







# Muerte materna por SARS COV-2 y *Acremonium spp.* Reporte de un caso

*Maternal death due to SARS COV-2 and Acremonium spp. Case report*

María Asunción Blanco<sup>1</sup>, Leonardo Nuñez<sup>2</sup>,  
Natalia Sica<sup>3</sup>, Miriam Piastrí<sup>4</sup>, Matias Fynn<sup>5</sup>, Stephanie Viroga<sup>6</sup>

## Resumen

La infección por coronavirus SARS-Cov-2 fue la principal causa de muerte materna en nuestro país en el año 2021; en un período de dos meses se registraron 8 muertes maternas por COVID-19; lo que constituye una verdadera catástrofe obstétrica.

La evolución impredecible y la rápida instalación de insuficiencia respiratoria son realmente preocupantes; más aún en gestantes (con o sin comorbilidades), en quienes existe una marcada disociación signo-sintomatológica, donde la hipoxia mantenida no sólo pone en riesgo la vida materna sino que compromete el bienestar fetal con riesgo de óbito.

En este artículo comentaremos el caso de una paciente joven que cursando el tercer trimestre de gestación adquirió infección por COVID 19, con una mala evolución en lo respiratorio que determinó la finalización de su embarazo de pretérmino, asociando en la evolución infección fúngica que provocó finalmente la muerte materna.

**Palabras clave:** COVID-19, *Acremonium spp.*, muerte materna.

- 1 Médica Ginecóloga. Salto, Uruguay
- 2 Médico Residente de Ginecología. Clínica Ginecotocológica A. Facultad de Medicina. Universidad de la República.
- 3 Médica Ginecóloga. Prof. Adj. Clínica Ginecotocológica A. Facultad de Medicina. Universidad de la República
- 4 Médica Ginecóloga. Asist. Clínica Ginecotocológica A. Facultad de Medicina. Universidad de la República
- 5 Médico Ginecólogo. Docente asociado y Jefe del Servicio de Ginecología Hospital Regional de Salto
- 6 Médica Ginecóloga. Prof. Agda. Clínica Ginecotocológica A. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

M. Blanco <https://orcid.org/0009-0009-3386-4490>

L. Nuñez <https://orcid.org/0009-0003-3606-9376>

N. Sica <https://orcid.org/0000-0003-3549-8972>

M. Piastrí <https://orcid.org/0000-0002-1921-9657>

M. Fynn <https://orcid.org/0000-0003-1474-5057>

S. Viroga <https://orcid.org/0000-0001-9065-6692>

**Autor corresponsal:** [secretaria@sgine.uy](mailto:secretaria@sgine.uy)

Recibido: 25/6/2024 Aceptado: 30/7/2024

## Abstract

SARS-CoV-2 coronavirus infection was the leading cause of maternal death in our country in 2021. Within a two-month period, 8 maternal deaths from COVID-19 were recorded, constituting a true obstetric catastrophe.

The unpredictable course and rapid onset of respiratory failure are highly concerning, particularly in pregnant women (with or without comorbidities), in whom there is a marked dissociation between signs and symptoms. Persistent hypoxia not only endangers maternal life but also compromises fetal well-being, increasing the risk of stillbirth.

In this article, we will discuss the case of a young patient in her third trimester of pregnancy who contracted COVID-19. Her respiratory condition deteriorated, leading to a preterm delivery, and she subsequently developed a fungal infection, which ultimately resulted in maternal death.

**Key words:** COVID-19, *Acremonium spp*, maternal death

## INTRODUCCIÓN

En la región de las Américas, la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS) reporta 202.101 embarazadas positivas a SARS-CoV-2 y 1271 muertes entre enero y abril de 2021. En comparación con lo notificado en 2020, se ha observado un incremento en el número de casos y de defunciones de embarazadas positivas a SARS-CoV-2 en al menos 12 países de las Américas. La situación en Brasil es particularmente grave a propósito de la MM.<sup>1</sup>

En Uruguay, la mortalidad materna era, históricamente baja comparada con la región hasta la emergencia sanitaria del COVID-19. De hecho, en el quinquenio 2015-2019 nuestro país registra la razón de mortalidad materna (RMM), más baja de la región

de las Américas (17,7/100.000 Recién nacidos vivos-RNV-), solo aventajado por Canadá.<sup>1</sup>

El año 2021 se presenta muy distinto. Los reportes internacionales, ya a fines de 2020, alertaban sobre el riesgo de la infección por el SARS-CoV-2 en el embarazo.

Recientemente, se ha reportado que las embarazadas con diagnóstico de COVID-19, en comparación con aquellas sin diagnóstico de COVID-19, tenían un riesgo sustancialmente mayor de complicaciones graves del embarazo, como preeclampsia – eclampsia, síndrome HELLP, ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) e infecciones que requieren antibióticos, así como parto prematuro y bajo peso al nacer. El riesgo de mortalidad materna (MM) fue también mayor.<sup>2</sup>

Estas muertes se concentraron en instituciones sin servicios de cuidados intensivos disponibles. Las complicaciones y la mortalidad aumentaron en embarazadas con comorbilidades, en particular el síndrome de obesidad.<sup>3</sup>

La mortalidad materna (MM) aproximada en el primer semestre de 2021, solo considerando el COVID 19 como causa, es de 55 MM cada 100.000 RNV. Siete de las 10 MM se dan en el subsector público. Las complicaciones de la infección por SARS – COV2, que llevan a la muerte son en su inmensa mayoría respiratorias. Ocho de las 10 muertes maternas presentaban comorbilidades siendo el sobrepeso y la obesidad las más frecuentes. Ninguna estaba inmunizada para SARS CoV 2 (9 pacientes no vacunadas y una paciente estaba parcialmente inmunizada). Al momento del deceso, 3 estaban embarazadas y 7 cursaban el puerperio, ya que sus embarazos habían sido interrumpidos por grave afección materna.<sup>4</sup>

En el primer semestre de 2021, la razón aproximada de mortalidad materna (eva-

luando las muertes maternas en comparación a los recién nacidos del año anterior-2020) y solo considerando las causadas por COVID19 se ubican en el entorno de 55 muertes cada 100.000 RNV. Esto hace que la mortalidad materna se haya triplicado con respecto al último quinquenio haciendo que la mortalidad materna de Uruguay se ubique en términos históricos en las cifras comparables a la década de 1980, lo que implica un retroceso potencial de 40 años.<sup>4</sup>

### HISTORIA CLINICA

Paciente de 37 años, procedente de la ciudad de Salto. Antecedentes personales: sobrepeso, antecedentes obstétricos: 4 gestas previas, 3 partos vaginales, 1 cesárea, todos ellos recién nacidos de término sanos. No inmunizada ante SARS CoV 2. Cursando una gestación de 30 semanas por ecografía obstétrica; embarazo bien controlado y tolerado.

Consulta el 11 de mayo de 2021 en puerta de emergencia del Hospital Regional Salto por contracciones uterinas dolorosas espaciadas, sin otros elementos de alarma obstétrica. Refería disnea progresiva, clase funcional II de 3 días de evolución, sin otro síntoma



**Figura 1.**  
Radiografía tórax. Infiltrado difuso bilateral.

respiratorio asociado. Se realiza test antigénico para SARS CoV 2 con resultado positivo.

Del examen físico se destaca la frecuencia respiratoria de 22 rpm, saturando 92% al aire.

Sin modificaciones cervicales. Se solicita paraclínica e ingresa a Sala COVID en servicio de Obstetricia de dicho centro. Se inician corticoides antenatales y heparina de bajo peso molecular a dosis de isocoagulación. Oxigenoterapia con máscara con reservorio (MCR) a 15 litros/minutos (l/min) logrando saturación de 98%.

**Tabla 1.**  
Paraclínica

	INGRESO		PUERPERIO		
		3°	9°	16°	19°
Leucocitos mil/mm <sup>3</sup>	10.5	38.5	19.9	15.8	16.8
Linfocitos mil/mm <sup>3</sup>	0.7	1.1	0.6	0.9	1.7
Hemoglobina g/dl	13.5	13.8	13.8	9.5	9.7
Plaquetas mil/mm <sup>3</sup>	400	467	323	180	379
PCR mg/dl	87.29	-	512.5	-	-
F y E Hepático	Normal (N)	N	N	N	N
Función renal	N	N	N	N	N
LDH U/L	-	1400	1508	-	-
Antígeno neumocócico en orina		+			

Se solicita exámenes complementarios (Tabla 1) y radiografía de tórax (Figura 1).

Primeras 72 horas de internación, paciente sin elementos de alarma obstétrica, con aumento de disnea a clase funcional III a pesar de estar recibiendo oxigenoterapia. Se inicia antibioticoterapia empírica de amplio espectro con ampicilina-sulbactam.

*Cuarto día de ingreso*, aumento de trabajo respiratorio, disnea clase funcional IV con MCR, saturando 90%. Dada la situación clínica materna con rápido deterioro a pesar terapéutica realizada, se decide coordinar cesárea de urgencia.

Se recibe recién nacido pretérmino. Peso 1880 gramos. APGAR 9/10. Pasa a CTI neonatal por prematuridad. Paciente ingresa a unidad respiratoria aguda (URA).

*Primeras 48 horas de puerperio*, paciente con buena evolución. Mejoría de trabajo respiratorio, pasa a oxigenoterapia con máscara de flujo libre con buena respuesta clínica.

En las 72 horas siguientes, aumento del trabajo respiratorio que requiere máscara con reservorio.

*Quinto día de puerperio*, paciente con episodios de desaturación hasta 78% con marcado trabajo respiratorio, pasa a oxigenoterapia de alto flujo y posteriormente se realiza intubación orotraqueal. Ingreso paciente a Unidad de Cuidados Intensivos. Se coloca en posición decúbito prono.

Se inicia antibioticoterapia empírica con ceftazidima y amoxicilina. Se solicita radiografía de tórax que evidencia infiltración bilateral de cuatro cuadrantes, simétricos.

*Noveno día puerperio*, mejoría del intercambio gaseoso, pasa a posición supino.

Hemodinámicamente estable, sin falla renal. Mejoría de parámetros infecciosos. Situación clínica estable incambiada por los siguientes 7 días.



**Figura 2.** Lesiones faciales compatibles con "hongo negro".

*Día 16 de puerperio* paciente con IOT, mal intercambio gaseoso, instala hipotensión mantenida iniciándose vasopresores. Se rota antibioticoterapia a piperacilina-tazobactam.

*Día 18.* Hemodinámicamente estable con vasopresores. Sat 90% con IOT. A nivel de cara se identifican lesiones peribucales y nasales con áreas necróticas (Fig. 2), se toman biopsias de estas para estudio microbiológico y anatomopatológico, planteando diagnóstico presuntivo de mucormicosis "hongo negro".

*Día 19.* Hemodinamia con aumento requerimientos de vasopresores. FIO<sub>2</sub> 1. PEEP 18. Muy mal intercambio gaseoso. Sat 90-93%. Acidosis respiratoria severa. Hipercapnia mantenida. Fiebre sostenida de hasta 40 °C axilar que no cede con antitérmicos. Instala bradicardia extrema con hipotensión refractaria.

Luego de maniobras de reanimación se constata fallecimiento.

## DISCUSIÓN

Durante el embarazo, los cambios fisiológicos e inmunológicos hacen a las mujeres embarazadas particularmente vulnerables a los patógenos respiratorios y eventualmente al desarrollo de neumonía severa. El ascenso diafragmático que provoca el útero grávido, la disminución en la compliance torácica, disminuye el volumen pulmonar total reduciendo la capacidad funcional residual y la capacidad efectiva de transferencia de oxígeno así como el aclaramiento de secreciones. Se agrega una carga adicional al sistema cardiopulmonar materno, incluyendo el metabolismo aumentado con el consecuente aumento en la demanda de oxígeno, así como la alteración en la inmunidad mediada por linfocitos T, pueden resultar en un aumento de la morbimortalidad materno fetal<sup>5,6</sup>

La respuesta inmune mediada por Th2, preferencial en el primer y segundo trimestre deja a la madre vulnerable ante las infecciones virales, que usualmente son contenidas por el sistema inmune Th1.<sup>7</sup>

El receptor funcional para SARS-CoV2 es el de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) que se encuentra presente de forma abundante en las células epiteliales alveolares del pulmón y los enterocitos del intestino delgado, así como en células endoteliales y musculares lisas de venas y arterias de todo el cuerpo.<sup>8,9</sup>

La expresión de estos receptores en el endotelio vascular puede explicar los cambios histopatológicos en las placentas de pacientes infectadas por SARS-COV 2.<sup>10</sup>

Estudios anatomopatológicos de tejido placentario con infección probada con SARS-CoV2 han demostrado un índice aumentado de características de malperfusión materna, incluyendo aterosclerosis, necrosis fibrinoide e hi-

peretrofia mural de las membranas arteriolas.<sup>11</sup>

La proteína viral se une a los receptores celulares de células sensitivas para mediar la infección de las células objetivo después de lo cual la replicación viral comienza en el citoplasma celular.<sup>12</sup>

La infección viral gatilla una tormenta de citoquinas, produce una serie de respuestas inmunes y causa cambios en los leucocitos periféricos y células inmunes llevando a complicaciones obstétricas vinculadas a la infección viral.<sup>13</sup>

SARS-CoV demostró ser capaz de presentar extremadamente altos y rápidos índices de replicación, infectando células dendríticas, macrófagos y células T, utilizando múltiples herramientas para evitar la respuesta inmune innata del huésped y resultando en la producción masiva de sustancias proinflamatorias, citoquinas y quimioquinas.<sup>14-19</sup>

De todos los casos de COVID-19, las manifestaciones severas aparecen en el 18,1 % de los casos.<sup>20</sup> La información disponible sugiere un periodo de incubación de 5 días (2-14 días). Fiebre, tos, mialgias, fatiga y disnea son las manifestaciones clínicas más frecuentes, mientras que diarrea, hemoptisis, cefalea, odinofagia y shock ocurren en un pequeño número de pacientes.<sup>20-24</sup>

Linfopenia y eosinopenia se observaron en la mayoría de los pacientes.<sup>21,23-25</sup>

Las complicaciones por COVID-19 incluyen: síndrome de distrés respiratorio agudo, anemia, falla cardiaca aguda e importantes infecciones secundarias.<sup>21</sup>

La neumonía por COVID-19 puede causar una rápida y progresiva enfermedad intersticial pulmonar bilateral con un riesgo potencialmente alto de descompensación respiratoria y falla respiratoria hipóxica en gestan-

tes sintomáticas.<sup>26</sup> Esto seguramente contribuye al aumento creciente del riesgo de ingreso a cuidados críticos en pacientes embarazadas con COVID-19.<sup>27,28</sup>

Opacidad parchada o en vidrio esmerilado bilateral son los hallazgos radiológicos más frecuentes.<sup>20-25</sup>

Las gestantes con neumonía tiene un riesgo significativamente más alto de tener recién nacidos con bajo peso al nacer, con score de APGAR bajo al nacer, parto por operación cesárea y presenta SPE más frecuentemente que pacientes que no presentan la infección.<sup>13</sup>

Los niveles de IL6 (Interleucina 6) en pacientes con infección severa por COVID-19 son significativamente mayores respecto a niveles en pacientes con infecciones moderadas.<sup>29</sup>

El daño alveolar difuso es el principal patrón histopatológico a nivel pulmonar, aunque también existe: formación de membrana hialina, hemorragia alveolar, descamación de los neumocitos, extensa infiltración por macrófagos y neutrófilos tanto a nivel alveolar como intersticial. Tanto el edema como la formación de membrana hialina están vinculados al desarrollo de síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA).<sup>30,31</sup>

Como ya citamos, las mujeres gestantes con SDRA son más propensas a la hipoxia, su consumo de oxígeno aumenta en un 20% así como disminuye su capacidad pulmonar durante el embarazo. La neumonía severa se caracteriza por hipoxemia lo que lleva a hipoxia placentaria. Ésta libera factores angiogénicos, vasoconstrictores (como endotelina-1 y factor inducible por hipoxia) y proinflamatorios; los que convergen en el endotelio materno, induciendo disfunción endotelial, hipoperfusión placentaria, hipertensión y daño en órgano blanco.<sup>32</sup> Es por esto,

que las pacientes que presentan neumonía durante la gestación tienen riesgo significativamente aumentado de presentar resultados obstétricos adversos como parto de pre término, preeclampsia, bajo peso al nacer y pequeños para la edad gestacional (PEG), así como riesgo aumentado de restricción de crecimiento intrauterino (RCIU).<sup>5,6,13,33</sup>

Las mujeres embarazadas son particularmente susceptibles a presentar resultados adversos incluyendo la necesidad de intubación orotraqueal (IOT), admisión a unidad de cuidados intensivos (UCI), síndrome de distress respiratorio agudo, fallo multiorgánico e incluso la muerte.<sup>34-36</sup>

Existe un número aumentado de trombos intervellositarios en placentas de mujeres con COVID-19 que seguramente sea reflejo del estado de hipercoagulabilidad asociado a la infección.<sup>11</sup>

Las madres con neumonía tienen más posibilidades de parto antes de las 34 semanas, lo que puede ser secundario a la producción de prostaglandinas o a la respuesta inflamatoria del huésped.<sup>37</sup>

La terapia con corticoesteroides, linfopenia y la desregulación de la respuesta inmune son factores de riesgo mayores para la coinfección fúngica en pacientes COVID-19<sup>38</sup> aunque existen pocos estudios e investigaciones.

*Acremonium* es un género fúngico antes conocido como *Cephalosporium*, de donde derivan los antimicrobianos (cefalosporinas). El género contiene al menos 150 especies, de los cuales la mayoría son patógenos oportunistas, saprobios en el suelo y patógenos de plantas, insectos y otros hongos, así como en humanos (micetomas y oncomicosis).<sup>39</sup>

La mayoría de los casos reportados son de infecciones cutáneas o queratitis pero la



neumonía e infecciones sistémicas si bien son de rara presentación aparecen en presencia de malignidad, neutropenia, trasplantes u otro tipo de inmunodeficiencia.<sup>40,41</sup>

*Acremonium spp.* coloniza piel, mucosa del tracto respiratorio superior, senos y conjuntiva pero se describe como un patógeno nosocomial emergente con pocos casos reportados de infecciones diseminadas.<sup>42-46</sup>

Esta capacidad de infectar a numerosos tejidos y órganos está probablemente vinculada a la esporulación y producción de hifas, fiálidas y fialoconidios que son liberados al torrente sanguíneo.<sup>43</sup>

Según Schell y Perfect<sup>47</sup>, la positividad de los hemocultivos se debe en parte a la habilidad de esporulación del hongo en el tejido del huésped.

La diseminación de la infección podría indicar un mayor grado de virulencia y su consiguiente resistencia al tratamiento de este hongo. El tratamiento óptimo contra las infecciones a *Acremonium* no está bien definido. En algunos reportes, anfotericina B es considerada efectiva en infecciones invasivas<sup>48</sup>, pero en otros reportes se ha observado fracaso de esta terapéutica.<sup>49,50</sup>

Desde que la terapia empírica con anfotericina B falló en la mayoría de los paciente, el testeo de la susceptibilidad antifúngica es fuertemente recomendado para mejorar el manejo de esta infección fatal.<sup>51</sup>

## CONCLUSIONES

SARS- Cov- 2 se comporta de forma grave en embarazadas no inmunizada. Los cambios fisiológicos e inmunológicos propios del embarazo las hacen vulnerables a patógenos respiratorios y desarrollo de neumonía severa con gran aumento de la morbimortalidad materno-fetal.

El virus SARS-COV2 se contagia a través de la mucosa respiratoria e infecta a otras células diana, desencadenando una “tormenta de citoquinas” en el cuerpo, provocando una serie de respuestas inmunes y causando alteraciones a nivel de los leucocitos periféricos y otras células del sistema inmune como linfocitos, pudiendo ser una importante vía patológica que inhibe la función inmunológica celular, llevando al deterioro de los pacientes.

La fisiología materna así como la función inmunitaria cambian en la mujer embarazada haciéndola más susceptible a la infección por COVID-19. El momento de la gestación así como la vía de interrupción de ésta debe ser individualizado basado en la severidad de la infección, en la presencia de comorbilidades maternas, historia obstétrica así como edad gestacional y condición fetal.

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) ha sido identificada como el receptor funcional para SARS-CoV y SARS-CoV-2. La importante presencia de ECA2 en el epitelio pulmonar e intestinal podría explicar la afectación de estos órganos con los síntomas característicos. Además, su gran expresión a nivel de las células alveolares causa una rápida expansión viral con destrucción de la pared alveolar, resultando en una rápida progresión a la consolidación pulmonar y daño alveolar difuso con formación de membrana hialina.

Las mujeres embarazadas con neumonía presentan patrones similares a las personas no gestantes. Las complicaciones obstétricas más frecuentes fueron: parto pretérmino, distrés fetal, rotura prematura de membranas ovulares e incluso aborto/óbito.

La terapia con corticoesteroides, linfopenia y la desregulación de la respuesta inmune son factores de riesgo mayores para la

co- infección fúngica en pacientes COVID-19, aunque esta asociación ha sido poco estudiada.

*Acremonium* es un género fúngico que determina infecciones oportunistas. La mayoría de los casos reportados son de infecciones cutáneas o queratitis pero la neumonía e infecciones sistémicas si bien son de rara presentación aparecen en inmunocomprometidos.

Las mujeres gestantes y los recién nacidos requieren una especial atención, prevención, diagnóstico y manejo de COVID-19.

Se pone énfasis en la importancia del diagnóstico precoz, alto nivel de sospecha, acertada identificación fúngica, un preciso y adecuado tratamiento de la hialolinfomiosis para evitar los graves efectos de esta infección, sobre todo en pacientes con COVID-19 que reciben corticoesteroides.

## Referencias

1. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020 May;39(5):405-407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32362390; PMCID: PMC7118652
2. de Carvalho-Sauer R., Costa M., Teixeira M.G. et al. Impact of COVID-19 pandemic on time series of maternal mortality ratio in Bahia, Brazil: analysis of period 2011–2020. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021;21:423. doi.org/10.1186/s12884-021-03899
3. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, Critchley HOD. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021 Jan;101(1):303-318. doi:10.1152/physrev.00024.2020. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32969772; PMCID: PMC7686875.
4. Briozzo L., Tomasso G., Ponzio J., Sicca N., Viroga S., Nozar F., Pontet J.: Mortalidad materna por COVID-19: la emergencia dentro de la emergencia sanitaria. *Rev. Latin. Perinat*. 2021; 24:215
5. (5) Tang P, Wang J, Song Y. Characteristics and pregnancy outcomes of patients with severe pneumonia complicating pregnancy: a retrospective study of 12 cases and a literature review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18:434
6. (6) Hutter D, Kingdom J and Jaeggi E. Causes and mechanisms of intrauterine hypoxia and its impact on the fetal cardiovascular system: A review. *Int J Pediatr* 2010; 2010: 401323.
7. (7) Borzychowski AM, Croy BA, Chan WL, et al. Changes in systemic type 1 and type 2 immunity in normal pregnancy and pre-eclampsia may be mediated by natural killer cells. *Eur J Immunol* 2005;35(10): 3054–3063.
8. (8) Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426:450-4.
9. (9) Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT., Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus: a first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203:631-7.
10. Yao Wenling, Qiu Junchao, Xiao Zhirong, Ouyang Shi. Pregnancy and COVID-19: management and challenges. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2020;62
11. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, et al. Placental pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol* 2020;154:23–32.
12. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270-3.
13. Chen YH, Keller J, Wang IT, Lin CC, Lin HC. Pneumonia and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207:288.e1-7.
14. Spiegel M, Schneider K, Weber F, Weidmann M, Hufert FT. Interaction of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus with dendritic cells. *J Gen Virol*. 2006;87:1953-60
15. Chu H, Zhou J, Wong BH, Li C, Cheng ZS, Lin X, et al. Productive replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus in monocyte-derived dendritic cells modulates innate immune response. *Virology*. 2014;454-455:197-205.
16. Zhou J, Chu H, Li C, Wong BH, Cheng ZS, Poon VK, et al. Active replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus and aberrant induction of inflammatory cytokines and chemokines in human macrophages: implications for pathogenesis. *J Infect Dis*. 2014;209:1331-42.
17. Chu H, Zhou J, Wong BH, Li C, Chan JF, Cheng ZS, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus efficiently infects human primary T lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways. *J Infect Dis*. 2016;213:904-14.



18. Wong CK, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004;136:95-103.
19. Kong SL, Chui P, Lim B, Salto-Tellez M. Elucidating the molecular pathophysiology of acute respiratory distress syndrome in severe acute respiratory syndrome patients. *Virus Res.* 2009;145:260-9
20. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: a single arm meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92:612-7.
21. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
22. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507-13.
23. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75:1402-10
24. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061-9.
25. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63:364-74.
26. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(4): 425–434.
27. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 and pregnancy data [Internet] Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/casesupdates/special-populations/pregnancydata-oncovid-19.html>
28. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 and pregnancy data [Internet] Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/casesupdates/special-populations/pregnancydata-oncovid-19.html>
29. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia(NCP) [J/OL]. medRxiv, 2020. doi:10.1101/2020.03.01.20029829
30. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8:420-2.
31. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2020;15:700-4.
32. Sava RI, March KL, Pepine CJ. Hypertension in pregnancy: taking cues from pathophysiology for clinical practice. *Clin Cardiol.* 2018;41:220-7.
33. Romanyuk V, Raichel L, Sergienko R, Sheiner E. Pneumonia during pregnancy: radiological characteristics, predisposing factors and pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24:113-7.
34. Wong SF, Chow KM, Leung TN, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(1):292-297.
35. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(20):1953-1966.
36. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). November, 2019[Internet] Available from: <http://www.who.int/emergencies/merscov/en/>. [Accessed 2020 Jan 25].
37. Lim WS, Macfarlane JT and Colthorpe CL. Pneumonia and pregnancy. *Thorax* 2001;56: 398–405.
38. Krishna V, Morjaria J, Jalandari R, Omar F, Kaul S. Autoptic identification of disseminated mucormycosis in a young male presenting with cerebrovascular event, multi-organ dysfunction and COVID-19 infection. *IDCases.* 2021;25
39. Perdomo H, Sutton DA, García D, et al. Spectrum of clinically relevant *acremonium* species in the United States. *J Clin Microbiol.* 2011;49(1):243-256.
40. Fincher RM, Fisher JF, Lovell RD, Newman CL, Espinel-Ingroff A, Shadomy HJ. Infection due to the fungus *Acremonium* (cephalosporium). *Medicine (Baltimore)* 1991;70(6):398–409.
41. Rodríguez ZC, Ramos MG. *Acremonium* species associated fungemia: a novel pathogen in the immunosuppressed patient. *Bol Asoc Med P R* 2014;106(3):29–31.
42. Miyakis S, Velegriaki A, Delikou S, et al. Invasive *Acremonium strictum* infection in a bone marrow transplant recipient. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:273–5.
43. Koc, AN, Erdem F, Patisrog˘lu T. Case report. *Acremonium falciforme* fungemia in a patient with acute leukemia. *Mycoses.* 2002;45:202–3.
44. Khan Z, Al-Obaid K, Ahmad S, Ghani AA, Joseph L, Chandy R.

- Acremonium kiliense*: reappraisal of its clinical significance. *J Clin Microbiol.* 2011;49:2342-7.
45. Beltrame L, Sarmati L, Cudillo R, et al. A fatal case of invasive fungal sinusitis by *Scopulariopsis acremonium* in a bone marrow transplant recipient. *Int J Infect Dis.* 2009;13: 488-92.
  46. Ioakimidou A, Vyzantiadis TA, Sakellari I, et al. An unusual cluster of *Acremonium kiliense* fungaemias in a haematopoietic cell transplantation unit. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;75:313-6.
  47. Schell WA, Perfect JR. Fatal disseminated *Acremonium strictum* infection in a neutropenic host. *J Clin Microbiol.* 1996;34:1333-6.
  48. Kendirli T, Ciftci E, Ekim M, et al. *Acremonium spp.* peritonitis in an infant. *Mycoses.* 2008;51:455-7.
  49. Foell JL, Fisher M, Seibold M, et al. Lethal double infection with *Acremonium strictum* and *Aspergillus fumigatus* during induction chemotherapy in a child with ALL. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49:858-61.
  50. Mattei D, Mordini N, Lo Nigro C, et al. Successful treatment of *Acremonium* fungemia with voriconazole. *Mycoses.* 2003;46:511-4.
  51. Ranjbar-Mobarake M, Nowroozi J, Badiiee P, Nassereddin S, Mostafavi M, Mohammadi R. Fatal disseminated infection due to *Sarocladium kiliense* in a diabetic patient with COVID-19. *Clin Case Rep.* 2021(9):e04596 doi:10.1002/ccr3.4596.

# Climatrof

Promestrieno

Mejora los síntomas urogenitales  
propios de la postmenopausia

POSOLOGÍA  
+ AMIGABLE

ACCESIBLE



#### PAUTAS DE DOSIFICACIÓN\*

**Dosis de inicio:** 7 a 20 días 1 comp. vaginal

**Dosis mantenimiento:** 2 veces por semana

\*Siempre respetando criterio médico

#### Presentaciones:

Climatrof 10 mg x 10 y 20 comprimidos

**BENEFICIO Y EFICACIA COMPROBADA**



Urufarma