alrededor de 3%

MANIFESTACIONES CLINICAS			
CARACTERÍSTICAS	SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO (SARS)	SÍNDROME RESPIRATORIO DE ORIENTE MEDIO (MERS)	COVID-19
Fiebre	99-100%	98%	98%
Tos	62-100%	83%	59-82%
Mialgia	45-61%	32%	11-35%
Dolor de Cabeza	20-56%	11%	7-8%
Diarrea	20-25%	26%	2-10%

HALLAZGOS DE LABORATORIO			
CARACTERÍSTICAS	SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO (SARS)	SÍNDROME RESPIRATORIO DE ORIENTE MEDIO (MERS)	COVID-19
Anomalías en radiografía de tórax	94-100%	90-100%	100%
Leucopenia	25-35%	14%	9-25%
Linfopenia	65-85%	32%	35-70%
Trombocitopenia	40-45%	36%	5-12%

ADAPTADO de Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know.  
(16)

## CLASIFICACION CLINICA Y DIAGNOSTICO DE INFECCION

### CONTACTO:

Se define como contacto a una persona involucrada en cualquiera de los siguientes escenarios:

- A. Brindar atención directa a pacientes con COVID-19, sin usar el Equipo de Protección Personal (EPP) adecuado.
- B. Estar en el mismo entorno cercano que un paciente COVID-19 (incluido compartir el lugar de trabajo, el aula, el hogar, o asistir a la misma reunión)
- C. Viajar en las proximidades (dentro de 1–2 metros) a un paciente con COVID-19 en cualquier tipo de transporte. (16,17)

### CASO SOSPECHOSO (UO7.2) :

- A. Paciente con enfermedad respiratoria aguda (fiebre y al menos un signo o síntoma de enfermedad respiratoria); con ninguna otra etiología que explique completamente la presentación clínica y con historia de viaje o residencia en un país/área o territorio que reporte Transmisión Comunitaria Sostenida (TCS) de COVID-19 durante los 14 días previos al inicio de síntomas.
- B. Paciente con cualquier enfermedad respiratoria aguda y que haya estado en contacto con un caso confirmado o probable de COVID-19 en los 14 días previos al inicio de síntomas.
- C. Paciente con infección respiratoria aguda grave (que presente fiebre, tos y dificultad respiratoria) que requiera hospitalización y con ninguna otra etiología que explique completamente la presentación clínica del cuadro. (18)

Para las pacientes con sospecha de COVID19, el uso de mascarilla quirúrgica (MQ) es recomendable.

Para fines de estas recomendaciones, se considerará Recién Nacido (RN) Sospechoso aquel que incluye el antecedente materno de infección dentro los 14 días previos y 28 días posteriores al parto. También se considera sospechoso si ha estado en contacto directo con algún infectado. **No es necesario que tenga síntomas para sospechar la infección.**

No es raro que una proporción de transmisiones ocurra en casos con síntomas leves que no provocan un comportamiento de búsqueda de atención médica. En estas circunstancias, en las áreas donde se produce la transmisión local, se observa un número creciente de casos sin una cadena de transmisión definida y las autoridades sanitarias pueden recomendar un umbral más bajo para la sospecha en pacientes con infección respiratoria aguda grave.

Ante cualquier caso sospechoso los pasos iniciales deben ser orientados hacia el aislamiento domiciliario. Si el cuadro es leve es decir fiebre menor de 38°, tos seca, mucosidad por la nariz y sin dificultad respiratoria no se debería acudir al Hospital, la paciente debe ser orientada a comunicarse por vía telefónica al servicio de control prenatal, a números previamente conocidos y divulgados por el médico tratante de su centro de control y en caso de que su sintomatología empeore (fiebre, dificultad para respirar, debilidad general entre otros) deberá comunicarse inmediatamente con el hospital de referencia de la red de salud con atención priorizada para casos de COVID-19 más cercano a su domicilio; de no existir signos de agravamiento y mantener estabilidad clínica su estancia intradomiciliaria sería lo ideal en lo concerniente a la prevención y control de infecciones para el resto de usuarias de dicho servicio. Sus controles serán re-programados en consultas sucesivas las cuales *deberían ser brindadas en espacios aislados y bajo las medidas de protección divulgadas por la OMS*

#### CASO PROBABLE (UO7.2):

Caso sospechoso en que el panel de coronavirus inespecífico resultó “positivo”, junto a un resultado “no concluyente” para la prueba específica de COVID-19. (18)

#### CASO CONFIRMADO (UO7.1) :

Caso sospechoso en que la prueba específica para COVID-19 resultó “Positivo”. (18)

Para fines de estas recomendaciones, se considerará Recién Nacido (RN) Sospechoso aquel que incluye el antecedente materno de infección dentro de los 14 días previos y 28 días posteriores al parto. También se considera sospechoso si ha estado en contacto directo con algún infectado. **No es necesario que tenga síntomas para sospechar la infección.**

#### DIAGNOSTICO POR PRUEBAS DE LABORATORIO PARA SARS - CoV-2:

La importancia palpable del diagnóstico temprano ante la Pandemia por COVID-19 la podemos apreciar cuando comparamos las Políticas de Salud puestas en marcha por los sistemas sanitarios de EEUU y Corea del Sur ante la escalada de Infecciones por SARS-CoV-2

Ambos países reportaron el primer caso de infección el mismo día (20 de Enero del 2020) y mientras que Corea del Sur realizó 200.000 pruebas y detectó 7.869 infectados, EEUU solo realizó Test a 8.554 personas sospechosas y diagnosticó 1.323 infectados. Esto llevó a Corea del Sur, donde viven 51 millones de personas a intervenir directamente en la cadena de contagios y contener el avance de la enfermedad .

Las pruebas diagnósticas para COVID-19 se realizan por dos metodologías:

Biología molecular – PCR en tiempo real (qRT-PCR) que detecta el antígeno (el virus en sí) siendo la prueba más fiable.

Prueba rápida en sangre IgG/IgM que detecta anticuerpos. Se recomienda que tenga por lo menos 80% de sensibilidad.

## PCR EN TIEMPO REAL

Las primeras pruebas realizadas para el diagnóstico de SARS - CoV-2 se llevaron a cabo en China en la mayoría de los casos sospechosos que acudían por sintomatología clínica (fiebre, tos seca, debilidad general y dificultad para respirar).

Se realizó la prueba qRT-PCR o reacción en cadena de polimerasa por la transcriptasa inversa cuantitativa, en donde, recolectando muestras de hisopado naso u oro faríngeo, lavado y aspirado bronqueoalveolar o esputo, se consiguen resultados con alta sensibilidad en aproximadamente 4 a 6 horas. Esta es una prueba molecular que necesita mantener la muestra entre 2 a 8 grados centígrados y ser llevada a un termociclador donde se recuperará el genoma viral.

Si bien es cierto en algunos casos resulta posible detectar como positivos aquellos pacientes sin sintomatología florida, su sensibilidad dependerá del estado de replicación viral (viremia) en que se encuentre el paciente. Por ello ante un caso sospechoso o contacto se deberá repetir la prueba entre 24 y 48 horas si la misma resultare negativa en su primer intento. (19)

## PRUEBAS RAPIDAS

Tienen como ventaja no necesitar de un establecimiento o laboratorio donde se procese la muestra, son más económicas, rápidas, portátiles y de fácil interpretación.

Entre las pruebas rápidas existen dos presentaciones:

A. Aquellas que detectan el antígeno viral representados por proteínas que rodean la membrana y su muestra sería recolectada por hisopado naso u orofaríngeo.

B. La muestra en este caso sería sanguínea pues en esta prueba se determina la presencia de anticuerpos IgM o IgG contra SARS - CoV-2. En este caso su sensibilidad será importante luego del décimo día del contacto con el agente infeccioso y mejorando realmente a los 14 días.

DIAS	DESCRIPCION	SINTOMAS	NOTA	PRUEBA RÁPIDA
0-5 días	Período de ventana	Sin síntomas	No aparecen anticuerpos en la sangre	NEGATIVA
5-10 días	Período de ventana	Inicio de síntomas	Presencia de anticuerpos desde los 7 días	NEGATIVA
7-21 días (7 a 10 días periodo prezona en reacción antígeno/anticuerpo)	Aparecen anticuerpos IgM	Síntomas	Presencia de anticuerpos IgM	POSITIVA
14 -35 días	Aparecen anticuerpos IgG	Síntomas	Presencia de anticuerpos IgG	POSITIVA
Al día 41	Presencia de Anticuerpos	Inicio de convalecencia	Presencia de anticuerpos IgG	POSITIVA

## TOMA DE MUESTRAS:

Se realizarán en las áreas previamente definidas y adaptadas para tal efecto (casos sospechosos de COVID19) de cada hospital o centro asistencial de referencia según el protocolo establecido.

1.- Frotis del tracto respiratorio: Las muestras del tracto respiratorio inferior probablemente tengan un valor diagnóstico más alto en comparación con las muestras del tracto respiratorio superior para detectar la infección por COVID-19.

La OMS recomienda que, si es posible, se recolecten muestras del tracto respiratorio inferior, como esputo, aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar para la prueba COVID-19. Si no es posible la recolección de la muestra del tracto respiratorio inferior se procederá a hisopado naso y orofaríngeo combinados. (6)

Si las pruebas iniciales son negativas en un paciente con una fuerte sospecha de infección por COVID-19, se debe volver a tomar nuevamente la muestra, con un intervalo de tiempo de muestreo de al menos 1 día y se deben tomar muestras de múltiples sitios del tracto respiratorio (naríz, esputo, endotraqueal).

De existir la capacidad resolutoria del laboratorio se obtendrá otra muestra nasofaríngea siguiendo el mismo procedimiento para descartar gripe y virus respiratorio sincitial (VRS).

El Centro para el control y prevención de enfermedades de Atlanta (CDC) también considera los procedimientos que pueden inducir la tos (por ejemplo, inducción de esputo, recolección de hisopos nasofaríngeos) como procedimientos de generación de aerosoles y la guía de los CDC incluye la opción de usar un respirador eléctrico purificador de aire (PAPR). (20)

2.- Muestras adicionales: Se pueden recolectar muestras adicionales, como sangre, orina y heces, para controlar la presencia de virus y la eliminación del virus de diferentes compartimentos del cuerpo, esto con carácter de investigación.

Cuando el análisis qRT-PCR es negativo para dos pruebas consecutivas, se puede descartar la infección por COVID-19.

3.- Radiografía de tórax: la RX simple de tórax en diferentes proyecciones resultan esenciales para la evaluación de la situación clínica de una mujer embarazada con COVID-19. En caso de indicación diagnóstica también se podrá realizar un TAC torácico. Para ambas exploraciones se debe obtener el consentimiento informado (toma de decisiones compartidas) y se utilizarán las medidas habituales de protección fetal (delantal abdominal).

Los efectos secundarios deletéreos o adversos sobre el feto en procedimientos radiológicos como lo son restricción de crecimiento fetal, microcefalia y discapacidad intelectual, se producen ante exposiciones de radiaciones a altas dosis (>610mGy) donde un Gy equivale a 100 rad.

Según los datos del Colegio Americano de Radiología y del Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos, cuando una mujer embarazada se somete a un solo examen de rayos X del tórax, la dosis de radiación para el feto es de 0,0005 a 0,01 mGy, que es

insignificante, mientras que la dosis de radiación para el feto es 0,01 a 0,66 mGy en una sola tomografía computarizada de tórax o TC angiograma pulmonar.

La tomografía computarizada del tórax tiene una alta sensibilidad para el diagnóstico de COVID-19. En una mujer embarazada con sospecha de infección por COVID-19, una tomografía computarizada del tórax puede considerarse como una herramienta principal para la detección de COVID-19 en áreas epidémicas. (21)

4.- Perfil COVID-19, hematología completa, bioquímica, tiempos de coagulación y marcadores de severidad como niveles de Ferritina, Dímero-D, Citoquina (IL-6) (Laboratorio de urgencias HCP/Perfil COVID-19 + coagulación si no se ha solicitado previamente). Solicitar serologías VIH + VHB (no urgente), debido a que los tratamientos utilizados pueden tener un efecto sobre estas infecciones.

Durante la espera de los resultados la paciente deberá permanecer en área de aislamiento. En caso de gravedad la paciente será trasladada a la Unidad de Cuidados Intensivos sin esperar los resultados.

## **TABLAS Y SCORE EN LA GRADACION DE SEVERIDAD**

Resulta muy amplia y variada la expresión sintomática de la población infectada por el virus SARS-CoV-2, transitando desde casos muy leves (80%) donde no se requiere más que reposo hidratación, aislamiento y cuidados mínimos, hasta aquellos con dramático desenlace y compromiso multiorgánico (5%), los restantes (15%) representan pacientes que requieren de hospitalización o ingreso a Unidades de Cuidados Intensivos y ventilación mecánica de ser necesaria.

Se ha logrado identificar que el 87% de los casos que evolucionaron realmente de manera desfavorables presentaban co-morbilidades para el momento de su ingreso.

Las posibles teorías en donde los casos presentan complicaciones severas y fallas multiorgánicas se explicarían por 2 condiciones:

1. Síndrome de activación de macrófagos con reacción inflamatoria exagerada y tormenta de citoquinas que podríamos sospechar al encontrar niveles altos de Ferritina.
2. Cuadros dominados por eventos microtrombóticos que explicarían la elevación en los valores del Dímero D y la trombocitopenia en estos pacientes. (22)

Existen esquemas de puntuación que permiten gradar el estado de compromiso multisistémico de aquellos pacientes gravemente comprometidos y orientar así en las unidades de cuidados intensivos al equipo multidisciplinario que se encuentre valorando al paciente:

## ESCALA CURB-65

El CURB – 65 Es una escala de predicción de mortalidad utilizada en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Está avalada por la British Thoracic Society.

C	Confusión	+ 1 punto
U	BUN > 19MG/dL	+ 1 punto
R	Respiración > 30 rpm	+ 1 punto
B	PAS <90° PDA <60 mmHg	+ 1 punto
65	Edad > 65 años	+ 1 punto

### INTERPRETACION:

0-1 Punto: Mortalidad de 0,2 a 2,7 % considerar manejo ambulatorio.

2-4 Puntos: Mortalidad del 6,8 a 27 % considerar hospitalización.

5 Puntos: Mortalidad del 57% considerar ingreso a UCI.

## CRITERIOS IDSA/ATS

**La decisión de ingreso a hospitalización o a Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) dependerá de la clínica y el completo de los resultados de laboratorio. Se recomienda seguir las directrices de los criterios de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y la American Thoracic Society (ATS)**

Criterios de ingreso en UCI: 1 mayor o 3 menores	
Criterios mayores:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necesidad de ventilación mecánica invasiva</li> <li>• Shock con necesidad de vasopresores.</li> </ul>	
Criterios menores	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia respiratoria &gt;30</li> <li>• PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>&lt;250</li> <li>• Infiltrados multilobares</li> <li>• Confusión/desorientación</li> <li>• Uremia (BUN &gt;20mg/DL)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucopenia&lt;4.000 cel/mm<sup>3</sup></li> <li>• Trombocitopenia: plaquetas&lt;100.000 cels/mm<sup>3</sup></li> <li>• Hipotermia /t<sup>a</sup> central&gt;36.8)</li> <li>• Hipotensión con necesidad de administración agresiva de fluidos.</li> </ul>

## ESCALA SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment)

Criterio	0	+1	+2	+3	+4
<b>Respiración</b> PaO <sub>2</sub> / FIO <sub>2</sub> (mm Hg) o SaO <sub>2</sub> / FIO <sub>2</sub>	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
<b>Coagulación</b> Plaquetas 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	<150	<100	<50	<20
<b>Hígado</b> Bilirubina (mg/dL)	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	>12,0
<b>Cardiovascular</b> Tensión arterial	PAM ≥70 mmHg	PAM <70 mmHg	Dopamina a <5 o Dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5,1- 15 o Epinefrina a ≤ 0,1 o Norepinefrina a ≤ 0,1	Dopamina a dosis de >15 o Epinefrina > 0,1 o Norepinefrina a > 0,1
<b>Sistema Nervioso Central</b> Escala de Glasgow	15	13–14	10–12	6–9	<6
<b>Renal</b> Creatinina (mg/dL) o Flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9 <500	>5,0 <200

PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; FIO<sub>2</sub>: fracción de oxígeno inspirado.

SaO<sub>2</sub>, Saturación arterial de oxígeno periférico.

PAM, presión arterial media; a). PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> es relación utilizada preferentemente, pero si no está disponible usaremos la SaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>;

b). Medicamentos vaso activos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.

Esta escala resulta útil en la valoración multisistémica del cuadro Séptico.

## CATEGORIZACIÓN DE LA GRAVEDAD

Las escalas aplicadas y las pruebas de laboratorio solicitadas servirán para categorizar a cada paciente en uno de los siguientes escenarios. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con COVID-19 pueden presentar un rápido deterioro clínico. El reconocimiento de gravedad en presencia de neumonía se realizará de forma inmediata en la valoración inicial si existiese insuficiencia respiratoria

Las pacientes se pueden clasificar según la gravedad de las infecciones respiratorias en casos leves/moderados/severo. (23)

- LEVE: Enfermedad no complicada que cursa con síntomas locales en vías respiratorias altas (tos laríngea, rinorrea) y puede cursar con síntomas inespecíficos como fiebre o dolor muscular. Escala CURB-65=0. Alta a domicilio según la situación obstétrica.
- MODERADA Neumonía leve: Confirmada con radiografía de tórax y sin signos de gravedad. SaO<sub>2</sub> aire ambiente >90%. No necesidad de vasopresores ni asistencia ventilatoria.
- GRAVE Neumonía grave: Fallo de  $\geq 1$  órgano o SatO<sub>2</sub> aire ambiente 2 puntos. Un quick SOFA (qSOFA) con 2 de las siguientes 3 variables clínicas puede identificar a pacientes graves: Glasgow 13 o inferior, Presión sistólica de 100 mmHg o inferior y frecuencia respiratoria de 22/min o superior.  
Shock séptico: Hipotensión arterial que persiste tras volumen de resucitación y que requiere vasopresores para mantener PAM  $\geq 65$  mmHg y lactato  $\geq 2$  mmol/L (18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia.

## PREVENCIÓN Y CUIDADO DE LA INFECCIÓN (PCI) EN EMBARAZADAS

### RECOMENDACIONES GENERALES PARA PREVENIR LA INFECCIÓN POR COVID-19 EN EL EMBARAZO

- El lavado frecuente de manos con agua y jabón es siempre la primera opción.
- Usar un desinfectante de manos a base de alcohol al 70%, al ingresar o salir de las diferentes dependencias de trabajo o actividad diaria, apenas pueda debe lavarse las manos.
- Mantener distancia física de por lo menos un metro y medio con las demás personas fuera de casa.
- Evitar totalmente lugares concurridos.
- Al toser o estornudar cubrirse la nariz y la boca con el codo flexionado o con un pañuelo de papel. El pañuelo debe ser desechado inmediatamente.
- Evitar tocarse los ojos, nariz y boca ya que las manos facilitan la transmisión.
- Usar pañuelos desechables para eliminar secreciones respiratorias y tirarlo tras su uso.
- Tener clama y mantenerse en casa.
- No compartir cubiertos vasos o toallas.

- Evitar el uso de transporte público.
- Limitar las salidas a las estrictamente necesarias.
- Si esta fuera de casa usar de ser posible un tapaboca (cubrir nariz y boca).
- Si presenta fiebre, tos o dificultad para respirar, se debe recomendar se contacte vía telefónica con el médico o centro que atiende en embarazo para recibir instrucciones de que hacer.

## RECOMENDACIONES GENERALES FRENTE A UN CASO DE CONTACTO O SOSPECHA DE INFECCIÓN POR COVID-19 EN EL EMBARAZO

Las embarazadas con antecedentes epidemiológicos de contacto deben ser monitoreadas cuidadosamente durante 14 días como caso sospechoso y solo realizar pruebas para descartar COVID-19, si la sintomatología incrementa. (24)

Se indicará para el cuidado mantener aislamiento domiciliario manejando las siguientes orientaciones:

- *Cumplir de forma total el aislamiento Domiciliario.*
- *Procurar espacios bien ventilados.*
- *Aislarse del resto de familiares manteniendo una distancia de 2 a 3 metros y no compartir artículos personales (cubiertos, vasos, toallas).*
- *Utilizar solo un baño para la embarazada.*
- *Higienizar con cloro (por cada litro de agua se debe agregar 20 cc de Cloro o 4 cucharaditas), todas las superficies por donde haya habido contacto (baño, perillas de puertas, ventanas) dos a tres veces al día.*
- *No recibir visitas.*
- *Tener en cuenta que los casos leves que no requieren de ingreso hospitalario se deberán orientar el aislamiento domiciliario de 14 días.*
- *Si la fiebre o el cuadro empeorara se deberá contactar de nuevo al teléfono de su centro de salud o en su defecto acudir al hospital de referencia más cercano, es deseable que acuda sola sin acompañantes, posiblemente no los dejen entrar y poner y se pone en riesgo.*

Si la embarazada debe acudir al hospital se le deberá manejar según las siguientes recomendaciones:

- Se debe colocar un cubreboca o mascarilla al llegar.
- Se debe orientar a la embarazada y conducir al área en donde se están atendiendo los casos sospechosos de COVID-19.
- Si acudió con familiar se proporcionará mascarilla al acompañante y se le indicará que espere fuera del edificio hospitalario o en una sala de espera definida para solo acompañantes de casos sospechosos de COVID-19 evitando movilizarse en el espacio, procurando mantenerse de 2 a 3 metros de otras personas.
- Se realizará la Historia clínica y exploración física: incluyendo constantes como: saturación de O<sub>2</sub> (SatO<sub>2</sub>) por oxímetro de pulso o saturómetro y frecuencia respiratoria (FR). En donde SatO<sub>2</sub> <95 % o frecuencia respiratoria ≥ 30 indica que se requiere ingreso.

- Si hay indicación clínica se realizará una Radiografía de tórax; utilizando las medidas habituales de protección fetal (delantal abdominal de plomo).
- Se auscultará la FCF o se realizará monitorización fetal electrónica y solo de ser estrictamente necesario ecografía fetal para confirmar viabilidad/bienestar fetal.
- Se relizarán los siguientes exámenes de laboratorio:Hemograma, perfil hepático con LDH, pantalla de coagulación y la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa cuantitativa (qRT-PCR). (13)

## RECOMENDACIONES GENERALES FRENTE A UN CASO POSITIVO DE INFECCION POR COVID-19 EN EL EMBARAZO

Después del control clínico, de laboratorio y de imagen se definen los criterios de gravedad de la paciente

### LEVE

Si la embarazada está clínicamente estable podrá ser dada de alta con recomendaciones y medidas de aislamiento domiciliario que consisten en:

1. Reposo en casa.
2. Control de temperatura.
3. Antitérmicos (paracetamol 500 mg/8h), su uso en el embarazo, incluso en el primer trimestre, ha demostrado ser seguro y puede atenuar los riesgo del embarazo asociados a la fiebre.
4. Hidratación adecuada.
5. Aislamiento del resto de familiares.
6. Higienización de áreas en las que la embarazada está.
7. Uso de mascarilla quirúrgica tanto de la paciente como de los cuidadores en casa.
8. Recomendar a la embarazada continuar con la medicación que regularmente toma como hierro con ácido fólico, carbonato de calcio, así como también para cualquier patología preexistente, se incluye uso de ASA para profilaxis de riesgo de preeclampsia en paciente con predictor positivo entre las 11 y 13,6 semanas.
9. La embarazada que se encuentra en aislamiento domiciliario, se deberá:
  - Avisar al establecimiento de salud que controle el embarazo de que se encuentra en situación de aislamiento, para coordinar las visitas domiciliarias de ser pertinente.
  - No acudir al establecimiento de salud por emergencia si no es estrictamente necesario. En este caso, se coordinará con el mismo la situación de embarazo antes de acudir.
10. Si la fiebre o el cuadro empeorara se deberá contactar de nuevo al hospital o área donde se realiza en control prenatal para orientaciones y de ser el caso corresponde dirigirse al hospital de referencia más cercano.
11. Se debe orientar a que acuda sin familiares, no los dejen entrar y se exponen
12. Las visitas rutinarias del embarazo, análisis y ecografías se pospondrán hasta la finalización del periodo de aislamiento (14 días o dos test PCR NEGATIVOS).
13. El seguimiento de casos no ingresados con riesgo materno o fetal (por ej. Restricción de crecimiento Fetal o preeclampsia) requerirá una decisión experta valorando los

posibles riesgos/beneficios de la visita de control. En esta situación la visita y/o ecografía se programará al final de la jornada asistencial.

#### MODERADA y GRAVE

Se indicará ingreso en hospital de referencia para casos de COVID-19 positivos más cercano y se seguirá el tratamiento farmacoterapéutico definido por esta institución.

La paciente solo será ingresada en hospitales Gineco-obstétricos, área específica definida para el efecto si está en trabajo de parto o la madre y/o feto presenta una comorbilidad obstétrica catalogada dentro de las emergencias obstétricas en donde se manejará esta condición y su infección por COVID 19 .

Las pacientes requerirán monitorización continua de: Electrocardiografía (ECG), Presión Arterial No Invasiva (PANI) y saturación de oxígeno (satO<sub>2</sub>); la vigilancia debería ser realizada por enfermera especializada en manejo de infecciones. El manejo clínico terapéutico se realizará siguiendo los protocolos aprobados.

Es importante reducir el número de personal de salud que acceda a la habitación de la mujer. Se mantendrá un registro de todas las personas que cuidan o entran en la habitación de aislamiento.

Como norma general, se deberá restringir las visitas a la habitación de la embarazada y reducir a una única persona (de preferencia la misma persona siempre) y deberán ser programadas.

Se debe valorar la instauración de otras formas de comunicación (videollamadas, móviles).

Se debe evitar la presencia de acompañantes y de ser estrictamente necesaria su presencia se deberá evaluar de forma conjunta -decisiones compartidas- el riesgo para el visitante y su capacidad para cumplir con las medidas de aislamiento.

Se deberá dar instrucciones sobre higiene de manos, limitación de movimientos dentro de la habitación, abstenerse de tocar superficies y se le proporcionará el equipo de protección adecuado. (25)

En dependencia de la edad gestacional o las características del cuadro clínico se debe valorar la maduración pulmonar con corticoides, ante la posibilidad de un parto pretérmino la indicación de corticoesteroides para maduración pulmonar no se encuentra contraindicada en ninguno de los protocolos de estudio de COVID-19 y embarazo.

El uso del MgSO<sub>4</sub> no tiene contraindicación ante la necesidad de protección neuronal fetal o presencia de pre-eclampsia severa, pero su uso deberá ser valorado de forma individual según el caso y la dificultad respiratoria que la paciente presente.

Ante deterioro clínico materno se deberá clasificar según el q-SOFA para establecer su ingreso a la unidad de cuidado intensivo (UCI).

Ante falla orgánica y/o estado fetal no satisfactorio, se podría considerar finalizar la gestación.

La neumonía viral en mujeres embarazadas se asocia con un mayor riesgo de parto prematuro, restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) y mortalidad perinatal.

Se han propuesto diferentes manejos para el tratamiento como son remdesivir, cloroquina y el uso de lopinavir/ritonavir.

El Remdesivir está en estudio, sus resultados serán publicados el 27 de abril del 2020, no tiene clasificación en la FDA para la gestación.

El lopinavir/ritonavir y la cloroquina no tienen contraindicación en el embarazo.

Todas estas propuestas de tratamiento están en fase de estudios, al momento no hay tratamiento específico para la infección por COVID-19. (26)

## PERFIL FARMACOLOGICO DE LAS DROGAS UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO CONTRA EL VIRUS SARS-CoV-19.

Si bien es cierto, la utilización de fármacos en esta nueva infección por SARS-CoV-2 deriva mucho de la experiencia en las dos anteriores epidemias de la misma familia y género viral, no conocemos su eficacia precisa en el virus causante del COVID-19. Siempre habrá que recurrir a la categorización de clases de la FDA y medir riesgo-beneficio en cuanto a su utilización y respuesta ante esta patología infecciosa.

Los tratamientos con medicamentos en investigación deberán ser administrados solo en el contexto de ensayos clínicos aprobados por equipo de expertos multidisciplinarios.

### COLORQUINA (Factor de Riesgo C)

Medicamento antipalúdico perteneciente al grupo de las 4-aminoquinolonas utilizado por más de 70 años y aprobado por la OMS donde integra la lista de Medicamentos Esenciales por su efectividad comprobada sobre la mayoría de las especies de plasmodium en las formas intraeritrocitarias.

Ha mostrado igualmente efectividad sobre la invasión extraintestinal del parásito protozoico Entamoeba histolítica al igual que su acción como inmunomodulador en la Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico.

Se estiman los mecanismos de acción que justificarían su uso, aún en estudio, sobre el COVID-19:

- Aumenta el pH lisosomal de las células inmunitarias presentadoras de antígenos.
- Interfiere en la Glicosilación del receptor Celular para el SARS- CoV-2 no permitiendo su entrada.

Estas acciones aceleran el aclaramiento viral en sangre y tejidos, y potencian la acción de retrovirales tipo Ritonavir/lopinavir.

Ejerce efecto antiinflamatorio antagonizando la histamina y la serotonina inhibiendo la síntesis de las Prostaglandinas.

Su uso está contraindicado en Agranulocitosis y pacientes con déficit de la G6PD.

En situaciones especiales como: Edad avanzada, sexo femenino, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial crónica y severa, arritmias o hipotiroidismo. Su uso deberá ser discutido por el equipo médico multidisciplinario y evaluar el resultado de EKG en cada una de estas situaciones.

Se considera que pacientes que presenten tiempos en el intervalo Q-T mayores de 470mseg en hombres o 480mseg en mujeres no deberían recibir dicho fármaco, al igual que aquellos que presenten una elevación del 10% del tiempo del Q-T desde el momento previo al tratamiento y su titulación a las primeras 24 horas. (27)

Es de tomar en cuenta su asociación frecuente con el Macrólido Azitromicina en esquemas propuestos para la infección por SARS-CoV-2, ya que se presentaría una interacción medicamentosa a favor de arritmias cardíacas, prolongación profunda del Q-T y riesgo de muerte.

En el caso del uso de Hidroxicloroquina los efectos secundarios serían mucho menores y su uso indiscriminado, sobre todo luego de declaraciones como las emitidas el 19 de Marzo por el Ejecutivo de EEUU pudiese agotar su existencia en las farmacias y acarrear problemas en sus otras indicaciones médicas.

#### OSELTAMIVIR (Factor de Riesgo C)

Es un Profármaco selectivo ester etílico que se metaboliza principalmente por las esterasas del Hígado a carboxilato de Oseltamivir, el Fármaco activo. Se desconoce si atraviesa la barrera placentaria pero su base molecular de 312 Dalton lo permitiría. Utilizado contra el virus de la Gripe. Su Acción es inhibir la neuroaminidasa del virus de la Influenza A-B. Se utilizó en casos de MERS-CoV sin dejar clara su eficacia. (28)

#### TOCILIZUMAD (Factor de Riesgo C)

El Tocilizumad o Atilizumad medicamento Biológico que se utiliza para suprimir el sistema inmunitario en las enfermedades autoinmunes.

Es un anticuerpo monoclonal Humanizado que se une al receptor celular de la interleukina-6 y así detiene la reacción inflamatoria. Utilizado tanto en la Artritis reumatoide poliarticular juvenil, Artritis reumatoide del adulto y en la Artritis idiopática juvenil.

Se propone su utilización ante la Infección por SARS-CoV-2 siguiendo la teoría del Síndrome de activación Macrofágica en la génesis de su fisiopatología.

Exposición durante el tercer trimestre se asocia a inmunodepresión neonatal transitoria. Se deberá evitar temporalmente la administración de vacunas con virus vivos o atenuados en estos recién nacidos.

Las dosis empleadas en el manejo de la respuesta inflamatoria mediada por citoquinas son:

Pacientes  $\geq$  80 kg: Primera dosis: 600 mg Segunda dosis: 600 mg

Pacientes  $<$  80 kg: Primera dosis: 600 mg Segunda dosis: 400 mg

El intervalo sería de 12 horas y el planteamiento de una tercera dosis a las 16-24 h

sería si: Persistencia de fiebre o Empeoramiento de parámetros analíticos: PCR,

Dímero-D o IL-6

Criterios de inclusión:

- Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave.
- Empeoramiento rápido respiratorio que necesita ventilación no invasiva o invasiva (COVID respiratory severity scale  $\geq$  3).
- Presencia de falla multiorgánica (principalmente Shock o escala SOFA score  $\geq$ 3).

- Criterios de respuesta inflamatoria sistémica grave.
- Elevados niveles de IL-6 ( $> 40$  pg/ml) (o dímero-D  $\geq 1500$  ng/ml o en aumento progresivo).

Criterios de exclusión:

- AST/ALT  $\geq 200$  UI/L.
- Neutrófilos  $< 500$ /mm<sup>3</sup>.
- Plaquetas  $< 50.000$  /mm<sup>3</sup>.
- Sepsis documentada por otros patógenos que no sean COVID-19.
- Presencia de comorbilidad que puede llevar, según juicio clínico, a mal pronóstico.
- Diverticulitis complicada o perforación intestinal.

**REMDESIVIR** (Factor de Riesgo no adjudicado: Se desconoce efecto sobre embarazo y lactancia)

Antiviral perteneciente al grupo de los análogos de nucleótidos, desarrollado para el Virus del Ebola y Virus de Marburgo aunque posteriormente se descubrió su acción contra otros virus como el Virus sincitial respiratorio, virus de la fiebre de lassa, Virus Junín y el Coronavirus causante del MERS. El 6 de febrero 2020 comenzó su ensayo clínico en China sobre su Acción ante el SARs-CoV-2.

No se debe utilizar en enfermedad Hepática grave donde la AST sea  $>5$  veces del límite superior de la normalidad o en aquellos pacientes donde su filtración glomerular sea  $<$  de 30ml/mn 71.73m<sup>2</sup> o en condición hemodiálisis.

El Remdesivir inhibe la ARN polimerasa evitando así su replicación en la célula infectada  
Dosis: dosis de carga el primer día de 200 mg/iv seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg/iv al día desde el día 2 al día 10.

Modo de preparación: Cada vial de remdesivir contiene 150mg. Cada vial debe reconstituirse con 29 mL de agua para preparaciones inyectables, obteniendo una concentración final de 5 mg/mL. Este vial se diluye en solución salina fisiológica de 100-250 mL a pasar en 30 min. Debe gestionarse como medicamento peligroso y ser preparado en cabina de seguridad biológica de flujo vertical o con el EPI indicado en la ficha técnica. La solución diluida es estable 24 horas en frigorífico a 2°-8°C.

**AZITROMICINA** (factor de Riesgo B)

Es un antibiótico azalídico, derivado de la Eritromicina. Pertenece a la clase de antiinfecciosos Macrólidos con acción predominante a bacterias gram positivas a excepción de la Claritromicina. Atraviesa la barrera placentaria a término y sus concentraciones son de 2,6% en comparación de niveles en sangre arterial materna y venosa del cordón umbilical.

Inhiben la síntesis proteica mediante la unión a la subunidad ribosomal 50s interfiriendo así en la translocación del aminoacil ARNt.

Según la especie bacteriana atacada sus acciones puede ser Bacteriostático o Bactericida.

Su uso ante el COVID-19 debe estar en función de:

- Clínica del paciente en función de resultados microbiológicos.

- Riesgo de sobre infección Bacteriana en proceso neumónico viral.
- Sepsis asociada y resistencia bacteriana reportada en cultivo y antibiogramas.

Entre sus efectos adversos se describen: trastornos y dolor gastrointestinal, alteraciones reversibles de la función hepática, ototoxicidad a altas dosis, prolongación del segmento Q-T y taquicardia ventricular polimórfica.

#### LOPINAVIR/RITONAVIR (Factor de Riesgo C)/(Factor de Riesgo B)

El Lopinavir y Ritonavir son antirretrovirales de la familia de los inhibidores de la Proteasa necesaria para la escisión de los precursores poliproteicos del virus y transformarlos en las proteínas funcionales y activas . Se utilizan juntos por su acción sinérgica y asociados a la Lamivudina forman parte de la terapia antirretroviral altamente supresiva. El Ritonavir fue aprobado por la FDA el 1 de Marzo de 1996 y el Lopinavir el 15 de Septiembre del 2000. Este último por si solo es de muy baja efectividad ya que se metaboliza en el citocromo P450 3A4 conocido como CYP3A, disminuyendo así su poder terapéutico, pero su combinación con Ritonavir que actúa además como inhibidor del citocromo, aumenta los niveles séricos del medicamento en el organismo y su eficacia es mayor. (29)

#### CORTICOIDES SISTÉMICOS (Factor de Riesgo B/ C de acuerdo al fármaco)

Los corticoides sistémicos no están recomendados de forma general. Estudios previos en pacientes con SARS, MERS e incluso gripe han demostrado que no tienen efectos beneficiosos en incluso se ha retrasado el aclaramiento del virus. Se puede valorar en casos de SDRA, shock séptico, encefalitis, síndrome hemofagocítico y cuando exista un broncoespasmo franco con sibilancias.

Sin embargo ante la evolución tórpida del paciente y elevación de los niveles de Ferritina, Dímero-D e Interleukina 6 y descenso plaquetario es posible se plantee una nueva discusión del tema por especialistas en UCI.

#### INTERFERÓN B1B (Factor de Riesgo C)

Obtener previamente el consentimiento informado del paciente.

Dosis: 0,25 mg subcutáneo cada 48 h durante 14 días.

Preparados comerciales: - BETAFERON: solución inyectable 250 mcg/mL.

EXTAVIA Polvo y disolvente para solución inyectable 250 mcg/mL.

Principales efectos adversos/precauciones: Fiebre, cefalea, hipertensión, miastenia, rash, náusea, diarrea, linfopenia, leucopenia, reacción local, debilidad, artralgia, síndrome pseudogripal.

Evitar uso en pacientes con enfermedad psiquiátrica o depresión grave.

Tabla de farmacos: dosis, vía, duración de tratamiento en la infección por COVID-19

FÁRMACO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS	Vía	Duración
Lopinavir/ritonavir	Kaletra®	200/50 mg, 2 cp/12h, 5 ml/12h	oral	14 días
Azitromicina		500 mg/24h	Oral o intravenoso	7-10 días
Cloroquina fosfato	Resochin®	500 mg/12h	oral	7-10 días
Hidroxicloroquina	Dolquine®	200 mg/12h (dosis de carga de 400 mg/12h día 1º)	oral	7-10 días
Remdesivir	Remdesivir	100 mg/24h	intravenoso	No definida
Tocilizumab	RoActemra®	400-800mg	intravenoso	Máximo 3 infusiones separadas 12 h
Sarilumab	Kebzara®	200 mg	subcutáneo	Una dosis
Anakinra	Kineret®	100-200 mg/24h (1-2 mg/kg/día)	subcutáneo	7-10 días
Baricitinib	Olumiant®	8 mg/24h	oral	7-10 días
Teicoplanina	Targocid®	400 mg/24h	Intravenoso	7-10 días
Interferón Beta-1b	Betaferon Extavia®	0.25 mg/48h	subcutáneo	14 días

Estos medicamentos deberán ser utilizados previa firma del consentimiento informado por no contar con indicaciones aprobadas específicamente para COVID-19.

## TERAPIA CON PLASMA CONVALECIENTE

Se ha utilizado de forma empírica para tratamiento de la influenza A (H1N1) en donde se encontró disminución de la carga viral en el tracto respiratorio y disminución de citoquinas. Frente al SARS se asocia a una mayor tasa de altas hospitalarias, por lo que pese que hasta el momento no se conoce la eficacia del uso de plasma o inmunoglobulinas de pacientes convalecientes se plantea que su uso podría ser beneficioso en pacientes infectados COVID-19 en fase aguda. (30,31)

## EMBARAZADAS CON INDICACION DE INGRESO HOSPITALARIO POR CAUSA OBSTETRICA O TRABAJO DE PARTO

Existe un dato inicial, que debe ser todavía contrarrestado con series más amplias, que menciona que el 28,6% de embarazadas confirmados de COVID-19 era asintomáticas al momento de su ingreso por una causa obstétrica. (32)

Por tanto, es recomendable que TODA paciente embarazada con síntomas o no de infección por COVID-19 sea manejada con los criterios de cuidado y prevención de infecciones y los prestadores de salud que atiendan los casos hospitalizados lo deben realizar con EPP y las medidas de asepsia y antisepsia al iniciar y finalizar la atención de cada paciente.

## FINALIZACIÓN DEL EMBARAZO EN PACIENTES CON INFECCION POR COVID-19

En una embarazada con infección COVID-19 o sospecha que se encuentra clínicamente estable no hay indicación de adelantar el parto o realizar una cesárea. De preferencia el parto se debería producir cuando la paciente haya negativizado sus muestras.

El manejo obstétrico de cada caso debe ser individualizado y asociado a variables como la edad gestacional y la vía del parto. De ser necesaria la finalización de la gestación será dependiendo del estado de cada paciente.

La mayoría de las infecciones por COVID-19 en el embarazo según los reportes hasta ahora conocidos son de leves a moderadas, por lo que generalmente no requieren la finalización del embarazo.

Debe evitarse el traslado de la embarazada a la sala de parto. Se recomienda que este se realizará en la habitación de aislamiento designada o caso contrario se debe designar una sala de parto para este fin (de preferencia con presión negativa).

Durante el trabajo de parto se recomienda realizar un monitoreo de signos vitales de la madre y de la frecuencia fetal cada hora. Esta recomendación puede modificarse a medida que haya más evidencia disponible.

La analgesia en el parto no está contraindicada en gestantes con sospecha o infección confirmada por COVID-19, y de preferencia se debería administrar de forma precoz para minimizar el riesgo de una anestesia general en caso de necesidad de finalización urgente.

Reducir a un solo equipo médico (de preferencia la misma persona siempre) para la asistencia durante la labor de parto y parto.

Se deberá evaluar el riesgo de que un familiar esté presente, y solo de ser estrictamente necesario su presencia posterior al análisis de decisiones compartidas y la evaluación de su capacidad para cumplir con las medidas de aislamiento, se permitirá el acompañamiento con limitación de movilidad en el área; se le deberá dar instrucciones sobre higiene de manos, limitación de movimientos dentro de la habitación, abstenerse de tocar superficies y se le proporcionará el equipo de protección adecuado. (mascarilla quirúrgica, guantes, gorro, ente otros).

El personal que atienda el parto debe llevar EPP recomendado por la OMS el cual incluye gorro, gafas, batas antifluído, guantes y el uso de la mascarilla N95.

En casos severos con compromiso de órgano, insuficiencia respiratoria, sepsis severa se debe terminar la gestación privilegiando la salud materna sobre la viabilidad fetal. La vía del parto se determinará según la condición obstétrica y el estado de gravedad de la madre en relación con la infección por COVID-19.

En caso de realizar una cesárea se deben manejar los protocolos quirúrgicos convencionales evitando la aspiración de aerosoles para lo cual el equipo quirúrgico utilizará EPP con mascarillas N95 o similar.

No está claro si el pinzamiento temprano del cordón umbilical, en estos casos, reducirá el riesgo de transmisión vertical, hasta ahora no comprobado. (33)

Posponer la limpieza cutánea del recién nacido por 24 horas en pro de mantener el vérmix caseoso por su efecto antimicrobiano.

A todos los hijos de madres con casos sospechosos o confirmados de infección por COVID-19 se les deben realizar las pruebas para el diagnóstico en el periodo neonatal inmediato.

Se recomienda mantener medidas de aislamiento con la madre infectada y su recién nacido durante 14 días.

Sin embargo, la separación preventiva de rutina de una madre y un recién nacido sano no debe realizarse a la ligera, dados los posibles efectos perjudiciales sobre la alimentación y el vínculo materno.

Sugerimos que las mujeres y los bebés sanos, que de otro modo no requieren atención neonatal, se mantengan juntos en el período posparto inmediato. Hay que evaluar el riesgo/beneficio en cada situación. (25,32)

## LACTANCIA

Hasta el momento no se ha evidenciado transmisión a través de la leche materna, el riesgo radica en el contacto estrecho madre-hijo, ya que este virus se transmite por gotas y fluidos, que es donde existe el riesgo de transmisión. Sugerimos que los beneficios de la lactancia materna superan cualquier riesgo potencial de transmisión del virus a través de la leche materna.

Las mujeres que desean lactar deben tomar precauciones para limitar la propagación viral al lactante, las cuales son:

- Lavarse las manos antes de tocar al bebé, el extractor de leche o los biberones
- Usar una mascarilla para amamantar (mascarilla quirúrgica convencional).
- Considerar extraerse la leche y que otra persona sin infección lo alimente.
- El aseo del extractor de leche debe ser adecuado.

## RECOMENDACIONES AL PERSONAL DE SALUD PARA ATENCIÓN DE LA POBLACIÓN OBSTÉTRICA

Existe un dato inicial, que debe ser todavía contrarrestado con serias más amplias, que menciona que el 28,6% de embarazadas confirmados de COVID-19 era asintomáticas al momento de su ingreso por una causa obstétrica. (32)

En este sentido se recomienda que:

El personal de salud para la atención de TODA mujer embarazada hospitalizada sintomática o asintomática debe usar el equipo completo de EPP (gorro antifuído, gafas protectoras, batas antifuído – impermeables, guantes, mascarillas convencionales).

- Si va a realizar un procedimiento que genera aerosoles se requiere tapabocas N95.
- Funda estéril para el transductor en el caso de realización de ecografía.
- Se deben limpiar los transductores con los que se realicen los ultrasonidos.
- A su vez se deben limpiar los sensores de los monitores fetales.
- La desinfección del transductor debe ser realizada con una solución desinfectante de amonio cuaternario, humedecer un paño con el desinfectante y limpiar de abajo hacia arriba durante 30 segundos.

- Utilización de guantes al realizar la ecografía para evitar contacto piel con piel
- Para las áreas comunes de ultrasonido (sala de espera) se debe tener soluciones de alcohol gel 70% para la higienización de manos.
- En áreas de consulta y ecografía se puede tener un lavamanos con agua y jabón o gel alcohólico.
- Según las recomendaciones de la OMS cuando se vean las manos visiblemente sucias o después de la quinta higienización con alcohol gel se debe realizar obligatoriamente lavado de manos con agua y jabón.

**En el caso de tratarse de un caso confirmado, mujer embarazada con infección por COVID-19:**

- Debe ser reportado al sistema nacional de salud de cada país según las regulaciones regionales vigentes.
- La paciente deberá ser aislada en una habitación (de ser posible con presión negativa).
- El personal de salud para su atención debe usar el EPP (gorro antifuído, gafas protectoras, batas antifuído – impermeables, guantes, mascarillas convencionales).
- El personal de contacto con la paciente debe ser uno solo por jornada laboral o turno.
- Si se va a realizar un procedimiento que genera aerosoles se requiere mascarilla N95 o similar.
- Usar funda estéril para el transductor en el caso de realización de ecografía.
- Se deben limpiar los transductores con los que se realicen los ultrasonidos.
- A su vez se deben limpiar los sensores de los monitores fetales.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Hui, DSC and Zumla, A. Severe Acute Respiratory Syndrome - Historical, Epidemiologic; and Clinical Features. [book auth.] HW Boucher, A Zumla and DSC Hui. Emerging and Re-emerging Infectious Diseases - Clinics Review Articles . Philadelphia : Elsevier, 2019, pp. 869-889.
2. Drosten , C, et al. Severe acute respiratory syndrome: identification of the etiological agent. Trends Mol Med. 2003, Vol. 9, pp. 325-7.
3. El, Azhar, et al. The Middle East Respiratory Syndrome (MERS). [book auth.] Boucher HW, Zumla A and DSC Hui. Emerging and Re-emerging Infectious Dseases - Clinics Rebiw Articles. Philadelphia : Elsevier, 2019, pp. 891-905.
4. de Wit, E, et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nature Reviews Microbiology. 2016, Vol. 14, pp. 523-524.
5. R, Hilgenfeld and M, Peiris. From SARS to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human coronaviruses. Antiviral Res. 2013, Vol. 100, pp. 286-95.
6. World Health Organization. Laboratory testing of human suspected cases of novel coronavirus (nCoV) infection - Interim guidance. WHO/2019-nCoV/laboratory/2020.1.

[Online] January 17, 2020. <https://www.who.int/health-topics/coronavirus/laboratory-diagnostics-for-novel-coronavirus>.

7. World Health Organization. Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19). [Online] March 05, 2020. <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus2019>

8. Huang C et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; **395**: 497–506.

9. Maharaj, R. Evidence Summary Clínica Management of Covid 19 [Online] March 09,2020.<https://www.nwpgmd.nhs.uk/sites/default/files/KCC%20COVID19%20Evidence%20Summary.pdf>

10. Ho Yuen F et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology* [Online] March 27,2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201160>

11.Ministerio de Sanidad Español. Información científica técnica, Enfermedad por corona virus COVID-19 (version2) [Online] March 26,2020. [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200326\\_ITCoronavirus.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200326_ITCoronavirus.pdf)

12. L. C. Poon et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. [Online] March 11,2020. <https://doi.org/10.1002/uog.22013>

13. Servicio de medicina materno fetal Clinic Barcelona. Protocolo: Coronavirus (COVID-19) y gestación. [Online] March 24,2020 <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/covid19-embarazo.html>

14. Fevre G et al. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-Cov-2 infection. *The Lancet Infectious Diseases*. [Online] March 03,2020 DOI: [10.1016/S1473-3099\(20\)30157-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30157-2)

15. Kampf G et al. Persistence of coronavirus on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection*. [Online]March 2020 Volumen 104, Issue 3, p 246-251 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>

16. Rasmumen S et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Online] February 24, 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>

17. World Health Organization. Global surveillance for COVID-19 disease caused by human infection with the 2019 novel coronavirus. [Online] February 27, 2020 <https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance>

18. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance V 1.2, [Online] March 18, 2020 <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-%28ncov%29-infection-is-suspected>}.  
}

19. Chan KH. et al Detection of SARS coronavirus in patients with suspected SARS. *Emerging Infectious Diseases* 2004 Feb; 10(2): 294–299. doi: [10.3201/eid1002.030610](https://doi.org/10.3201/eid1002.030610)
20. CDC, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Pregnancy y Breastfeeding. [Online]: March 17. 2020 [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prepare/pregnancy-breastfeeding.html#anchor\\_1584169714](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prepare/pregnancy-breastfeeding.html#anchor_1584169714).
21. Maharaj R. Evidence Summary Clinical Management of Covid-19. King`s Critical Care. March 2020.
22. Zumla A et al. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2015 Sep 5;386. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)6045-8.
23. Wang D et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan. Published online February 7,2020
24. Schwartz D. et al. Potential maternal and infant outcomes from coronavirus 2019-nCov (SARS-Co V-2) Infecting Pregnant Women: Leassons fron SARS, MERS, and other human coronavirus infections; *Viruses* 2020, 12, 194; doi:10.3390/v12020194.
25. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Recomendaciones para los profesionales de la salud para el manejo y cuidado de la salud de las mujeres durante el embarazo, el parto, puerperio, periodo de lactancia, anticoncepción y recién nacidos en caso de sospecha o confirmación de diagnóstico de COVID19. [Online]: 01 Abril 2020 <https://www.salud.gob.ec/documentos-normativos-covid-19-ecuador/>
26. Wang X et al. A case of 2019 Novel Coronavirus in a pregnant woman wuit preterm delivery. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 feb 28;ciiaa200.
27. Comunicado número 1. Universidad Tecnológica de Pereira. Grupo de investigación en farmacoe epidemiologica y farmacovigilancia. Marzo 25-2020. Dirigido a medicos prescriptores.
28. Shun-Shin M. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b3172>
29. Cao Y. et al. Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 [Online]:March 18,2020 at NEJM DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
30. Shen Ch. et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* [Online]:March 27,2020 DOI: 10.1001/jama2020.4783
31. ChengY, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 DOI:[10.1007/s10096-004-1271-9](https://doi.org/10.1007/s10096-004-1271-9)
32. Breslin N et al. COVID-19 in pregnancy: early lessons. *American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM* [Online]:March 27,2020 <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100111>

33. ChenH et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potencial of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet* 2020 mar, 395(10226):809-15.