



**DESENLACES MATERNO-FETALES EN PACIENTES GESTANTES CON INFECCIÓN CONFIRMADA POR
SARS COV 2 - HOSPITAL UNIVERSITARIO MAYOR, MARZO 2020 - 2021**

AUTORA:

MELISSA RODRÍGUEZ SIACHOQUE

**TRABAJO PRESENTADO COMO REQUISITO PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE GINECÓLOGA Y OBSTETRA**

BOGOTÁ D. C. - COLOMBIA

2021

**DESENLACES MATERNO-FETALES EN PACIENTES GESTANTES CON INFECCIÓN CONFIRMADA POR
SARS COV 2 - HOSPITAL UNIVERSITARIO MAYOR, MARZO 2020 - 2021**

REALIZADO POR:

MELISSA RODRÍGUEZ SIACHOQUE

TUTORES

TEMÁTICO: DR. LEONARDO GOMEZ POLANÍA, GINECÓLOGO-OBSTETRA

METODOLÓGICO: DR. DANIEL BUITRAGO, EPIDEMIOLOGO

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

**BOGOTÁ D. C. – COLOMBIA
2021**

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Desenlaces materno-fetales en pacientes gestantes con infección confirmada por SARS-COV-2 - hospital universitario mayor, marzo 2020 - 2021

Instituciones participantes: Hospital Universitario Mayor Méderi

Tipo de investigación: Estudio observacional retrospectivo, de corte transversal con componente analítico exploratorio.

Investigadora principal: Melissa Rodríguez Siachoque, residente de ginecología y obstetricia Universidad del Rosario.

Asesor clínico o temático: Dr. Leonardo Gómez Polanía, ginecólogo-obstetra

Asesor metodológico: Dr. Daniel Buitrago, epidemiólogo.

Contenido

1. Título	5
2. Resumen	6
3. Planteamiento del problema	6
4. Justificación	7
5. Marco teórico	7
6. Objetivos	10
6.1 <i>Objetivo general</i>	10
<i>Objetivos específicos</i>	10
7. Metodología	11
7.1 <i>Tipo y diseño de estudio</i>	11
7.2 <i>Población y muestra</i>	11
7.3 <i>Criterios de inclusión y de exclusión</i>	11
7.5 <i>Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos</i>	26
7.6. <i>Plan de procesamiento de análisis de datos (procesamiento y análisis)</i>	27
7.7 <i>Alcances y límites de la investigación</i>	27
7.8 <i>Consideraciones éticas</i>	28
8. Administración del proyecto	28
8.1 <i>Cronograma</i>	28
ACTIVIDAD	28
8.2 <i>Presupuesto</i>	29
9. Resultados	29
10. Discusión	35
11. Conclusión	38
12. Bibliografía	39

1. Titulo

Desenlaces materno-fetales en pacientes gestantes con infección confirmada por SARS-COV-2 - hospital universitario mayor, marzo 2020 - 2021

2. Resumen

La infección por SARS CoV-2 es de reciente aparición con gran impacto a nivel mundial, reconocida inicialmente por su severidad, alta tasa de contagio y mortalidad a corto plazo. El diagnóstico en la población gestante, así como el pronóstico y los desenlaces maternos y fetales han sido motivo de discusión debido a los cambios fisiológicos del embarazo que muchas veces pueden enmascarar los síntomas de la enfermedad. Considerando que la población gestante se encuentra dentro del grupo de pacientes con riesgo aumentado es importante describir los desenlaces materno-fetales en pacientes con infección confirmada por SARS CoV-2 en el Hospital Universitario Mayor Méderi durante marzo del año 2020 – 2021.

3. Planteamiento del problema

Durante diciembre del 2019, 41 casos de pacientes con sintomatología respiratoria y neumonía fueron reportados en Wuhan, China. Estos pacientes compartían características clínicas como: fiebre, tos y disnea, además muchos de ellos con requerimiento de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y mortalidad a corto plazo. El aislamiento mediante Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) de un nuevo coronavirus llamado inicialmente 2019 nCoV y el aumento exponencial de casos, así como de complicaciones y mortalidad asociada generó alerta a nivel mundial (1). El 11 de marzo del 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la enfermedad por SARS CoV-2, el nuevo coronavirus, como una pandemia y ordenó a entidades gubernamentales y sanitarias las medidas inmediatas a tomar para disminuir la transmisión. Al día cinco del mes de agosto del año 2020 se reportaron un total de 18'354.342 casos con 696,147 muertes por infección por SARS CoV-2. (2)

La alta tasa de contagio asociado es explicada por un ritmo de reproducción (R_0) de 2,2 - 3,8 del SARS CoV-2 comparado con R_0 de 1,2 – 2,2 documentado con el H1N1 en la pandemia del 2009 (3). Es por esto por lo que el SARS CoV-2 ha condicionado un cambio no solamente desde la visión de la salud pública, teniendo además gran impacto a nivel económico y social. El total de gastos en salud, el número de desenlaces fatales, la tasa de mortalidad varía de acuerdo con el estudio que sea revisado, sin embargo, se estima esta última entre 2.8 - 4%, la presencia de comorbilidades tales como: la obesidad, antecedente de enfermedades crónicas como: diabetes, hipertensión arterial, enfermedades autoinmunes son los principales factores de riesgo asociado a desenlaces adversos tras la infección por SARS CoV-2 (4).

En cuanto a la infección por SARS CoV-2 durante la gestación, se entiende que los cambios fisiológicos que ocurren durante el embarazo: hiperemia vascular, rinitis gestacional pueden camuflar los síntomas de resfriado iniciales presentados en el 5% de los pacientes con diagnóstico de COVID 19, así mismo el CDC (Centro de Control y Prevención de Enfermedades de EEUU) considera a la paciente obstétrica en el grupo de riesgo aumentado, teniendo en cuenta que los cambios cardiopulmonares en la gestante la hacen más propensa a cualquier infección que relacione el parénquima pulmonar considerando la alteración de los volúmenes y la incapacidad para la adecuada excreción de secreciones (5).

La descripción de los desenlaces adversos materno - perinatales, es escasa a pesar de los múltiples casos presentados en pacientes obstétricas, en un metaanálisis presentado por la SMMF / AJOG, que incluye seis estudios para una muestra total de 41 pacientes, se evidenció una tasa de parto pretérmino del 41.1%, tasa de cesárea del 91.1%, tasa de estado fetal no satisfactorio del 43%, como los hallazgos más relevantes (6). Por lo anterior es necesario definir en nuestro grupo poblacional cuales son los desenlaces maternos y fetales más frecuentemente presentados con el fin de predecir riesgo específico de deterioro clínico del binomio materno - fetal y así mismo realizar el planeamiento en cuanto a vía del parto, tiempo de terminación de la gestación, requerimiento de seguimiento adicional, entre otros.

4. Justificación

A nivel nacional, en Colombia, al día cinco del mes de agosto del 2020 existen un total de 334,979 casos, 113,548 localizados en la ciudad de Bogotá, con una mortalidad total del 2.8% (7). La falta de caracterización del curso de la enfermedad y de sus desenlaces en grupos poblacionales específicos, como las gestantes, ha dificultado la identificación temprana de características clínicas comunes de la infección. A nivel mundial varias series y reportes de casos han descrito el curso de la infección en la paciente gestante, así como los diferentes desenlaces materno-fetales (8), sin embargo, localmente no se describen estudios de pacientes gestantes con infección por SARS CoV-2, por lo que es necesario definir cuáles son los desenlaces negativos materno-fetales en pacientes con infección confirmada por SARS CoV-2 que alteren el curso del embarazo, ya sea por su comportamiento clínico y paraclínico, aumentando el riesgo de comorbilidades como los trastornos hipertensivos del embarazo o impactando en el bienestar fetal, en el Hospital Universitario Mayor Méderi durante el año 2020 – 2021.

Con este trabajo se pretende evidenciar y describir los impactos maternos y fetales de esta enfermedad, dando una aproximación a estos eventos específicamente en nuestra población nacional, ampliando y contribuyendo a la información que se puede encontrar en la literatura.

Bajo ese contexto, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los desenlaces materno-fetales en pacientes con infección confirmada por SARS CoV-2 atendidas en el Hospital Universitario Mayor Méderi durante el año 2020 – 2021?

5. Marco teórico

A finales del año 2019 se identificaron varios casos de neumonía en Wuhan, China, causados por un nuevo coronavirus. Esta enfermedad rápidamente se propagó a todo China y posteriormente a todo el mundo convirtiéndose en una pandemia para marzo de 2020. En febrero de este año la Organización Mundial de la Salud (OMS) le dio el nombre de COVID 19 a esta enfermedad y designó al virus causante como SARS CoV-2 por sus siglas en inglés: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. (2)

El SARS CoV-2 es un virus RNA monocatenario, que hace parte de la familia Coronaviridae. Hasta el momento han sido identificados cuatro tipos de los cuales dos, el alfa y beta, afectan a los humanos, siendo el tipo alfa relacionado con enfermedades de las vías respiratorias altas y menor severidad, mientras que los tipos beta con cuadros de neumonía y SDRA. (9) Los estudios de caracterización genómica y filogenéticos ubican al SARS CoV-2 como un betacoronavirus (10). En su secuencia genómica se han identificado las zonas que codifican para 4 proteínas estructurales principales: S (Spike), E (Envoltura), N (Nucleocapside) y M (Membrana) que son fundamentales para su replicación, al igual que el SARS-CoV su receptor en el huésped es la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA 2) la cual se encuentra principalmente en los neumocitos tipo II, sin embargo, la distribución de la ECA 2 en el huésped determinará el tropismo viral. (11)

En su patogénesis la proteína S es determinante para la entrada del virus a las células, ya que es la encargada de unirse a su receptor, la ECA 2, posteriormente se da la fusión de las membranas, seguida del proceso de endocitosis y entrada, en el citoplasma se da la liberación del RNA donde se llevará a cabo la traducción a proteínas e inicia el proceso replicación. Estas proteínas de la nucleocapside recién formadas son insertadas en la membrana del aparato de Golgi dando lugar a la formación de la nucleocapside. Finalmente, las vesículas contenedoras de partículas virales se fusionan con la membrana plasmática para la liberación del virus. (11) Este proceso inicia en la mucosa de la nasofaringe y laringe donde se encontrará la mayor carga viral al inicio del cuadro, posteriormente a nivel pulmonar donde se da la respuesta inflamatoria, inicialmente local, con aumento de las citoquinas proinflamatorias y quimoquinas que al no ser regulada, lo que se conoce como la tormenta de las citoquinas, lleva al SDRA (Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda), propagándose y llevando a los pacientes a falla multiorgánica y un alto riesgo de muerte. (11)

Al día de hoy se reportan 82.282.392 casos de COVID 19 y 1.796.768 muertes al rededor del mundo, siendo EE. UU. el país con más casos reportados 19.551.716 y 339.360 muertos, a nivel nacional se han reportado 459.953 casos y 9.631 muertes por esta enfermedad. (12)

Hasta el momento la evidencia ha demostrado que el principal modo de transmisión es persona-persona, específicamente vía respiratoria por medio de gotas y en menor medida aerosoles, teniendo como determinantes la distancia y pobre ventilación, menos frecuente la transmisión hacia y entre animales domésticos y de granja, también hay algunos reportes de transmisión vertical donde los estudios han reportado la presencia de IgM en neonatos, conociendo que este tipo de anticuerpos no cruza la placenta es un hallazgo sugestivo de infección in útero, sin poder descartar falsos positivos ya que los test de IgM son más propensos a este error en procesos inflamatorios importantes. (13) Por otro lado se conocen casos de RT-PCR positiva en nasofaringe de pacientes con 16 y 48 horas de nacidos (14, 15), mientras que hasta el momento no se ha confirmado la transmisión por leche materna.

La transmisión del virus es muy heterogénea ya que la mayoría de las personas no lo transmiten, mientras que hay algunas personas responsables de varios casos a modo de grupos de transmisión, llamados “eventos superextendidos”. Entre las personas sintomáticas los estudios sugieren que el pico de transmisibilidad se da un día antes del inicio de síntomas y va disminuyendo rápidamente durante la siguiente semana, no se han reportado hasta el momento casos de transmisión tardía, es decir después de este periodo y para los casos asintomáticos no se ha podido establecer con precisión. Algunos estudios han descrito la presencia del RNA viral algunos días e incluso meses

después de este periodo, sin embargo, las concentraciones parecen ser insuficientes para ser infecciosos. (16).

Hasta el momento se sabe que para que se dé la transmisión del SARS CoV-2 se requiere que una dosis mínima, hasta el momento desconocida, de virus que sea competente en su replicación, ingrese a cierto sitio anatómico en un huésped susceptible. (11)

En cuanto al ambiente varios estudios han identificado el RNA viral en aerosoles hasta por 3 horas, superficies de plástico o acero inoxidable con una vida media de 6 horas, siendo sus niveles mucho más bajos en las superficies que en la nasofaringe de los pacientes. En cuanto al huésped se ha demostrado que la susceptibilidad aumenta con la edad, siendo los adultos doblemente susceptibles con respecto a niños menores de 10 años, al parecer podría estar relacionado con la menor expresión de ECA 2 en los niños. A su vez se han identificado mutaciones del virus, como la D614G, en la que existe un aumento en la expresión de la proteína S y por lo tanto mayor rango de unión a la ECA 2, lo que convierte a esta progenie más infecciosa que el tipo salvaje. (11) Además de estas características ya mencionadas existen factores que aumentan el riesgo de transmisión de un individuo con infección por SARS CoV-2, como el contacto a distancias cortas (menores de 2 metros), la duración de este y el no uso de elementos de protección. (17) .

Después de la infección por SARS CoV-2 la mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos a la proteína S, específicamente al dominio de unión al receptor. La respuesta esta asociada a la severidad de la enfermedad, por lo que pacientes con infecciones leves pueden no montar anticuerpos detectables, adicionalmente no se conoce la durabilidad de esta. (18)

Para disminuir la transmisión se han establecido medidas preventivas como el distanciamiento social, manteniendo una distancia de 2 metros con otras personas, el uso de tapabocas, lavado de manos, el uso de desinfectantes que contengan al menos 60% de alcohol, evitar sitios concurridos, cubrirse al estornudar o toser y evitar tocar la cara. Por otro lado, limpiar y desinfectar superficies y objetos que frecuentemente son manipulados y asegurar una ventilación adecuada, hacen parte de las estrategias que han sido dictaminadas por el CDC. (19) Estas medidas aplican para la población general y para las pacientes embarazadas, para esta población especial sin embargo se ha establecido que a pesar de que no hay contraindicaciones para laborar hasta el término, es prudente mitigar el riesgo reasignando a labores con bajo riesgo de exposición, si es posible estar en cuarentena, siempre teniendo en cuenta sus comorbilidades.

Prevención con vacunas: las primeras vacunas disponibles están basadas en RNAm o subunidades proteicas y no contienen virus infecciosos por lo que no existe contraindicación para la vacunación en pacientes embarazadas y lactantes, se debe tener en cuenta el riesgo individual de infección y de desarrollar enfermedad severa y ponderar con el comportamiento de la enfermedad en esta población y desenlaces adversos para indicar o no la aplicación de estas, ya que en la actualidad no se cuenta con estudios en esta población.

La población obstétrica siempre debe ser tamizada para los síntomas y signos de COVID-19, teniendo en cuenta que los estudios reportan que hasta el 75%, incluso 95%, de estas pacientes son asintomáticas. (20, 21) El reporte más reciente del CDC que incluye 23,000 pacientes embarazadas, mostró que el síntoma más frecuente en esta población es la tos presentándose en un 50.3%, seguido de cefalea 42.7%, mialgias 36.7%, fiebre 32%, odinofagia 28.4%, disnea 25.9% y pérdida del

gusto u olfato 21.5%, otros síntomas que se pueden presentar en alrededor del 10% de esta población son las náuseas o emesis, fatiga, diarrea y rinorrea. (22) Algunos de estos síntomas pueden confundirse con los cambios propios del embarazo, la rinorrea y congestión nasal marcada secundarias a la rinitis gestacional presentada hasta por el 5% de las gestantes, que se da por la acción estrogénica sobre la nasofaringe que produce hiperemia de la misma, por otro lado la disnea fisiológica presentada por el 18% de estas pacientes, secundaria al aumento en la demanda del oxígeno, que se acompaña de la alteración de los volúmenes pulmonares por la elevación del diafragma. (23) En cuanto a los hallazgos paraclínicos se ha visto, según una revisión sistemática, que las pacientes cursan con linfopenia en el 35% de los casos, leucocitosis en el 27%, que puede sobreponerse con los cambios normales del embarazo, la procalcitonina puede elevarse en el 21% de las pacientes, alteración en las pruebas de función hepática 11% y trombocitopenia en el 8% de los casos, lo cual dificulta el diagnóstico diferencial con otras enfermedades propias del embarazo como la preeclampsia severa, en algunos casos. (21) Por otro lado entre los hallazgos imagenológicos característicos, al igual que en la población general, se puede evidenciar en la radiografía de tórax consolidaciones y opacidades en vidrio esmerilado de distribución periférica y bilateral, aunque en los casos leves o de presentación temprana puede ser normal. En la tomografía de tórax lo más característico es encontrar el patrón de vidrio esmerilado con o sin consolidaciones, consistente con neumonía viral. (22)

Hasta el momento la literatura parece indicar que las pacientes gestantes con diagnóstico de COVID-19 que son sintomáticas se encuentran en mayor riesgo de desarrollar un espectro más severo de la enfermedad comparado con mujeres en edad fértil no embarazadas, por lo que ahora esta población se encuentra en la categoría de la CDC de “riesgo aumentado”. Se ha visto un mayor riesgo de ingreso a la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos), mayor necesidad de ventilación mecánica y ECMO, incluso muerte (24). Dentro de los factores de riesgo para desarrollar una enfermedad severa y muerte que se han logrado identificar hasta el momento están: la obesidad, diabetes gestacional, edad materna avanzada y al igual que en la población general, las pacientes de raza negra e hispanas (25). Sin embargo, al comparar estos datos con otras enfermedades por virus respiratorios como el SARS-CoV y MERS-CoV se evidencia que la severidad y mortalidad es mucho menor en la enfermedad causada por el SARS-CoV-2 (26).

6. Objetivos

6.1 *Objetivo general*

Describir los desenlaces materno-fetales en pacientes con infección confirmada por SARS CoV-2 en el Hospital Universitario Mayor Méderi durante marzo del año 2020 – 2021.

Objetivos específicos

- Realizar caracterización demográfica (Edad, IMC, Antecedentes, factores de riesgo, paridad) en pacientes gestantes con diagnóstico confirmado de infección por SARS CoV-2
- Describir la sintomatología presentada por pacientes gestantes con infección confirmada por SARS CoV-2.

- Determinar la severidad de la enfermedad en relación con los marcadores de mal pronóstico y el lugar de atención (domicilio, hospitalización en pisos, UCI) en pacientes gestantes con infección confirmada por SARS CoV-2.
- Caracterizar las complicaciones maternas (Trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo, ruptura prematura de membranas, trabajo de parto pretérmino, hemorragia posparto, sepsis obstétrica, necesidad de UCI ante y post parto) en pacientes con infección confirmada por SARS CoV-2.
- Identificar las complicaciones fetales en pacientes con infección por SARS CoV-2 (Restricción del crecimiento intrauterino, sufrimiento fetal agudo, óbito...)
- Describir las complicaciones neonatales tempranas de los productos de la gestación de pacientes con infección confirmada por SARS CoV-2.

7. Metodología

7.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio observacional retrospectivo, de corte transversal con componente analítico exploratorio.

7.2 Población y muestra

Pacientes gestantes con infección confirmada por SARS CoV-2 mediante PCR de hisopado nasofaríngeo atendidas en el hospital universitario mayor Méderi, durante el periodo comprendido entre 1 de marzo del 2020 al 1 de marzo del 2021.

No se realizará cálculo del tamaño de muestra ni proceso de muestreo. Se incluirán todas las pacientes que componen la población objetivo.

7.3 Criterios de inclusión y de exclusión

Dentro de los criterios de inclusión se tendrán en cuenta:

- Pacientes gestantes con infección confirmada por SARS COV-2 intrahospitalariamente, de todas las edades gestacionales hospitalizadas en servicio de Ginecología y obstetricia del hospital universitario mayor Méderi
- Pacientes gestantes con diagnóstico extrainstitucional de SARS COV-2 quienes asisten a atención por urgencias en el Hospital Universitario Mayor Méderi
- Pacientes gestantes con infección confirmada por SARS COV- 2 y desenlace perinatal adverso (Óbito fetal, aborto, parto pretérmino, etc.)

Los criterios de exclusión que serán tenidos en cuenta son:

- Pacientes con ausencia de seguimiento tras alta hospitalaria.
- Pacientes sin consentimiento informado para recolección y tratamiento de datos personales.

7.4 Definición y operacionalización de las variables

Variable	Definición	Escala Medición	Tipo de variable	Relación entre variables	Objetivo por el cual se utiliza
Edad	Número de años cumplidos al momento del diagnóstico de SARS CoV-2 por PCR positiva. Se tomará de la historia clínica	Años	Discreta	Cuantitativa	OBJ 1
IMC	Índice de Masa Corporal peso(kg)/talla(m ²), al momento del diagnóstico de SARS CoV-2. Se tomará de la historia clínica	kg/m ²	Continua	Cuantitativa	OBJ 1
Paridad	Número de gestaciones al momento del diagnóstico de infección por SARS CoV-2. Se tomará de la historia clínica	G0P0A0	Discreta	Cuantitativa	OBJ 1

Antecedentes patológicos	<p>Antecedentes patológicos, como: hipertensión arterial, diabetes, enfermedades reumatológicas, enfermedades pulmonares crónicas.</p> <p>Reportados en la historia clínica</p>		Nominal	Cualitativa	OBJ 1
Estrato socioeconómico	<p>Estrato socioeconómico al momento del diagnóstico de infección por SARS CoV-2.</p> <p>Se tomará de la historia clínica, cuando esta contenga dicha información</p>	0,1,2,3,4, 5, 6	Discreta	Cualitativa	OBJ 1
Nivel educativo	<p>Nivel educativo (educación básica primaria, media, secundaria, técnica, universitaria), al momento del diagnóstico de infección por SARS CoV-2.</p>		Ordinal	Cualitativa	OBJ 1

Cefalea	Dolor de cabeza, al momento del diagnóstico de SARS CoV-2 por PCR positiva, se tomará de la historia clínica.	Si No	Nominal	Cualitativa	OBJ 2
Disnea	Sensación subjetiva de dificultad respiratoria, al momento del diagnóstico de SARS CoV-2 por PCR positiva, se tomará de la historia clínica.	Si No	Nominal	Cualitativa	OBJ 2
Diarrea	Deposiciones diarreicas, al momento del diagnóstico de SARS CoV-2 por PCR positiva, se tomará de la historia clínica.	Si No	Nominal	Cualitativa	OBJ 2
Leucocitos	Cantidad absoluta de glóbulos blancos en sangre materna, al momento del diagnóstico de SARS CoV-2 por PCR positiva, se tomará de la historia clínica o Enterprise (laboratorio)	10 ³ / Litro	Discreta	Cuantitativa	OBJ 3

Linfocitos	Cantidad absoluta de linfocitos en sangre materna, al momento del diagnóstico de SARS CoV-2 por PCR positiva, se tomará de la historia clínica o Enterprise (laboratorio)	$10^3 \times$ Litro	Discreta	Cuantitativa	OBJ 3
Hemoglobina	Concentración de hemoglobina en sangre materna, al momento del diagnóstico de SARS CoV-2 por PCR positiva, se tomará de la historia clínica o Enterprise (laboratorio)	gramos / decilitro	Continua	Cuantitativa	OBJ 3
Plaquetas	Concentración absoluta de plaquetas en sangre, al momento del diagnóstico de SARS CoV-2 por PCR positiva, se tomará de la historia clínica o Enterprise (laboratorio)	$10^3 / \mu\text{L}$	Discreta	Cuantitativa	OBJ 3

<p>Aspartato aminotransferasa - AST</p>	<p>Concentración de enzimas hepáticas, al momento del diagnóstico de SARS CoV-2 por PCR positiva, se tomará de la historia clínica o Enterprise (laboratorio)</p>	<p>U / L</p>	<p>Continua</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>OBJ 3</p>
<p>Alanina aminotransferasa - ALT</p>	<p>Concentración de enzimas hepáticas, al momento del diagnóstico de SARS CoV-2 por PCR positiva, se tomará de la historia clínica o Enterprise (laboratorio)</p>	<p>U / L</p>	<p>Continua</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>OBJ 3</p>
<p>Proteína reactiva C</p>	<p>Concentración de proteína C reactiva materna, al momento del diagnóstico de SARS CoV-2 por PCR positiva, se tomará de la historia clínica o Enterprise (laboratorio)</p>	<p>mg/dl</p>	<p>Continua</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>OBJ 3</p>

Ferritina	Concentración de ferritina en sangre materna, al momento del diagnóstico de SARS CoV-2 por PCR positiva, se tomará de la historia clínica o Enterprise (laboratorio)	ng/ml	Continua	Cuantitativa	OBJ 3
Dímero D	Concentración de dímero D en sangre materna, al momento del diagnóstico de SARS CoV-2 por PCR positiva, se tomará de la historia clínica o Enterprise (laboratorio)	ug/ ml	Continua	Cuantitativa	OBJ 3
Creatinina	Concentración de creatinina en sangre materna, al momento del diagnóstico de SARS CoV-2 por PCR positiva, se tomará de la historia clínica o Enterprise (laboratorio)	mg /dl	Continua	Cuantitativa	OBJ 3
Manejo ambulatorio	Manejo en domicilio de paciente con diagnóstico de SARS CoV-2	SI NO	Nominal	Cualitativa	OBJ 3

<p>Manejo en piso de hospitalización</p>	<p>Manejo en piso de hospitalización o urgencias hospitalarias, posterior al diagnóstico de SARS CoV-2 por PCR positiva, se tomará de la historia clínica.</p>	<p>SI</p> <p>NO</p>	<p>Nominal</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>OBJ 3</p>
<p>Manejo en unidad de cuidado intensivo (UCI)</p>	<p>Manejo en unidad de cuidado intermedio o intensivo de la paciente, posterior al diagnóstico de SARS CoV-2 por PCR positiva, se tomará de la historia clínica.</p>	<p>SI</p> <p>NO</p>	<p>Nominal</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>OBJ 3</p>
<p>Ventilación mecánica</p>	<p>Necesidad de ventilación mecánica invasiva en pacientes con diagnóstico de SARS CoV-2.</p> <p>Se tomará de la historia clínica</p>	<p>SI</p> <p>NO</p>	<p>Nominal</p>	<p>Descriptiva</p>	<p>OBJ 3</p>
<p>Soporte vasopresor</p>	<p>Necesidad de soporte vasopresor en pacientes con diagnóstico de SARS CoV-2. Se tomará de la historia clínica</p>	<p>SI</p>	<p>Nominal</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>OBJ 3</p>

		NO			
Pronación	Necesidad de posición de cubito prono en pacientes con diagnóstico de SARS CoV-2. Se tomará de la historia clínica	SI	Nominal	Cualitativa	OBJ 3
		NO			
Trastorno hipertensivo inducido por el embarazo (THIE)	Paciente con tensión arterial igual o mayor a 140/90 mmHg asociado a proteinuria \geq 300 mg /dl en orina 24 horas o relación proteinuria/creatinuria \geq 0,30 o daño de órgano blanco*, en pacientes con diagnóstico de COVID 19. Se tomará de la historia clínica y/o Enterprise (laboratorio)	SI	Nominal	Cualitativa	OBJ 4
		NO			
Sepsis materna	Presencia de puntaje SOFA \geq 2. Se tomará de la historia clínica y/o Enterprise (laboratorio)	0 – 28	Nominal	Cualitativa	OBJ 4

Ruptura prematura de membranas (RPM)	Ruptura de membranas espontánea antes de semana 37 en pacientes con diagnóstico de infección por SARS CoV-2. Se tomará de la historia clínica.	SI NO	Nominal	Cualitativa	OBJ 4
Trabajo de parto pretérmino	Presencia de contracciones asociadas a cambios cervicales: dilatación ≥ 2 cm y borramiento $\geq 80\%$ Se tomará de la historia clínica.	SI NO	Discreta	Cualitativa	OBJ 4
Edad gestacional terminación gestación	Edad gestacional de fecha de terminación de gestación en pacientes con diagnóstico de infección por SARS CoV-2. Se tomará de la historia clínica	Semanas, días	Continua	Cuantitativa	OBJ 4

Oligohidramnios	Índice de líquido amniótico menor a 5 cm o lago vertical mayor menor a 2 cm. Se tomará de la historia clínica	SI NO	Nominal	Cualitativa	OBJ 5
Vía del parto	Vía del parto tras diagnóstico de infección por SARS CoV-2. Se tomará de la historia clínica	Vaginal Cesárea	Nominal	Cualitativa	OBJ 5
Sufrimiento fetal agudo	Documentación de sufrimiento fetal agudo por alteración en pruebas de bienestar fetal: perfil biofísico, monitoreo fetal. Se tomará de la historia clínica	SI NO	Nominal	Cualitativa	OBJ 5

Restricción de crecimiento intrauterino (RCIU)	<p>Peso fetal estimado ecográficamente por biometría fetal combinada menor al percentil (Hadlock) 3 o alteración hemodinámica fetal, en pacientes con diagnóstico de infección por SARS CoV-2</p> <p>Se tomará de la historia clínica</p>	<p>SI</p> <p>NO</p>	Nominal	Cualitativa	OBJ 5
Óbito	<p>Muerte fetal intrauterina.</p> <p>Se tomará de la historia clínica</p>	<p>SI</p> <p>NO</p>	Nominal	Cualitativa	OBJ 5
APGAR	<p>Puntaje al minuto en escala de Apgar en neonatos de madres con diagnóstico de SARS CoV-2.</p> <p>Se tomará de la historia clínica</p>	<p>0, 1, 2, 3, 4,5,6,7,8, 9</p>	Discreta	Cuantitativa	OBJ 6

Necesidad de hospitalización en UCI neonatal	Necesidad de vigilancia y manejo en unidad de cuidado intensivo neonatal inmediatamente después del parto de recién nacido de paciente con diagnóstico de SARS CoV-2.	SI	Nominal	Cualitativa	OBJ 6
	Se tomará de la historia clínica	NO			

* Plaquetas <150.000 ug/dl, creatinina >1.2 mg/dl, ALT/AST >70 U/L, LDH >600, BT >1.2 mg/dl, edema pulmonar

+ Índice de pulsatilidad arterias uterinas (Artu IP) > p95, índice de pulsatilidad arteria umbilical (AU IP) > p 95 , índice de pulsatilidad arteria cerebral media (ACM IP) <p 5, Relación cerebro placentaria (R C/P), Índice de pulsatilidad ductus venoso (DV IP)> p 95, Onda a reversa o ausente.

ª Perfil biofísico con puntaje menor a 4/10, presencia de desaceleraciones variables recurrentes (ACOG), Bradicardia fetal sostenida, patrón sinusoidal, disminución de variabilidad tras reanimación intrauterina

7.5 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos

La información poblacional será recolectada de la base de datos del Hospital Universitario Mayor Méderi. A través de esta herramienta, se revisarán las historias clínicas de mujeres con diagnóstico de infección por SARS CoV-2. A través de la revisión exhaustiva de las historias clínicas, se seleccionarán las pacientes que cumplan con los criterios de inclusión para el estudio, anteriormente descritos.

Posterior a su selección, se diligenciará en una base de datos creada por los investigadores, en un computador personal con clave, a la cual solo tendrán acceso los investigadores principales, la información personal y factores clínicos significativos para el desarrollo del proyecto de investigación.

Se elaborará una hoja de cálculo con encabezados de cada una de las variables descritas y se procederá a realizar la consignación de la información mediante la búsqueda de los datos en la historia clínica

La recolección será realizada por las investigadoras principales, el análisis de los datos será realizado por el tutor metodológico. La estructuración, escritura y revisión del documento será realizado por las investigadoras y los tutores.

Se procederá a revisar el sistema de acuerdo con los diagnósticos. Una vez filtrado se entrará a las historias clínicas y se buscará la información definida en el instrumento.

Se controlarán los sesgos de selección incluyendo toda la población candidata a ingresar en el estudio de tal forma que se logre validez interna, la inferencia no se ampliará a poblaciones diferentes a la incluida en el estudio.

Los sesgos de información se minimizarán mediante control de calidad de los datos verificando el 100% de la información una vez esté consignada en la base de datos; por tratarse de una fuente secundaria se asumirá que toda la información encontrada en los registros es cierta.

7.6. Plan de procesamiento de análisis de datos (procesamiento y análisis)

Se describieron las variables de acuerdo con su naturaleza. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas, las variables cuantitativas se describieron mediante medidas de tendencia central y dispersión, las cuales se definieron a partir de la prueba de normalidad de Shapiro Wilk.

Se llevó a cabo un análisis de agrupamiento mediante el análisis de correspondencias múltiples, estableciendo los perfiles derivados de la asociación de categorías cualitativas. Este análisis permitió observar la relación entre las categorías de los desenlaces materno-fetales y las características de las gestantes, en tal sentido, se definió la necesidad de explorar relaciones mediante pruebas de hipótesis de acuerdo con la naturaleza y distribución de las variables.

Los análisis se realizaron en SPSS versión 27.

7.7 Alcances y límites de la investigación

El presente estudio permitirá sentar una base acerca de los desenlaces materno-fetales en nuestra población Colombiana y servirá como incentivo para que otros hagan estudios similares a nivel nacional, contribuyendo a ampliar el conocimiento sobre estas características en las pacientes gestantes.

Las limitaciones están dadas principalmente por el uso de los resultados, dado que por el tipo de selección de sujetos no es posible hacer inferencia a otras poblaciones diferentes a la incluida en el estudio.

7.8 Consideraciones éticas

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013 (23)

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”

La presente investigación es clasificada dentro de la categoría con riesgo mínimo, ya que se trata de la revisión de historias clínicas, sin realizar ninguna intervención o modificación intencionada.

Se limitó el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Fue responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de esta reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estuvieron prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando fuesen de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantuvo absoluta confidencialidad y se preservó el buen nombre institucional profesional.

El estudio se realizó con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

8. Administración del proyecto

8.1 Cronograma

ACTIVIDAD	M 1	M 2	M 3	M 4	M 5	M 6	M 7	M 8	M 9	M10	M11	M12	M13
Realización protocolo de investigación	X	X	X										
Sometimiento del protocolo al comité técnico de investigaciones y de ética en investigación				X									
Recolección de información					X	X							
Tabulación de datos							X	X	X				
Análisis de los datos									X	X			
Redacción de informe final											X	X	

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de las pacientes

Variable	Q1	Me	Q3	RIQ	Media	D.E.	Min	Max	Sig.
Edad	23,8	25,5	31,3	7,5	28,0	5,7	21,0	44,0	0,010
IMC	25,7	28,1	30,9	5,3	28,7	4,4	22,0	39,0	0,152
Gestaciones	1,0	2,0	2,3	1,3	2,0	1,0	1,0	5,0	0,000
Partos	0,0	1,0	2,0	2,0	1,2	1,1	0,0	3,0	0,013
Cesáreas	1,0	1,0	1,0	0,0	1,1	0,4	1,0	2,0	0,000
Hijos vivos	1,0	2,0	2,5	1,5	1,9	0,7	1,0	3,0	0,004
Abortos	1,0	1,0	1,3	0,3	1,2	0,4	1,0	2,0	0,000
Edad gestacional	23,3	32,0	38,0	14,8	29,2	9,4	6,0	40,0	0,032

De las 26 pacientes que entraron dentro del estudio, 22 (84%) presentaron algún tipo de sintomatología. El síntoma más frecuentemente presentado fue tos, presentado por 16 pacientes (61.5%), seguido por cefalea (23.1%) y posteriormente fiebre (19.2%). Los síntomas menos presentados fueron diarrea y anosmia (7.7%). En la **tabla 2** se describen las frecuencias de la sintomatología de las pacientes recolectadas y los porcentajes de presentación.

Tabla 2. Signos y Sintomas

Variables	Categorías	n	Porcentaje
Sintomatología	Si	22	84,6
	No	4	15,4
Tos	Si	16	61,5
	No	10	38,5
Fiebre	Si	5	19,2
	No	21	80,8
Cefalea	Si	6	23,1
	No	20	76,9
Disnea	Si	3	11,5
	No	23	88,5
Mialgias - Artralgias	Si	4	15,4
	No	22	84,6
Diarrea	Si	2	7,7
	No	24	92,3
Anosmia	Si	2	7,7
	No	24	92,3
Ageusia	Si	3	11,5

	No	23	88,5
--	----	----	------

Dentro del grupo estudiado, 5 pacientes (19.2%) requirieron manejo en UCI con un promedio de días en UCI de 2.8 días, sin embargo, solo 1 paciente (3.8%) necesitó ventilación mecánica invasiva. En general, la mayoría de las pacientes requirió manejo hospitalario 57.7%, no obstante, algunos de los manejos hospitalarios fueron secundarios al resultado inherente al evento obstétrico. En este grupo de pacientes hospitalizadas, a 8 (30.8%) se les realizó radiografía de tórax y a 6 (23.1%), se les realizó tomografía contrastada de tórax.

Respecto a los paraclínicos de severidad encontramos que, en promedio, dentro de las pacientes en el estudio no se identificó leucocitosis significativa, sin embargo, el máximo nivel de leucocitos fue de 18.7×10^3 . El nivel de plaquetas mostrado por las pacientes positivas para SARS-COV2 tampoco mostró alteraciones en la media, siendo esta de 226.000 /mcl, y el mínimo registro encontrado de 107.000 /mcl. Por el contrario, se encontraron niveles elevados de dímero D, con un promedio de 960,1 ug/ml, con un máximo de 3443 ug/ml. Los niveles de Ferritina no se vieron mayormente alterados en promedio ya que la media fue de 197,7 ng/ml, con un máximo de 660 ng/ml. Aunque no en todas las pacientes recolectadas se pudieron obtener resultados completos de laboratorios, vale la pena mencionar que la mayoría de las pacientes no tuvieron alteración de las transaminasas, sin embargo, por el máximo valor encontrado, el promedio para la AST fue de 81,3 U/l y de la ALT de 68,2 U/l. No se evidenciaron alteraciones expresas en la función renal medida con niveles de creatinina. En la **tabla 3** se pueden ver los valores de los paraclínicos estudiados con los valores promedio, mínimo y máximo.

Tabla 3. Valores paraclínicos

Variable	Q1	Me	Q3	RIQ	Media	D.E.	Min	Max	Sig.
LEUCOCITOS x 10^3 /L	6,2	7,2	11,7	5,5	9,0	5,0	1,8	18,7	0,066
LINFOCITOS x 10^9 / L	1,0	1,5	2,0	1,1	1,8	1,2	0,6	5,0	0,007
PLAQUETAS x 10^3 /μL	179,5	201,0	288,0	108,5	226,8	72,2	107,0	346,0	0,436
HEMOGLOBINA (g/dl)	11,8	12,8	13,8	2,0	12,7	1,6	9,0	16,4	0,466
DÍMERO D (ug/ml)	45,0	728,0	908,0	863,0	960,1	1157,4	7,4	3443,0	0,008
PROTEINA C REACTIVA (mg/dl)	2,7	40,0	65,5	62,8	48,5	56,4	1,5	165,0	0,011
FERRITINA (ng/ml)	20,2	115,0	320,5	300,3	197,7	226,2	18,3	660,0	0,046
ASPARTATO AMINOTRANSFERASA (U/L)	17,8	23,0	29,3	11,5	81,3	188,0	12,0	616,0	0,000
ALANINA AMINOTRANSFERASA (U/L)	12,8	21,5	36,0	23,3	68,2	147,5	11,0	487,0	0,000
CREATININA (mg/dL)	0,5	0,6	0,7	0,1	0,6	0,2	0,4	1,1	0,004
PROCALCITONINA (NG/ML)	0,1	0,1	1,6	1,5	0,7	0,9	0,1	2,1	0,068

En relación con la severidad de la enfermedad de las pacientes recolectadas, el 19.2% (5 pacientes) requirieron manejo en UCI, sin embargo, no todos los manejos en la unidad de cuidado crítico fueron directamente secundarios a la enfermedad por COVID-19, gran parte de este manejo en UCI se debió a la severidad de trastornos hipertensivos. Solo 1 paciente del total de casos recolectados requirió ventilación mecánica invasiva, es decir 3.8% de los casos. En cuanto al trastorno hipertensivo podemos decir que estuvo presente en el 19% de los casos confirmados para SARS-COV2, siendo también causa de la finalización de la gestación antes del término e indicación de un gran porcentaje de las cesáreas realizadas en estas pacientes. Se encontró también, que la complicación más frecuente fue el sufrimiento fetal agudo (26,9%), la cual también fue una buena parte de las indicaciones de finalización de la gestación. Después del sufrimiento fetal agudo, la siguiente complicación más frecuente fue el oligohidramnios, la cual se identificó en 3 pacientes, correspondiendo a un 11,5%, seguido de la restricción del crecimiento fetal con un 7.7%. El óbito fetal, el trabajo de parto pretérmino y la ruptura prematura de membranas, se encontraron con un porcentaje de 3.8%, es decir solo se encontró en 1 paciente cada una de estas complicaciones. La indicación más frecuente para finalizar la gestación, en las pacientes a las cuales se les pudo realizar el seguimiento hasta el nacimiento, fueron otras diferentes a las especificada en el estudio con un 42,3%. Como se mencionó previamente, el estado fetal no satisfactorio fue causa de realización de cesárea en un 19,2% de los casos, y menos frecuentemente, la restricción del crecimiento fetal y la preeclampsia severa con un 7.7%. Cabe aclarar que, con respecto la vía de parto fue más frecuente la realización de cesárea con un 65,4% de los casos y el parto vaginal con un 11,5% restante, el resto de los casos de pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19, no se llevó a cabo el nacimiento en la institución en estudio, en total 6 casos. En la **tabla 4 y 5** se pueden ver los resultados con respecto a las complicaciones maternas y fetales del estudio.

Tabla 4. Desenlaces maternos

Variables	Categorías	n	Porcentaje	%
Ingreso a UCI	Si	5	19,2	19,2
	No	21	80,8	80,8
Ventilación mecánica	Si	1	3,8	3,8
	No	25	96,2	96,2
Trastorno hipertensivo	Si	5	19,2	19,2
	No	21	80,8	80,8
Sepsis	Si	25	96,2	96,2
	No	1	3,8	3,8
Ruptura prematura de membranas	Si	1	3,8	3,8
	No	25	96,2	96,2
Trabajo de parto pretérmino	Si	1	3,8	3,8
	No	25	96,2	96,2
Oligohidramnios	Si	3	11,5	11,5

	No	23	88,5	88,5
--	----	----	------	------

Tabla 5. Desenlaces fatales

Variables	Categorías	n	Porcentaje	%
Sufrimiento fetal agudo	Si	7	26,9	26,9
	No	19	73,1	73,1
Restricción del crecimiento intrauterino	Si	2	7,7	7,7
	No	24	92,3	92,3
Óbito fetal	Si	1	3,8	3,8
	No	25	96,2	96,2
Indicación de finalizar la gestación	RCIU	2	7,7	10,0
	Preeclampsia	2	7,7	10,0
	Estado fetal no satisfactorio	5	19,2	25,0
	Otra	11	42,3	55,0
Perdidos	Parto extrainstitucional	6	23,1	
Vía del parto	Cesárea	17	65,4	85,0
	Vaginal Eutócico	3	11,5	15,0
Perdidos	Parto extrainstitucional	6	23,1	

En total se registraron 20 nacimientos en la institución de pacientes con diagnóstico confirmado de COVID 19, de estos nacimientos solo 1 fue óbito fetal y a 19 se les pudo realizar valoración del recién nacido. Posterior al nacimiento, la evaluación de los recién nacidos mostró que el APGAR al primer minuto fue de 6 en tan solo 2 pacientes, lo que corresponde a un 10,5%, 5 pacientes tuvieron un APGAR al primer minuto de 7 (26,3%), y en 12 paciente este puntaje fue de 8 (46,2%). Al minuto 5, el APGAR de los recién nacidos valorados tuvo un máximo de 10 en 2 pacientes (10,5%), 12 pacientes con puntaje de 9 (63,2%), y 5 (26,3%) pacientes con APGAR de 8 a los 5 minutos de nacimiento. De las pacientes positivas para SARS-COV 2, durante la gestación, se realizó prueba con PCR a 8 pacientes, de los cuales solo 1 recién nacido fue positivo. Con referencia a la hospitalización posterior al nacimiento de los nacidos vivos, se hospitalizaron 8 recién nacidos en UCI, representando el 42,1% de los pacientes. La **tabla 6** agrupa los resultados de las complicaciones y las valoraciones de los recién nacidos.

Tabla 6. Desenlaces neonatales

Variables	Categorías	n	Porcentaje	%
APGAR al 1 minuto	6	2	7,7	10,5
	7	5	19,2	26,3
	8	12	46,2	63,2
Perdidos	No aplica - óbito	1	3,8	
	Parto extrainstitucional	6	23,1	
APGAR a los 5 minutos	8	5	19,2	26,3
	9	12	46,2	63,2
	10	2	7,7	10,5
Perdidos	No aplica - óbito	1	3,8	
	Parto extrainstitucional	6	23,1	
PCR COVID 19 DEL RECIÉN NACIDO	Positiva	1	3,8	5,3
	Negativa	7	26,9	36,8
	No se realizó	11	42,3	57,9
Perdidos	No aplica - óbito	1	3,8	
	Parto extrainstitucional	6	23,1	
HOSPITALIZACIÓN DE RECIÉN NACIDO VIVO EN UCI	Si	8	30,8	42,1
	No	11	42,3	57,9
Perdidos	No aplica - óbito	1	3,8	
	Parto extrainstitucional	6	23,1	
Lactancia	Si	10	38,5	52,6
	No	9	34,6	47,4
Perdidos	No aplica - óbito	1	3,8	
	Parto extrainstitucional	6	23,1	
Alojamiento conjunto	Si	11	42,3	57,9
	No	8	30,8	42,1
Perdidos	No aplica - óbito	1	3,8	
	Parto extrainstitucional	6	23,1	

10. Discusión

El SARS-CoV-2 es un virus encapsulado, con una cadena simple de ARN y la respuesta inmunológica al virus depende de un sistema inmunitario que funcione adecuadamente. El papel de las mujeres embarazadas en este punto no está claro; durante la gestación, ocurren diferentes cambios fisiológicos que tienen un impacto significativo en el sistema inmunitario, sistema respiratorio, función cardiovascular y coagulación (1). Durante el presente estudio, se intentará establecer cuál es el impacto de la infección por SARS-CoV-2 sobre el embarazo, el feto y el neonato.

La caracterización demográfica de nuestra población mostró que la edad promedio de las pacientes embarazadas afectadas por el virus fue de 28 años, lo que no difiere de manera importante con los resultados encontrados por Guleken y colaboradores, donde la edad promedio de las pacientes estudiadas fue de 30.8 años (2). Con un año de diferencia de más, Lombardi y colaboradores encontraron que la edad promedio de las mujeres embarazadas fue de 31.9 años (3), lo que no discrepa de los hallazgos de este estudio. Estos dos autores, también caracterizaron su población en cuanto el IMC, donde encontraron una media de 29,7 y 24,6 kg/m² respectivamente, al igual que con la edad promedio en este estudio, la diferencia no resulta amplia ya que el IMC promedio fue de 28,7 kg/m² siendo más cercano a la población turca que a la italiana, constituyendo una población promedio en sobrepeso. Lombardi incluyó en su estudio La edad gestacional a la cual se realizó el diagnóstico, en donde se encontró un promedio de 27,4 semanas, siendo similar a la encontrada en este estudio, la cual fue de 29,2 semanas (3). Sin embargo, un metaanálisis publicado por Di Toro, el cual incluyó un total de 1.100 pacientes, manifestó que la edad promedio de finalización de la gestación fue de 38 semanas, lo que contrasta con los resultados obtenidos en este estudio y con los estudios antes mencionados (4).

En cuanto a la sintomatología de las pacientes, encontramos que el 84.6% (n=22) fueron sintomáticas, y entre estas pacientes el síntoma más comúnmente presentado fue la tos con un 61,5%, seguido por cefalea en un 23,1%; lo anterior contrasta con los resultados encontrados por el metaanálisis reportado por Di Toro, ya que el síntoma más frecuente en este estudio fue fiebre, el cual estuvo presente en el 50% de las pacientes, seguido de tos en un 33%, disnea en 12% y finalmente diarrea en el 4% de las pacientes. Al igual que el estudio anterior, otra revisión sistemática y metaanálisis, que fue publicada en el 2020 por Allotey y colaboradores, el cual incluyó 13.118 pacientes (5), mostró que la fiebre fue el síntoma más común, estando presente en el 40% de las pacientes, seguido también por tos en un 39%, y menos frecuentemente síntomas como disnea, mialgias, ageusia y diarrea con el síntoma menos frecuentemente reportado. Si bien este estudio difiere en cuanto a los síntomas más frecuentes, encontramos una similitud en lo poco habitual de los síntomas gastrointestinales o de la ageusia. Crovetto y colaboradores, en su estudio prospectivo basado en población del presente año, que reunió a 2.225 pacientes, evidenció que los síntomas mayormente presentados fueron fiebre, tos y anosmia con un 14,5%, 15,5% y 14,2% respectivamente, no obstante, llama la atención el bajo porcentaje de las pacientes sintomáticas, ya que en su gran mayoría, en este estudio fueron asintomáticas (68,5%), lo cual contrasta con nuestros resultados, ya que como se mencionó previamente, la mayoría de las pacientes incluidas en nuestro estudio fueron sintomáticas (6).

Con respecto a la severidad de la enfermedad encontrada en las pacientes que consultaron al HUM Méderi, encontramos que 5 de las pacientes incluidas (19,2%), requirieron manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), sin embargo, una limitante de esta investigación fue que en la mayoría de las pacientes, el motivo principal de admisión a UCI no fue la enfermedad grave por COVID-19, sino otros desenlaces materno-perinatales como trastornos hipertensivos del embarazo. De las pacientes que ingresaron a la unidad de cuidado crítico 1 (3,8%) requirió manejo con ventilación mecánica invasiva, porcentaje que es mucho menor al encontrado por Di Toro (4), donde se reportó ventilación mecánica en el 13% de las pacientes. Nuestro resultado fue similar a los hallazgos de Allotey, donde el porcentaje de pacientes quienes requirieron ventilación mecánica fue del 3% (5). Nuevamente llama la atención los hallazgos del estudio publicado por Crovetto, ya que el porcentaje de paciente admitidas a UCI es llamativamente bajo comparado con los otros estudios revisados, siendo este del 1,7% (n=3/176) y un porcentaje de pacientes con requerimiento de ventilación mecánica invasiva del 0,6% (n=1/176) (6). En el metaanálisis publicado por Wei y colaboradores, el cual incluyó 42 estudios y 438.548 pacientes se encontró una fuerte asociación, entre una enfermedad por COVID-19 severa, definida como la presencia de disnea, frecuencia respiratoria mayor a 30 rpm y una saturación de oxígeno menor del 93%, y la admisión a UCI o la necesidad de ventilación mecánica invasiva, con un OR de 15,46 y 19,31 con un IC estadísticamente significativo (7).

En lo que respecta a los marcadores de severidad en la infección por SARS-COV-2 encontramos que, en promedio, no hay una elevación significativa de los niveles de leucocitos y cuando se encontraron valores máximos, no superaban los niveles aceptables para una paciente en gestación o en puerperio. Con respecto a la literatura internacional, encontramos que los resultados son similares en cuanto a los niveles de leucocitos (2,3,8,9). Un metaanálisis publicado en abril del 2021, que evalúa los efectos del COVID-19 sobre las mujeres con un embarazo tardío y posteriormente los efectos sobre los recién nacidos, que incluyó 29 estudios y 375 pacientes y recién nacidos, encontró que en los valores promedio de leucocitos, linfocitos, plaquetas y hemoglobina, no se alteraban en las pacientes con el diagnóstico confirmado, resultados que se asemejan a los arrojados por nuestro estudio. La similitud de los resultados también las encontramos en cuanto al promedio de los niveles de transaminasas, ya que podemos ver en ambos estudios, niveles de función hepática ligeramente aumentados, sin embargo, sin evidenciarse una elevación significativa. Lo anterior se repite con respecto a los valores de dímero D, los cuales también tienden a elevarse en las pacientes infectadas (8). En el estudio de casos y controles de Li y colaboradores, reportaron niveles de Proteína C Reactiva (PCR) mayormente elevados en pacientes positivas para SARS-COV-2, con una diferencia estadísticamente significativa. Igualmente evidenciaron que los niveles de procalcitonina se elevaron en mayor medida en las pacientes con COVID-19, con una p significativa (9). Los resultados anteriormente descritos contrastan de cierta manera con este estudio, ya que en cuanto a los niveles de PCR también encontramos valores elevados, pero en mayor medida que el estudio de Li, no obstante, los niveles de procalcitonina, si bien no fueron tomados en todas las pacientes, en las pacientes en quienes se midieron estos niveles, no presentaron elevación por encima del rango de laboratorio. Al analizar nuestros resultados encontramos que el máximo valor registrado de dímero D se encontró en una paciente que requirió manejo en UCI, en esta misma paciente el motivo de finalización de la gestación, cuya vía fue abdominal, fue el estado fetal no satisfactorio. En esta misma paciente se encontraron los valores más altos de transaminasas, creatinina y procalcitonina. Sin embargo, con respecto a los desenlaces del recién nacido, no fue necesario hospitalización del

neonato, con un puntaje APGAR al primer minuto de 6 y a los 5 minutos de 8. Aunque este hallazgo llama la atención, dentro del estudio no contamos con un análisis bivariado para establecer alguna relación estadísticamente significativa al respecto.

Otro punto importante de los desenlaces relacionados con la infección por COVID-19, tiene que ver con las complicaciones obstétricas presentadas por las pacientes. En este punto, en las pacientes que observamos, se encontró que el 19.2% (n=5) presentó algún trastorno hipertensivo del embarazo. El estudio INTERCOVID, publicado en septiembre de 2021, y llevado a cabo por Papageorgiou y colaboradores evidenció una asociación estadísticamente significativa entre el diagnóstico de COVID-19 y la aparición de preeclampsia y otros trastornos hipertensivos del embarazo, tanto para pacientes nulíparas como para pacientes múltiparas. En general, se encontró que el RR para todas las pacientes en gestación de presentar preeclampsia fue de 1,95 (IC: 1,38 – 2,75), para mujeres nulíparas de 2,20 (IC: 1,37 – 3,55), y para múltiparas de 1,78 (IC: 1,08 – 2,94) (10). En este estudio no se puede encontrar una asociación estadística ya que no contamos con un grupo de comparación, sin embargo, podemos observar que el porcentaje de pacientes con preeclampsia fue mayor que la incidencia general de preeclampsia a nivel mundial (11). Encontramos que 1 de las pacientes del estudio transcurrió con un trabajo de parto pretérmino no iatrogénico el decir un 3,8% de las pacientes, estos resultados difieren con los encontrados por Karasek, donde se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre la infección por SARS-COV-2 y el desencadenar parto pretérmino, en su estudio reportaron una tasa de parto pretérmino del 11,8%, la cual supera no solo, a nuestro estudio sino a la tasa que ellos encontraron para paciente sin diagnóstico de COVID-19, resultando en un RR de 1,4 (IC: 1,3 – 1,4). Cabe señalar que estos resultados fueron especialmente altos si se dividían racialmente, siendo mayores en pacientes de raza blanca y latinas (12). No obstante, estos resultados reportados por Karasek, se oponen a los encontrados por Shah, en un estudio de cohortes retrospectivo, el cual incluyó un gran registro de pacientes desde el año 2002. Se comparó la tasa de partos pretérmino a lo largo del tiempo de recolección de datos (Julio 2002 – diciembre 2020), donde se incluyeron 2.465.387 registros. Llama la atención que durante el tiempo del estudio la tasa de partos pretérmino no cambió significativamente antes y después del inicio de la pandemia, siendo de 7,96% antes de la pandemia y 7,87% después del inicio de la pandemia (13).

En cuanto a los desenlaces fetales, en este estudio se reportó una tasa restricción del crecimiento fetal en solo 2 de las pacientes estudiadas, esto corresponde al 7,7%. Estos resultados se pueden comparar con los encontrados por Bahrami y colaboradores, en un metaanálisis publicado en Julio del 2021, el cual incluyó 8 estudios de RCIU con 2.504 pacientes, en este metaanálisis se encontró que la frecuencia en general de la RCIU en pacientes infectadas por SARS-COV-2 fue de 2,6% y se analiza por regiones, entre las mujeres asiáticas y caucásicas la frecuencia fue de 2,9% y 2,0% respectivamente (14). Si bien este estudio mostró una frecuencia más alta, el número de pacientes recolectadas es bajo con respecto al metaanálisis mencionado. El peor desenlace obstétrico posible es el óbito fetal y dentro de los datos reunidos, encontramos 1 solo caso de muerte fetal intrauterina, lo que corresponde al 5% de los 20 nacimientos en la institución donde se llevó a cabo el estudio. Para evaluar los datos internacionales, estudiaremos nuevamente el estudio de cohorte retrospectivo de Prakesh, donde nos reportan una tasa de óbito fetal durante la pandemia de aproximadamente 0.55%, sin embargo, esta tasa no varió con respecto al periodo prepandemia, es más, se identificó una disminución de esta proporción a partir del año 2012, la cual se mantuvo

incluso posterior al inicio de la pandemia (13). Aunque nuestros datos son llamativos, consideramos que el tamaño de la muestra que obtuvimos para nuestro estudio no permite dar una significancia estadística para poder comparar los resultados con los hallazgos de estudios con una población de mayor peso.

En cuanto a los desenlaces de los recién nacidos se pudo evidenciar que, en promedio, la edad gestacional al momento del nacimiento fue de 36 semanas, con un peso promedio de 2633 gr. De los nacidos vivos en el hospital 8 pacientes (42,1%) requirieron manejo en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN) y a 10 (52,6%) se les pudo iniciar lactancia materna inmediatamente. Con respecto a estos resultados, el estudio ITERCOVID, llevado a cabo por Villar y colaboradores, demostró una edad gestacional al momento del nacimiento mayor que la que encontramos en nuestro estudio, siendo de 38 semanas. De la misma manera vemos una diferencia en cuanto a los resultados correspondientes al peso promedio al momento del nacimiento, donde Villar reporta 2960 gr. El porcentaje de recién nacidos a los cuales se les inició lactancia materna exclusiva fue de 53,5% siendo similar a lo encontrado en nuestras pacientes. En este mismo estudio multinacional se reportó una tasa de pruebas positivas para diagnóstico de COVID-19 en los neonatos de 2.5%, siendo un poco mayor en nuestros resultados, en donde encontramos un porcentaje de 3,8% (15). El porcentaje de pruebas positivas entre los recién nacidos no varía mucho con respecto a otros reportes, por ejemplo, en una revisión sistemática publicada en diciembre de 2020, se encontró una tasa de pruebas positivas de recién nacidos de 3,9%, lo que se asemeja a los resultados de nuestro estudio (16).

En cuanto a las limitaciones de este estudio, están dadas principalmente por el número de pacientes incluidas, afectado por la ausencia de seguimiento en nuestra red hospitalaria ya que este se realiza directamente en la EPS de cada paciente o en otra entidad asignada por la misma y por el tipo de estudio que no permite hacer inferencia a otras poblaciones diferentes.

11. Conclusión

La infección por SARS-COV-2 impacta severamente sobre las pacientes en gestación, alterando diferentes aspectos del embarazo, tanto maternos como perinatales. Cobra una gran importancia sobre trastornos hipertensivos del embarazo, RCIU, y en este estudio se evidenció que se afecta la edad gestacional al momento del nacimiento. A pesar de la limitación, en cuanto al número de pacientes recolectadas en el periodo de estudio, encontramos resultados que llaman la atención como la similitud con respecto a publicaciones internacionales, en lo que respecta a las pruebas positivas para COVID-19 en los neonatos. Sigue siendo un punto de mucha importancia el manejo y tratamiento de las pacientes embarazadas con infección por SARS-COV-2 ya que, a pesar de no encontrar casos de mortalidad en este estudio, cuando se trata del grupo población de gestantes este sigue siendo un grupo de riesgo, por todos los cambios fisiológicos que se dan durante esta etapa de la vida de la mujer.

En base a nuestros resultados, por un lado podemos concluir que es importante descartar el diagnóstico de COVID-19 en las pacientes embarazadas, incluso cuando tienen sintomatología que podría ser secundaria a los cambios fisiológicos por su estado de gestación, una vez tienen el

diagnóstico se debe considerar el manejo intrahospitalario y garantizar el seguimiento estricto cuando se opta por el manejo ambulatorio dado el riesgo de deterioro por la severidad de la enfermedad en esta población, dado que es difícil establecer cuales son los marcadores pronóstico mas sensibles y sus rangos específicos para esta población, o por complicaciones como los trastornos hipertensivos del embarazo, específicamente la preeclampsia.

Se debe garantizar no solo el seguimiento clínico de las maternas sino optimizar la vigilancia del binomio madre-feto, dado que alrededor del 30% de los fetos de gestantes con infección por SARS-CoV-2 hacen sufrimiento fetal agudo siendo indicación de terminar el embarazo, en la mayoría de casos por cesárea. El 11.5% presentan oligohidramnios, que requiere estrecho seguimiento del índice de liquido amniótico para tomar desiciones obstetricas.

Esta enfermedad en la mayoría de casos no tiene un impacto desfavorable en los recién nacidos, evidenciado en este estudio, donde el 72,5% tuvo un APGAR al primer minuto de 7 u 8 y 73,7% de 10 y 9 a los 5 minutos, no podemos sacar conclusiones a cerca de la transmisión vertical porque no a todos los recién nacidos de gestantes con COVID-19 se les realizó prueba PCR para SARS-CoV-2.

Esperamos que el presente estudio abra las puertas para más investigaciones este campo.

12. Bibliografía

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
2. WHO, W. H. O. (2020). Situation Report - 65 - Coronavirus disease 2019. World Health Organization, 2019(March), 2633. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. Ridenhour, B., Kowalik, J. M., & Shay, D. K. (2018). Unraveling R0: Considerations for public health applications. *American Journal of Public Health*, 108, S445–S454. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2013.301704>
4. Peng YD, Meng K, Guan HQ, et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. Mar 2. 2020. p. 48
5. Tang, Y.-W. infecto. pd., Schmitz, J. E., Persing, D. H., & Stratton, C. W. (2020). The Laboratory Diagnosis of COVID-19 Infection: Current Issues and Challenges. *Journal of Clinical Microbiology*
6. Yu, N., Li, W., Kang, Q., Xiong, Z., Wang, S., Lin, X., Liu, Y., Xiao, J., Liu, H., Deng, D., Chen, S., Zeng, W., Feng, L., & Wu, J. (2020). Clinical features and obstetric and neonatal outcomes

- of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*, 3099(20)
7. <https://saludata.saludcapital.gov.co/osb/index.php/datos-de-salud/enfermedades-trasmisibles/covid19/>
 8. Di Mascio, D., Khalil, A., Saccone, G., Rizzo, G., Buca, D., Liberati, M., ... D'Antonio, F.
 9. (2020). Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1 -19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 100107. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100107
 10. Castro P, Matos AP, Werner H, et al. Covid-19 and Pregnancy: An Overview. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2020;42(7):420–426
 11. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5(4):536-544
 12. Xiaowei L, Manman G, Yizhao P, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19, *J Pharm Anal* 2020;10(2):102-108. / 5. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, et al. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* 2020;1-12.
 13. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
 14. Kimberlin D, Stagno S. Can SARS-CoV-19 Infection Be Acquired In Utero?: More Definitive Evidence Is Needed
 15. Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr* 2020;174(7):722-725
 16. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, et al. Severe COVID-19 during pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am J Perinatol* 2020;37(8):861-865.
 17. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020;172:577-582.
 18. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061-1069.
 19. Rijkers G, Murk JL, Wintermans B, et al. Differences in Antibody Kinetics and Functionality Between Severe and Mild Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections. *J Infect Dis* 2020;222(8):1265-1269.)

20. Honein MA, Christie A, Rose DA, et al. Summary of Guidance for Public Health Strategies to Address High Levels of Community Transmission of SARS-CoV-2 and Related Deaths, December 2020. *Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(49):1860-1867
21. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;370:1-14.
22. Yanes-Lane M, Winters N, Fregonese F, et al. Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential: A systematic review and meta-analysis. *Plos One* 2020;15(11):1-21
23. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(44):1641-1647
24. Dashraath P, Wong JL, Lim MX, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *AJOG* 2020;222(6):521-531.
25. Collin J, Byström E, Carnahan A, et al. Public Health Agency of Sweden's Brief Report: Pregnant and postpartum women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in intensive care in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99(7):819-822.
26. Knight M, Bunch K, Vousden N, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population-based cohort study. *BMJ* 2020;369:1-7.
27. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. - Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev.* 2021;101(1):303–18.
28. Guleken Z, Jakubczyk P, Wiesław P, Krzysztof P, Bulut H, Öten E, et al. Characterization of Covid-19 infected pregnant women sera using laboratory indexes, vibrational spectroscopy, and machine learning classifications. *Talanta.* 2022;237(September 2021)
29. Lombardi A, Duiella S, Piani LL, Comelli A, Ceriotti F, Oggioni M, et al. Inflammatory biomarkers in pregnant women with COVID-19: a retrospective cohort study. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):13350. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92885-7>
30. Toro F Di, Gjoka M, Lorenzo G Di, Santo D De, Seta F De, Maso G, et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiology Infect.* 2021;27:36–46.
31. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370.

32. Crovetto F, Crispi F, Llurba E, Pascal R, Larroya M, et al. Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection on Pregnancy Outcomes: A Population-based Study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(10):1768–75.
33. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Cmaj*. 2021;193(16):E540–8.
34. Zhang C, Chu H, Pei YV, Zhang J. Laboratory Effects of COVID-19 Infection in Pregnant Women and Their Newborns: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Glob Women's Heal*. 2021;2(April):1–13.
35. Li Q, Chen L, Jiang H, Zheng D, Wang Y, Mei J, et al. Clinical characteristics of pregnant women infected with Coronavirus Disease 2019 in China: a nationwide case-control study. *medRxiv [Internet]*. 2021;2021.10.21.21265313. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2021/10/23/2021.10.21.21265313.abstract>
36. Papageorgiou AT, Deruelle P, Gunier RB, Rauch S, García-May PK, Mhatre M, et al. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(3):289.e1-289.e17.
37. Henderson JT, Vesco KK, Senger CA, Thomas RG, Redmond N. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2021;326(12):1192–206.
38. Karasek D, Baer RJ, McLemore MR, Bell AJ, Blebu BE, Casey JA, et al. The association of COVID-19 infection in pregnancy with preterm birth: A retrospective cohort study in California. *Lancet Reg Heal - Am [Internet]*. 2021;2:100027. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100027>
39. Shah PS, Ye XY, Yang J, Campitelli MA. Preterm birth and stillbirth rates during the COVID-19 pandemic: A population-based cohort study. *Cmaj*. 2021;193(30):E1164–72.
40. Bahrami R, Schwartz DA, Karimi-Zarchi M, Javaheri A, Dastgheib SA, Ferdosian F, et al. Meta-analysis of the frequency of intrauterine growth restriction and preterm premature rupture of the membranes in pregnant women with COVID-19. *J Turkish Soc Obstet Gynecol*. 2021;18(3):236–44.

41. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality among Pregnant Women with and without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):817–26.
42. Chi J, Gong W, Gao Q. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and the risk of vertical transmission: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2021;303(2):337–45. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05889-5>