

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Complicaciones Obstétricas e Infección por SARS-CoV-2

Área de Investigación:

Mortalidad materna e infantil

Autor:

Delgado Peláez, Alfredo Junior

Asesor:

Olivencia Quiñones, Mario Antonio

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8263-2340>

Jurado Evaluador:

Presidente: Vásquez Alvarado, Javier Ernesto

Secretario: Castañeda Cuba, Luis Enrique

Vocal: Rodríguez Barboza, Héctor Uladismiro

Trujillo – Perú

2023

Fecha de sustentación: 10/04/2023

DEDICATORIA

A mis padres, Alfredo Delgado y Rocío Peláez, quienes después de Dios, siempre han sido mi sustento en cada paso de esta larga carrera, gracias por confiar en mí.

A mis hermanos, Milagros, Jesús, Gustavo y Nahomy por estar para mí siempre.

A mi enamorada Fabiola Cuva, gracias por estar a mi lado en cada proyecto y objetivo trazado, sé que juntos de la mano de Dios lo lograremos.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a Dios por guiar mi camino, por hacer posible llegar hasta aquí y por sus bendiciones que ha derramado en mi vida.

A mi familia por su amor y apoyo incondicional.

Finalmente, pero no menos importante quiero expresar mi más grande agradecimiento a mi asesor y amigo el Maestro Mario Antonio Olivencia Quiñones, quien, con buena voluntad, su dirección, conocimiento, y enseñanza permitió el desarrollo de este trabajo.

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	2
AGRADECIMIENTOS	3
RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
I. Introducción.....	7
1.1. Planteamiento del problema	13
1.2. Objetivos.....	13
1.2.1. Objetivo General	13
1.2.2. Objetivos Específicos.....	13
1.3. Hipótesis.....	13
1.3.1. Hipótesis Nula	13
1.3.2. Hipótesis alterna.....	13
II. METODOLOGÍA.....	13
2.1. Diseño de estudio.....	13
2.2. Población.....	14
2.3. Criterios de selección.....	14
2.3.1. Criterios de inclusión	15
2.3.4. Criterios de inclusión	15
2.3.5. Criterios de exclusión:	15
2.4. Muestra y muestreo	15
2.4.1. Unidad de análisis	15
2.4.2. Unidad de muestreo.....	15
2.4.3. Tamaño muestral	15
2.5. Operacionalización de variables.....	17
2.6. Procedimientos y técnicas.....	18
2.7. Procesamiento y análisis de datos	19
III. RESULTADOS	21
<i>Tabla 1</i>	22
<i>Tabla 2</i>	23
<i>Tabla 3</i>	24
IV. DISCUSION.....	25
V. CONCLUSIONES.....	32
VI. RECOMENDACIONES.....	33
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	34
VIII. ANEXOS.....	39

RESUMEN

Objetivo: Determinar la asociación entre el desarrollo de complicaciones obstétricas y la infección por SARS-CoV-2.

Metodología: Se realizó un estudio de tipo cohorte retrospectiva con inclusión de pacientes gestantes en la segunda mitad del embarazo atendidas en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Distrital Jerusalén entre marzo de 2020 y agosto de 2022.

Resultados: No hubo diferencias significativas entre la edad y la primigravidez entre ambos grupos de exposición, en cuanto al control prenatal (CPN) y el esquema de vacunación COVID-19, hubo predominio de ambos en el grupo de gestantes con infección por SARS-Cov-2. En cuanto al análisis del riesgo, se demostró que el infectarse por SARS-CoV-2 incrementa en 1.63 veces la ocurrencia de complicaciones obstétricas (IC95%: 1.18-2.26, $p=0.002$). Además, la infección por SARS-CoV-2 es un factor de riesgo para parto pretérmino (RR: 3.5, IC95%: 1.21-10.16, $p=0.012$), preeclampsia (RR: 2.11, IC95%: 1.02-4.37, $p=0.019$), ruptura prematura de membranas (RR: 2.57, IC95%: 1.14-5.80, $p=0.016$) y riesgo de pérdida del bienestar fetal (RR:2.2, IC95%: 1.12-4.33, $p=0.017$). Finalmente, tanto el CPN inadecuado y la infección por SARS-CoV-2 fueron incluidos en el modelo de regresión logística resultando ser factores de riesgo independientes para el desarrollo de complicaciones obstétricas (RRa: 2.223, IC95%: 1.108-4.461 y RRa: 1.589, IC95%: 1.190-2.398, respectivamente).

Conclusiones: El desarrollo de complicaciones obstétricas está asociado a la infección por SARS-Cov-2 en gestantes durante la segunda mitad del embarazo

Palabras clave: infección por SARS-Cov-2, complicaciones obstétricas.

ABSTRACT

Aim: To determine the association between the development of obstetric complications and SARS-CoV-2 infection.

Methodology: A retrospective cohort study was carried out with the inclusion of pregnant patients in the second half of pregnancy treated at the Gynecology and Obstetrics service of the Jerusalem District Hospital between March 2020 and August 2022.

Results: There were no significant differences between age and primigravity in both exposure groups, regarding prenatal care (PNC) and COVID-19 vaccination status, there was a predominance of both in the group of pregnant women with SARS-CoV-2 infection. The risk analysis showed that becoming infected with SARS-CoV-2 increases the occurrence of obstetric complications by 1.63 times (RR: 1.63 95%CI: 1.18-2.26, $p=0.002$). In addition, SARS-CoV-2 infection is a risk factor for preterm delivery (RR: 3.5, 95%CI: 1.21-10.16, $p=0.012$), preeclampsia (RR: 2.11, 95%CI: 1.02-4.37, $p=0.019$), premature rupture of membranes (RR: 2.57, 95%CI: 1.14-5.80, $p=0.016$) and fetal distress (RR: 2.2, 95%CI: 1.12-4.33, $p=0.017$). Finally, both inadequate PNC and SARS-CoV-2 infection were included in the logistic regression model, turning out to be independent risk factors for the development of obstetric complications (RRa: 2,223, 95% CI: 1,108-4,461 and RRa: 1,589, 95%CI: 1,190-2,398, respectively).

Conclusions: The development of obstetric complications is associated with SARS-Cov-2 infection in pregnant women during the second half of pregnancy.

Keywords: SARS-Cov-2 infection, obstetric complications.

I. Introducción

En la actualidad la COVID-19, cuyo agente infeccioso es el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), considerada como una pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de morbilidad variable, se considera a las gestantes y su producto como población vulnerable, dentro de los diversos grupos poblacionales que se encuentran amenazados.

Según un reporte de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) de marzo de 2022 la afectación de gestantes sobrepasó los más de 350.000 casos en la región desde el inicio de la pandemia y los fallecimientos por COVID-19 sumaron alrededor de 3.000. Un estudio publicado por la misma institución sobre mortalidad materna en varios países de la región mostró que de las aproximadamente 500 gestantes que fallecieron entre marzo de 2020 y noviembre de 2021, en promedio el 90% presentaba sintomatología que representaba un riesgo para su vida cuando ingresaron en el hospital(1).

La COVID-19 ha generado una importante sobrecarga en los sistemas sanitarios del mundo, y en los cuales el personal asistencial estaba limitado a detener el avance del virus y sus potenciales estragos en la población, debido a ello, grupos del primer nivel de atención como las gestantes, su atención y monitoreo prenatal quedaron relegados(2).

En ese sentido las gestantes peruanas se han convertido en una población vulnerable, y esto se refleja en informes del Ministerio de Salud (MINSA) que revela cifras que determinaron un alza en el número de muertes maternas a partir del 2020 a 439 decesos, aumentando en un 42% en relación al año previo, considerándose, un retroceso grave para el país de aproximadamente 10 años (3). Con respecto a lo anterior, los principales cambios que se produjeron en las causas de mortalidad materna (MM) fue el aumento sostenido y progresivo de las causas indirectas en hasta 9 % comparado con el promedio de los últimos cinco años, y estas a su vez representaron aproximadamente el 60% del total de MM durante el primer semestre del año 2021, dejando de lado a las causas directas que, hasta antes de la pandemia se sobreponían y predominaban en los distintos territorios a nivel nacional.(3)

El embarazo es un estado fisiológico que transcurre entre la concepción, el desarrollo fetal hasta el momento del parto, desde el punto de vista inmunológico se define como un estado proinflamatorio y antiinflamatorio dependiendo de la edad gestacional. La inmunología de la gestación es un sistema único y altamente controlado, que permite la supervivencia del injerto fetal semialogénico, al mismo tiempo que protege a la gestante. Existen cambios y adaptaciones inmunológicas en el embarazo, que están bien establecidos para facilitar la tolerancia materno-fetal. Esto promueve el concepto de que el sistema inmunitario no se suprime, sino que se modula para facilitar el embarazo y explicar la respuesta diferencial frente a varios patógenos en el mismo. (4,5)

El embrión y el feto en desarrollo parecen contradecir el paradigma de la respuesta inmune al demostrar el concepto de que un feto es un semi-aloinjerto y no es rechazado por el sistema inmunitario materno, ya que durante este proceso existe un fenómeno denominado inmunodistrofismo que determinaría la tolerancia materno-fetal. (6,7)

Durante el embarazo normal, la decidua contiene un alto número de células inmunitarias como macrófagos (20-25%), linfocitos citolíticos naturales (NK) (75%) y Linfocitos T reguladores (Treg) (5-10%) (8). Durante el primer trimestre existe una acumulación marcada de NK, células dendríticas y macrófagos alrededor de las células trofoblásticas invasoras (9,10), se ha demostrado que las NK uterinas (uNK) tienen un rol integral en la invasión trofoblástica y remodelación vascular materna, mediante la producción de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), interleucina-8 (IL-8) y proteína 10 inducible por el interferón (IFN), mediando la angiogénesis y controlando la quimioatracción del trofoblasto hacia las arterias espirales (11). Este concepto ayudaría a guiar la idea de que las células inmunitarias en el sitio de la implantación no están asociadas a la clásica respuesta de rechazo al cuerpo extraño, por el contrario, facilita y protege el embarazo. (6,12)

Otro hecho demostrado es la neutralidad inmunitaria que poseen las células trofoblásticas por la nula expresión del antígeno leucocitario humano (HLA) I y II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), por otro lado las células extravellosas del citotrofoblasto expresan HLA específicos (HLA-Ib tipo G) que interactúan de forma conjunta con los uNK para sinergizar la invasión

trofoblástica y después limitarla lo que muchos autores denominan “privilegio inmunitario” o inmunovigilancia decidua (13,14).

Otro mecanismo que juega un rol importante en la continuación de un embarazo saludable es el cambio o desviación desde un perfil de citoquinas de linfocitos T helper tipo 1 (Th1) a uno de linfocitos T helper tipo 2 (Th2) (15), esto se lograría mediante la acumulación de células Th2 en la decidua y que las células dendríticas uterinas pueden hacer que las células T vírgenes se conviertan en células Th2 y regular a la baja las células Th1 (16). Esta respuesta inmunitaria Th1 controlada está diseñada para evitar la sobreestimulación durante el embarazo. El incremento de citoquinas Th2 como la IL-4, IL-10 y el factor estimulante de colonias de monocitos en la interfaz materno-fetal y sangre periférica se asociaron a una gestación exitosa (15,17).

Las células Treg son una subpoblación de células T responsables del mantenimiento de la autotolerancia inmunológica (18,19) por la supresión de los linfocitos autorreactivos mediante la producción de factor de crecimiento tumoral tipo beta (TGF- β) e IL-10 (20). Los estudios han demostrado que hay un aumento en sangre de Treg durante el embarazo (15), esto demuestra la importancia que tienen estas células en la implantación embrionaria y en el mantenimiento de la inmunotolerancia materna frente a antígenos semiallogénicos fetales (21).

Por otro lado, en la infección por SARS-CoV-2, el cual ingresa a los seres humanos a través del tropismo por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que se expresa principalmente en el epitelio de los alveolos, pero también se ha observado que se encuentra presente en células de la unidad materno-fetal, tejidos embrionarios y fetales (16). Brevemente, la proteína espiga del virus se une al receptor ACE2, lo que lleva a una regulación a la baja de estos receptores con una producción excesiva del vasoconstrictor angiotensina II (Ang II) y la reducción del vasodilatador angiotensina-(I–VII) [Ang-(I–VII)]. El aumento de Ang II interactúa con el receptor de angiotensina-1 (AT1R) y activa la vía del factor nuclear kappa B. En consecuencia, se aumentaría la síntesis de IL-6, TNF- α e IL-1 β y la permeabilidad vascular pulmonar. Al mismo tiempo, la baja concentración de Ang-(I–VII) contribuye a la pérdida del efecto modulador a través del receptor Mas (MasR) que atenúa la respuesta proinflamatoria (16–18). Además, también se ha demostrado que las

citoquinas inflamatorias, las quimiocinas, como la IL-2, IL-6, IL-7, el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP) 1- α , TNF- α , se encuentran importantemente elevados no solo en pacientes con formas graves de COVID-19. (19,20)

Se sabe que la infección por SARS-CoV-2 induce también una disminución en los niveles de células T CD4+ y CD8+ y NK. A pesar de la disminución de las células T, la respuesta inmunitaria de la COVID-19 se caracteriza por una mayor respuesta de los Th17, con una reducción simultánea de las proporciones de células Treg/Th17. Los estudios han sugerido que la liberación descontrolada de citoquinas proinflamatorias en los casos graves de la infección se debe a la respuesta exagerada de los Th17 (21,22), desencadenando los mecanismos inmunológicos, del llamado, síndrome de la tormenta de citoquinas (CSS) en COVID-19 que no se han comprendido completamente, sin embargo actualmente se conoce que este fenómeno no solo se evidencia en las formas graves si no que habría un patrón proinflamatorio idéntico pero de menor magnitud en los casos leves y moderados de la enfermedad. (22,23)

Como se mencionó anteriormente y contrastando con la respuesta inflamatoria inmune en gestantes con la infección por el SARS-CoV-2, La expresión de ACE2 en el tracto reproductivo femenino y el tejido placentario sugiere que la infección por este virus puede estar asociado al desarrollo de complicaciones en el embarazo e incluso transmitirse verticalmente al feto (24). De hecho, estudios mediante microscopía electrónica y biología molecular han identificado la presencia de SARS-CoV-2 en el estroma veloso y extraveloso de la placenta y en las membranas de madres infectadas (25,26), lo que podría detonar una respuesta inflamatoria in situ por la infección de las células del sincitiotrofoblasto al saber que estas si presentan HLA-I, por lo tanto, los fetos intrauterino en madres con infección por SARS-Cov-2 podrían estar expuestos a un entorno inflamatorio inducido por el tejido placentario o indirectamente por la respuesta inmune materna (25,27). Como ya se explicó otros fenómenos inmunológicos que se han informado en la COVID-19, es el desplazamiento de la inmunidad Th17 que induce un exceso de citoquinas proinflamatorias (21,22), y una reducción importante en la población de células NK, y como sabemos, tanto las respuestas inmunitarias Treg/Th17 equilibradas y la inmunovigilancia decidual que confieren las uNK, son fundamentales para la invasión trofoblástica y la remodelación

vascular materna en el embarazo temprano, ambas necesarias para una gestación saludable (24,25), ya que. Además como se mencionó anteriormente, en el contexto de la infección existe una regulación a la baja de la ACE2, un aumento de la Ag-II y una disminución de la Ag-I-VII, lo que conllevaría a un mal control en la presión arterial y en el balance hidrosalino de la gestante, además de una alteración en la regulación del flujo sanguíneo útero-placentario(26) esto sumado a una alteración en el inmunodistorsión del embarazo se ha asociado a complicaciones obstétricas como preeclampsia, RCIU, RPBF y parto pretérmino.

Por lo tanto, con lo mencionado anteriormente se podría plantear que la infección por SARS-CoV-2 en el contexto del embarazo causaría una alteración en las adaptaciones inmunológicas como parte de la tolerancia de la interfase materno-fetal y se especula que las respuestas inmunitarias proinflamatorias al SARS-CoV-2 por efectores inmunitarios y células trofoblásticas maternas y fetales y una combinación de otros factores asociados como, la edad gestacional y la edad materna, podrían predecir y aumentar el riesgo materno de desarrollar complicaciones obstétricas (28).

Con respecto a las complicaciones obstétricas definidas como cualquier patología obstétrica que aparezca durante la evolución normal de la gestación, parto o puerperio que haya sido motivo de atención por emergencia u hospitalización en las que no se consideran acciones fortuitas o accidentales, y el impacto de la COVID-19 en el desarrollo de las mismas aún es teórico, sin embargo, existen estudios con asociación positiva para el desarrollo de complicaciones obstétricas asociadas a la infección por el SARS-CoV-2, como lo describen Huntley et al., 2020; Smith et al., 2020; Liu et al., 2020; en donde identificaron un mayor riesgo de aborto espontáneo, sufrimiento fetal, muerte fetal, parto pretérmino, RCIU, trastornos hipertensivos del embarazo, ruptura prematura de membranas (28–30), incluso aunque, en una pequeña serie de gestantes con COVID-19 grave, se informó un síndrome similar a la Preeclampsia (PE) (31), particularmente en pacientes con gestación mayor a 20 semanas (32).

Otra investigación, esta vez un meta-análisis, realizado por , siendo así que se identificó una asociación significativa para la preeclampsia con un OR de 1.33

(1.03 a 1.73), (IC al 95%); parto pretérmino con un OR de 1,82 (1.38 a 2.39), (IC al 95%); sufrimiento fetal con un OR de 1.50 (0.64 a 3.53), (IC al 95%); óbito fetal con un OR de 2.11 (1.14 a 3.90), (IC al 95%); y diabetes gestacional con un OR de 1.03 (0.76 a 1.39), (IC al 95%). (33)

Brandt J, et al (Reino Unido, 2020); valoraron complicaciones obstétricas por infección por SARS-CoV2 en un estudio de cohortes de gestantes, observando que la frecuencia de prematuridad en el grupo de gestantes con SARS-CoV-2 fue de 57% mientras que la frecuencia de prematuridad en el grupo sin antecedente de infección materna por SARS-CoV2 fue de 8% ($p < 0.05$)(34).

Timircan M. et al valoraron resultados obstétricos por infección por SARS-CoV2, en un estudio de cohorte prospectivo en 938 gestantes, 101 en el grupo expuesto a la infección por SARS-CoV-2 observando un mayor riesgo (aRR: 1.61 IC95%: 1,19–2,04) para parto prematuro, en gestantes con infección.(35)

Metz T, et al; evaluaron la influencia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en 1.219 pacientes gestantes, observando que la infección por SARS-CoV-2 se asoció con un mayor riesgo de cesárea (59,6 % frente a 34,0 %, riesgo relativo ajustado [aRR] 1,57, IC 95% 1,30-1,90), trastornos hipertensivos de embarazo (40,4 % frente a 18,8 %, aRR 1,61, IC 95 % 1,18–2,20) respecto a gestantes sin infección(36).

Con todo lo mencionado se pone en evidencia la necesidad de establecer una relación de asociación entre la infección por SARS-CoV-2 y las potenciales complicaciones obstétricas, ya que actualmente la información regional y local es escasa o solo se limita a estudios descriptivos sobre las características epidemiológicas, el perfil de la gestante infectada o la prevalencia de algunas complicaciones en este grupo de riesgo. además, es valioso mencionar que, si bien es cierto al día de hoy la incidencia de nuevos casos de COVID-19 han disminuido notablemente como consecuencia de la vacunación, aún continúan presentándose, e incluso nos encontraríamos en una cuarta ola de contagios y como se sabe aún se sigue considerando a las gestantes como una importante población vulnerable. En este marco es válido admitir que las gestantes son más susceptibles de tener mayor riesgo de desarrollo de complicaciones obstétricas en el contexto de una infección por SARS-CoV-2, esto se demostrará si al comparar el evento de estudio, este, sea más frecuente en el grupo de gestantes con la infección por SARS-Cov-2 que en el grupo sin exposición, pretendiendo

aportar desde nuestra posición con información que ayude a dilucidar puntos que aún no se conocen acerca de la asociación de la COVID-19 y el desarrollo de complicaciones obstétricas, para poder hacer un abordaje distinto y un seguimiento minucioso, anticipando y tratando las mismas.

1.1. Planteamiento del problema: ¿Existe asociación entre el desarrollo de complicaciones obstétricas y la infección por SARS-CoV-2?

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo General

Determinar la asociación entre el desarrollo de complicaciones obstétricas y la infección por SARS-CoV-2.

1.2.2. Objetivos Específicos

- Determinar la proporción de complicaciones obstétricas en las gestantes con y sin infección por SARS-CoV-2.
- Determinar si la infección por SARS-CoV-2 es un factor de riesgo para el desarrollo de las patologías obstétricas en estudio.
- Determinar los factores de riesgo independientes para el desarrollo de complicaciones obstétricas mediante análisis multivariado.

1.3. Hipótesis

1.3.1. Hipótesis Nula (H0)

No existe asociación entre el desarrollo de complicaciones obstétricas y la infección por SARS-CoV-2.

1.3.2. Hipótesis alterna (H1)

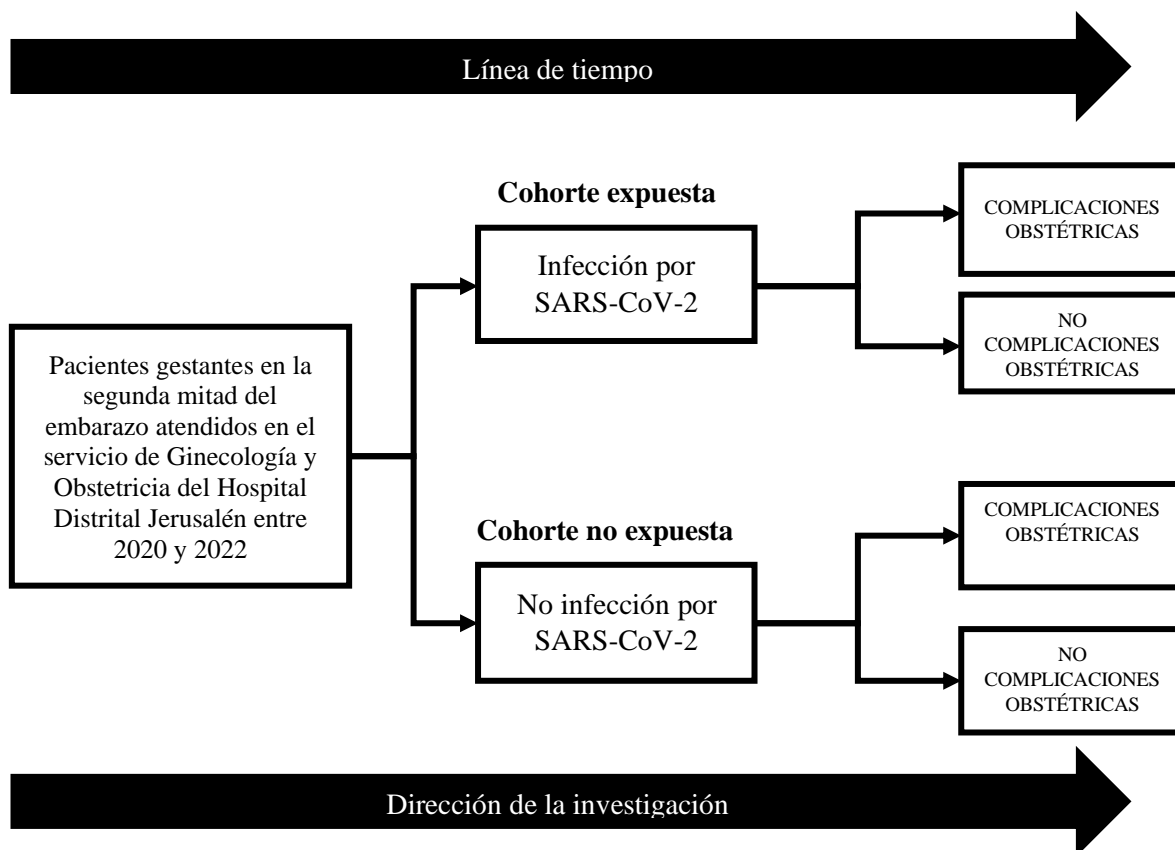
Existe asociación entre el desarrollo de complicaciones obstétricas y la infección por SARS-CoV-2.

II. METODOLOGÍA

2.1. Diseño de estudio

Diseño del estudio: observacional de cohortes retrospectivas.

ESQUEMA



2.2. Población

Población diana o universo: Pacientes gestantes en la segunda mitad del embarazo atendidas en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Distrital Jerusalén.

Población en estudio: Pacientes gestantes en la segunda mitad del embarazo atendidas en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Distrital Jerusalén entre marzo de 2020 y agosto de 2022.

Población accesible: Pacientes gestantes en la segunda mitad del embarazo atendidas en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Distrital Jerusalén entre marzo de 2020 y agosto de 2022, que están debidamente seleccionadas de acuerdo a los criterios de inclusión expuestos.

2.3. Criterios de selección

2.3.1. Criterios de inclusión (cohorte expuesta)

- Gestantes con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 mediante PCR-RT o prueba antigénica positiva a partir de las 20 semanas.

2.3.4. Criterios de inclusión (cohorte no expuesta)

- Gestantes sin diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 durante la segunda mitad del embarazo.

2.3.5. Criterios de exclusión

- Pacientes gestantes en la segunda mitad del embarazo que presenten complicaciones obstétricas que precedan al diagnóstico de infección por SARS-CoV-2.
- Pacientes gestantes que hayan tenido diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en la primera mitad del embarazo.
- Pacientes con antecedentes de Trastornos hipertensivos del embarazo, parto pretérmino y ruptura prematura de membranas en la gesta anterior.
- Historias clínicas que no consignen todos los datos pertinentes.

2.4. Muestra y muestreo

2.4.1. Unidad de análisis

Pacientes gestantes en la segunda mitad del embarazo atendidas en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Distrital Jerusalén entre marzo de 2020 y agosto de 2022.

2.4.2. Unidad de muestreo

La historia clínica de las pacientes gestantes en la segunda mitad del embarazo atendidas en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Distrital Jerusalén entre marzo de 2020 y agosto de 2022.

2.4.3. Tamaño muestral

Utilizando datos de un estudio previo, en donde el riesgo en expuestos y no expuestos fue de 19.2% y 4.6%(33), respectivamente, se ingresaron dichos datos en el programa Epidat 4.2, para el cálculo del tamaño muestral en estudios de cohorte, como se muestra a continuación:

Cálculo con uso de Epidat 4.2:

Datos:

Riesgo en expuestos:	19,200%
Riesgo en no expuestos:	4,650%
Riesgo relativo a detectar:	4,129
Razón no expuestos/expuestos:	1,00
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Expuestos	No expuestos	Total
80,0	77	77	154

Ilustración 1 Cálculo muestral para estudio de cohortes.

Añadiendo una potencia del 80%, razón de no expuestos/expuestos de 1, y un nivel de confianza del 95%, se obtiene un total de 154 pacientes, que serán divididos de la siguiente manera:

Cohorte 1: (Infección por SARS-CoV-2) = 77 pacientes.

Cohorte 2: (No Infección por SARS-CoV-2) = 77 pacientes.

Tamaño de muestra

Se realizó la revisión de un total de 450 historias clínicas que cumplieron con los criterios de inclusión, para un tamaño de muestra de 154 gestantes del Hospital Distrital Jerusalén, atendidas en el servicio de ginecología y obstetricia. Éstas fueron divididas en 2 grupos, la cohorte 1 de historias clínicas de gestantes expuestas a la infección por SARS-CoV-2 y la cohorte 2 sin exposición, siendo 167 y 283 historias para cada grupo correspondientemente. Luego se realizó un muestreo probabilístico de tipo aleatorización simple para la selección definitiva de cada individuo

Marco Muestral

Todas las historias clínicas de las pacientes gestantes en la segunda mitad del embarazo atendidas en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Distrital Jerusalén entre marzo de 2020 y agosto de 2022, que cumplan con los criterios de selección.

2.5. Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO Y ESCALA	REGISTRO
VARIABLE INDEPENDIENTE			
Infección por SARS-CoV-2	- Infección confirmada mediante prueba molecular (RT-PCR) para la detección de SARS-Cov-2. - Infección detectada mediante prueba de detección de antígenos para SARS-CoV-2.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
VARIABLES DEPENDIENTES			
COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS	Cualquier diagnóstico de patología obstétrica que aparezca durante la evolución normal de la gestación, parto o puerperio que haya sido motivo de atención por emergencia u hospitalización en las que no se consideran acciones fortuitas o accidentales, consignado en la historia clínica.	Cualitativa Nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
Amenaza de parto pretérmino	Diagnóstico de amenaza de parto pretérmino consignado en la historia clínica.	Cualitativa Nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
Parto pretérmino	Diagnóstico de parto pretérmino consignado en la historia clínica.	Cualitativa Nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
Preeclampsia	Diagnóstico de parto pretérmino consignado en la historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
Ruptura prematura de membranas (RPM)	Diagnóstico de RPM consignado en la historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
Hemorragia posparto (HPP)	Diagnóstico de HPP consignado en la historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)	Diagnóstico de RCIU consignado en la historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
Óbito fetal	Diagnóstico de óbito fetal consignado en la historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
Riesgo de pérdida de bienestar fetal (RPBF)	Diagnóstico de RPBF consignado en la historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
VARIABLES INTERVINIENTES			
Edad de la gestante	Tiempo de vida de una persona desde su nacimiento, registrada en la historia clínica.	Cuantitativa de razón	AÑOS
Gestaciones previas	Número de embarazos anteriores a la gesta actual consignado como antecedente en la historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • PRIMIGESTA • MULTIGESTA
Control prenatal	Numero de atenciones prenatales (APN) durante la evolución de su embarazo; ADECUADO (≥ 4 APN) INADECUADO (< 4 APN).	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • ADECUADO • INADECUADO
Esquema de vacunación COVID-19	Vacunación contra la COVID-19 con esquema completo (02 dosis) consignado en la historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • COMPLETO • INCOMPLETO

2.6. Procedimientos y técnicas

La ejecución del proyecto se realizó de la siguiente manera:

1. El proyecto de investigación fue aprobado por el comité de investigación y el comité de ética de la Universidad Privada Antenor Orrego antes de iniciar con la recolección de datos.
2. Se contó con la aprobación del área de capacitación y Docencia del Hospital Distrital Jerusalén para el acceso al área de estadística y archivos (ANEXO 3).
3. Se recogió la lista completa de las historias clínicas de las gestantes separando a las pacientes que se encontraban en la segunda mitad del embarazo (20 semanas).
4. Se verificó que los resultados de las pruebas para la detección de la infección por SARS-CoV-2 estén consignados en la historia clínica.
5. Se determinó los grupos de exposición, para ello se procedió a identificar a las gestantes en la segunda mitad del embarazo que presentaron la exposición en cualquier momento de ese intervalo.
6. Una vez seleccionadas las pacientes ambos grupos, se realizó el seguimiento retrospectivo de la evolución de su gestación, desde la segunda mitad del embarazo hasta su término, a fin de registrar el desarrollo o no de los desenlaces adversos consignados como complicaciones obstétricas tanto en las expuestas como no en las no expuestas.
7. En todos se contempló las variables edad, número de gestas previas y estado de vacunación contra la COVID-19.

8. Ulteriormente se llenó la ficha de recolección de datos, asignándole un número código, para mantener la estricta reserva de la confidencialidad de los datos (ANEXO 01).
9. La información recogida, se organizó apropiadamente creando una base de datos en una hoja de cálculo de Excel.
10. Posteriormente obtenidas las pacientes para ambos grupos, cumpliendo los criterios de selección, se procedió a realizar el muestreo probabilístico de tipo aleatorización simple para finalmente conformar a nuestras cohortes
11. Posteriormente se realizó el análisis de los datos con el programa estadístico SPSS v.27, para concluir con su interpretación.

2.7. Procesamiento y análisis de datos

Para el procesamiento y análisis descriptivo e inferencial de los datos se utilizará el paquete estadístico IBM SPSS V27.0 previa elaboración de la base de datos en el programa Excel de Microsoft.

- **Estadística descriptiva:** Las variables cualitativas se usó el cálculo de frecuencias y porcentajes y serán presentadas en tablas simples y cruzadas. Las variables cuantitativas se usarán medias, según cumplimiento de la normalidad.
- **Estadística analítica:** Para la comparación de dos variables categóricas se usó la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. Se aceptó la hipótesis alterna si el valor de p obtenido era menor de 0.05 ($p < 0.05$). La comparación de las medias de las variables cuantitativas se realizó mediante T de student, e igualmente se consideró significativo cuando $p < 0.05$. Finalmente, el análisis multivariado se realizó incluyendo a los factores significativos en el análisis bivariado y fueron analizados por regresión logística

Estadígrafo:

Al tratarse de un estudio de cohortes histórica se calculó el riesgo relativo (RR) como medida de asociación estadística, con un intervalo de confianza al 95%, la cual indica la probabilidad de desarrollar la enfermedad, es decir, la incidencia de los expuestos sobre los no expuestos. Aceptando que un valor de $RR > 1$ considera que la proporción entre los individuos que presenten el evento de estudio es mayor entre los expuestos que entre los no expuestos, sugiriendo que la infección por SARS-CoV-2 es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones obstétricas, un valor de $RR < 1$ en cambio considera que la proporción de individuos que presenten el evento de estudio es menor entre los expuestos, que entre los no expuestos, en contraste sugeriría que la infección por SARS-CoV-2 es protectora para el desarrollo de complicaciones obstétricas.

	COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS	NO COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS	TOTAL
INFECCION POR SARS- COV-2	A	B	A + B
NO INFECCION POR SARS-COV-2	C	D	C + D
TOTAL	A + C	B + D	A+B+C+D

- Incidencia de expuestos: $A/A+B$
- Incidencia de no expuestos: $C/C+D$
- $RR = (A/A+B) / (C/C+D)$

2.8. Consideraciones éticas

Dada la naturaleza de la investigación, al no realizar una intervención sobre las variables, no se requirió consentimiento informado, por lo tanto, el estudio fue desarrollado siguiendo los principios de la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15, 22 y 23) y también se tuvo en cuenta la declaración de bioética y DDHH de la UNESCO. Además, se tomó como referencia las pautas éticas internacionales para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos de la Organización Mundial de la Salud (CIOMS) y la ley peruana N°29733 donde indican que se debe salvaguardar la confidencialidad y anonimato de las historias clínicas revisadas, como también se adecuará a la ley general de salud peruana N°29414 la cual enfatiza en la veracidad de los

resultados obtenidos y que deben ser utilizados únicamente para fines de investigación.

III. RESULTADOS

La tabla 1 resume el análisis de las características generales. La edad materna fue similar entre ambos grupos (24.9 y 25.9 años promedio, $p=0.278$). El 44.2% y 50.6% de gestantes con y sin infección eran primigestas, no exhibiendo asociación significativa ($p=0.420$). En cuanto al control prenatal, hubo un 23.4% de CPN inadecuado en el grupo de expuestos, superior al 9.1% de CPN inadecuado en los no expuestos ($p=0.016$). El esquema de vacunación incompleta predominó en el grupo de expuestos (66.2% y 35.1%, $p<0.001$).

En cuanto al análisis del riesgo, se demostró que el infectarse por SARS-CoV-2 incrementa en 1.63 veces la ocurrencia de complicaciones obstétricas (IC95%: 1.18-2.26, $p=0.002$). Además, se realizó el cálculo del riesgo relativo (RR) para cada patología por individual encontrando que, en la amenaza de parto pretérmino (APP), el 62.5% estaba expuesto y el 37.5% no estaba expuesto ($p=0.468$), no resultando significativa su asociación. En el grupo de parto pretérmino (PP), el 77.8% tuvo infección por SARS-CoV-2, superior al 22.2% de gestantes que no se infectaron (RR: 3.5, IC95%: 1.21-10.16, $p=0.012$). Con respecto a la preeclampsia, la infección por SARS-CoV-2 resultó ser un factor de riesgo, ya que se presentó en el 67.9% de las preeclámpticas versus el 46% de las no preeclámpticas (RR: 2.11, IC95%: 1.02-4.37, $p=0.019$). En el grupo con y sin RPM, el 72% y 45.7% de gestantes, tuvo infección por SARS-CoV-2, respectivamente, siendo éste un factor de riesgo (RR: 2.57, IC95%: 1.14-5.80, $p=0.016$). La hemorragia posparto se produjo en 9 pacientes, de las cuales 4 presentaron infección, no resultando significativo en el análisis de riesgo para esta patología ($p=0.731$). En cuanto al RCIU, 72.7% tuvieron COVID-19 y en el grupo sin RCIU, el 50.3% estaba infectado ($p=0.118$). Finalmente, el SARS-CoV-2, fue un factor de riesgo de RPBF (RR:2.2, IC95%: 1.12-4.33, $p=0.017$), presentándose en el 68.8% del grupo con RPBF (tabla 2).

Posteriormente se realizó el análisis multivariado, mostrado en la tabla 3, donde el inadecuado control prenatal (RRa: 2.223, IC95%: 1.108-4.461), y la infección por SARS-CoV-2 (RRa: 1.589, IC95%: 1.190-2.398), son factores de riesgo independientes para complicaciones obstétricas.

Tabla 1. Evaluación de las variables intervinientes según la exposición a Infección por SARS-CoV-2.

		Infección por SARS-CoV-2		Valor p
		Si	No	
		77 (%)	77 (%)	
Edad	materna			0.278*
(años)		24.9 ± 6.6	25.9 ± 5.5	
Adolescente		23 (29.9%)	12 (15.6%)	
Adulta		46 (59.7%)	62 (80.5%)	0.170**
Añosa		8 (10.4%)	3 (3.9%)	
Gestaciones previas				
Primigesta		34 (44.2%)	39 (50.6%)	0.420
Multigesta		43 (55.8%)	38 (49.4%)	
Control prenatal				
No adecuado		18 (23.4%)	7 (9.1%)	0.016
Adecuado		59 (76.6%)	70 (90.9%)	
Vacunación contra COVID-19				
Incompleta		51 (66.2%)	27 (35.1%)	<0.001
Completa		26 (33.8%)	50 (64.9%)	

La edad materna se expresa en promedio ± desviación estándar.

*T de student para muestras independientes.

**Test de criterios de independencia de chi-cuadrado.

Fuente: Datos recolectados de historias clínicas de gestantes del Hospital Distrital Jerusalén, marzo 2020 y agosto 2022.

Tabla 2. Análisis del riesgo de la infección por SARS-CoV-2 en la ocurrencia de complicaciones obstétricas.

	Infección por SARS-CoV-2		RR (IC95%)	Valor p
	Si 77 (%)	No 77 (%)		
Complicaciones obstétricas				
Si	49 (62%)	30 (38%)	1.63 (1.18-2.26)	0.002
No	28 (37.3%)	47 (62.7%)		
Amenaza de parto pretérmino				
Si	5 (62.5%)	3 (37.5%)	1.67 (0.41-6.73)	0.468
No	72 (49.3%)	74 (50.7%)		
Parto pretérmino				
Si	14 (77.8%)	4 (22.2%)	3.50 (1.21-10.16)	0.012
No	63 (46.3%)	73 (53.7%)		
Preeclampsia				
Si	19 (67.9%)	9 (32.1%)	2.11 (1.02-4.37)	0.019
No	58 (46%)	68 (54%)		
Diabetes gestacional				
Si	2 (22.2%)	7 (77.8%)	0.28 (0.06-1.33)	0.086
No	75 (51.7%)	70 (48.3%)		
Ruptura prematura de membranas				
Si	18 (72%)	7 (28%)	2.57 (1.14-5.80)	0.016
No	59 (45.7%)	70 (54.3%)		
Hemorragia postparto				
Si	4 (44.4%)	5 (55.6%)	0.80 (0.22-2.87)	0.731
No	73 (50.3%)	72 (49.7%)		
RCIU				
Si	8 (72.7%)	3 (27.3%)	2.67 (0.74-9.68)	0.118
No	69 (48.3%)	74 (51.7%)		
RPBF				
Si	22 (68.8%)	10 (31.3%)	2.20 (1.12-4.33)	0.017
No	55 (45.1%)	67 (54.9%)		

Tabla de análisis de riesgo presentada según modelo de Kleinbaum; Breslow/Day.

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino, **RPBF:** Riesgo de pérdida de bienestar fetal.

Fuente: Datos recolectados de historias clínicas de gestantes del Hospital Distrital Jerusalén, marzo 2020 y agosto 2022.

Tabla 3. Análisis multivariado de los factores de riesgo de complicaciones obstétricas.

	Wald	RRa	IC95%	Valor p
Control prenatal inadecuado	5.050	2.223	1.108 – 4.461	0.025
Vacunación COVID-19 incompleta	3.591	0.738	0.54 – 1.010	0.058
Infección por SARS-Cov-2	3.591	1.589	1.190 – 2.398	0.003

RRa (riesgo relativo ajustado): obtenido por regresión logística construido con las variables: Control prenatal (inadecuado), vacuna Covid-19 (incompleta) e infección por Sars-Cov-2 (Si).

Fuente: Datos recolectados de historias clínicas de gestantes del Hospital Distrital Jerusalén, marzo 2020 y agosto 2022.

IV. DISCUSION

En el contexto de la pandemia por COVID-19 el conocimiento sobre los efectos de la infección por el SARS-CoV-2 en el embarazo era limitado, la información preliminar sugería que el embarazo no aumentaba el riesgo de adquirir la infección, ni empeoraba el curso clínico de la enfermedad, en comparación con las personas no embarazadas; sin embargo, informes posteriores consideraron a las gestantes como un grupo poblacional de riesgo, esto se justificaría de manera general en la asociación de la infección con tasas más altas de complicaciones obstétricas. El presente estudio buscó establecer una relación de asociación y una estimación del riesgo que confiere la infección por SARS-CoV-2 en el desarrollo de complicaciones obstétricas producidas en la segunda mitad del embarazo.

El promedio de edad encontrado en las gestantes con infección por SARS-CoV-2 no difirió de manera significativa de quienes no tuvieron la infección (24.9 versus 25.9 años, $p=0.278$), al subdividir en grupos etarios tampoco se encontró diferencia significativa, se identificó que la mayoría de gestantes se encontraba en una edad adulta 59.7% de las pacientes expuestas y el 80.5% de las no expuestas, seguido de las adolescentes con un 29.9% y 15.6% y por ultimo las gestantes añosas con un 10.4% y 3.9% para cada grupo respectivamente, este resultado determinó que esta covariable no sea incluida en el análisis multivariado para el análisis de riesgo de las complicaciones, ya que es sabido que las edades extremas serían factores de riesgo independientes para las mismas(37). Epelboin S.et al, en cambio reportó que en el grupo de COVID-19, las mujeres eran significativamente mayores (31.1 versus 30.5 años, respectivamente, $p= 0,001$).

El 44.2% y 50.6% de gestantes con y sin infección eran primigestas, no exhibiendo asociación significativa ($p=0.420$), contrario a lo encontrado por Vásquez et al, que reporta a la primigravidez como un factor asociado a la infección por SARS-CoV-2 (OR:1.9; IC95%: 1.2-2.9), por

otro lado, Epelboin S. et al en un estudio de cohorte retrospectivo reportó que en el grupo de gestantes infectadas era menos frecuente la primigravidez (39.1% versus 42.8%, $p < 0.03$)

En cuanto al control prenatal, hubo un 23.4% de CPN inadecuados (<4 CPN) en el grupo de expuestos, superior al 9.1% de CPN inadecuados en los no expuestos ($p = 0.016$), resultando significativo y siendo considerado en el análisis multivariado como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones obstétricas (RRa: 2.223, IC95%: 1.108-4.461), Barja J. registró una frecuencia similar ya que un 28.5% de gestantes con COVID-19 tenía un CPN inadecuado. (38) Además, nuestros resultados son reforzados por Sánchez et al, el cual reporta que el 25.6% de las gestantes que presentaron desenlaces obstétricos adversos tenían un CPN inadecuado versus el 0.8% de las gestantes sin complicaciones ($p < 0.001$) (39); así mismo, Rios L. et al, determinó que las mujeres con menos de 6 CPN tenían un riesgo de 2.84 veces más de desarrollar complicaciones obstétricas y perinatales (OR: 2.484, IC95%: 1.147–5.380, $p = 0,020$)(40) . El CPN al ser una de las estrategias internacionales establecidas para reducir la mortalidad materno-perinatal, permite poner en alerta o detectar potenciales alteraciones en el embarazo que interferirían con su curso natural de ahí que en nuestro estudio un CPN inadecuado sea un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones obstétricas.

Por otro lado, el esquema de vacunación incompleto predominó en el grupo de expuestos sobre las que no tuvieron infección, resultando significativo en el análisis bivariado (66.2% versus 35.1%, $p < 0.001$). Bookstein P. et al, refiere en su estudio que la vacunación es eficaz para generar una respuesta inmune humoral en mujeres embarazadas(41), sin embargo, a pesar de la eficacia teórica que posee un esquema de vacunación completo para reducir en hasta un 80% el riesgo de infectarse, en nuestro estudio se evidenció que de todas las gestantes un 33.8% presentó la infección a pesar de tener las 2 dosis de la vacuna. Con respecto a la asociación entre un esquema de vacunación incompleto y el desarrollo de complicaciones

obstétricas, al someterse al análisis multivariado, el primero no resultó ser un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones obstétricas a pesar del mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 y de enfermedad grave que existe en este grupo, nuestros resultados difieren con un estudio de Blakeway H. et al, donde hace referencia a que la mayoría de las mujeres embarazadas hospitalizadas con COVID-19 grave y que terminaban en algún desenlace obstétrico adverso no estaban vacunadas(42), sin embargo Rottenstreich M. et al, refuerza nuestro hallazgo al demostrar que el estado vacunación contra la COVID-19 no se asoció con peores resultados obstétricos (aOR 0.8, IC95%: 0.61–1.03; $p>0.05$). (43)

En cuanto al análisis del riesgo, el 62% de gestantes que presentó al menos una complicación tuvo infección por SARS-CoV-2 superior al 37.3% de las gestantes expuestas con mejores resultados obstétricos, encontrando una asociación significativa y demostrando que el infectarse por SARS-CoV-2 incrementa en 1.63 veces la ocurrencia de complicaciones obstétricas (RR: 1.63, IC95%: 1.18-2.26, $p=0.002$), además el análisis multivariado mostró que la infección por SARS-CoV-2 resultó ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones obstétricas para gestantes en la segunda mitad del embarazo (RRa: 1.589, IC95%: 1.190-2.398).

Inicialmente existió divergencia en cuanto a los resultados de estudios preliminares como el de Hill J. et al, reportando que en comparación a las pacientes embarazadas sin COVID-19, las gestantes con la infección no tenían un mayor riesgo de complicaciones obstétricas(44). En contraposición a ello un estudio realizado por Badr et al, mostró que, mujeres embarazadas infectadas por SARS-CoV-2 tuvieron un aumento en el riesgo de desarrollar complicaciones obstétricas, particularmente en la segunda mitad del embarazo (≥ 20 semanas de gestación)(32). Nuestro hallazgo es comparable con el de Sánchez C. et al, un estudio retrospectivo realizado en nuestro país, que determinó un incremento de 2.58 veces en el riesgo de presentar complicaciones obstétricas cuando una gestante tenía COVID-19 (OR: 2.58, IC95%:

1.24–5.39; $p=0.010$)(39). Brandt et al, también pone de manifiesto que la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo está asociada con un mayor riesgo de resultados obstétricos adversos (ORa: 3.4, CI95%: 1.2-13.4; $p<0.05$). (34)

Con respecto a las patologías obstétricas en estudio, se encontró que del total de gestantes del grupo expuesto que desarrollaron complicaciones el 51% presentó la coexistencia de 2 o más patologías, mientras que en el grupo sin exposición solo el 26.7% presentó este fenómeno. Se realizó además el cálculo del riesgo relativo (RR) para cada patología por individual encontrando que, en la amenaza de parto pretérmino (APP), el 62.5% estaba expuesto y el 37.5% no tuvo infección ($p=0.468$), no resultando significativa su asociación, contrario a lo encontrado por Overtom E, et al, que reportó que existe un mayor riesgo de APP cuando se está infectada por SARS-CoV-2 durante la gestación (OR: 2.37, IC95%: 1.47-3.82, $p<0.001$). (45)

En el grupo de gestantes que tuvieron parto pretérmino (PP), el 77.8% tuvo infección por SARS-CoV-2, superior al 22.2% de gestantes que no se infectaron (RR: 3.5, IC95%: 1.21-10.16, $p=0.012$), este hallazgo es reforzado por Ahlberg et al, donde se encontró que gestantes con la infección tenían 1.23 veces más riesgo de terminar en parto pretérmino (OR: 1.23, IC95%: 0.66-2.31; $p<0.05$)(46) lo anterior es confirmado también por Martínez-Pérez et al y Nayak et al, que determinaron una asociación significativa entre la infección por SARS-CoV-2 y el parto pretérmino (OR: 2.24, IC95%: 1.41-3.55; $p<0.05$ y OR: 3.06, IC95%: 1.99-4.71; $p<0.05$, respectivamente)(47,48). Sin embargo, en un estudio realizado en nuestro país, Vásquez L. et al, no encontró asociación entre las gestantes con y sin infección por SARS-CoV-2 y el parto prematuro ($p>0.05$). (49)

Con respecto a la preeclampsia, la infección por SARS-CoV-2 resultó ser un factor de riesgo, ya que se presentó en el 67.9% de las preeclámpticas versus en el 32.1% que no presentó la exposición (RR: 2.11, IC95%: 1.02-4.37, $p=0.019$), Chilipio C. et al, en una revisión

sistemática reportó una alta prevalencia de preeclamsia en gestantes que presentaron infección por SARS-CoV-2(50), esto sería refutado por Cruz S. et al, donde no encontró diferencia significativa(51). Sin embargo, en estudios más recientes, como el descrito por Epelboin S. et al, se determinó que la COVID-19 es un factor de riesgo independiente para preeclamsia incrementando su ocurrencia en hasta 2 veces más en comparación al grupo sin infección (ORa: 2.0, IC95%: 1.46-2.75; $p < 0.001$)(52). Lo mismo fue reportado por Doss D. et al, en un estudio de cohorte prospectivo que identificó a la infección por SARS-CoV-2 como un factor de riesgo independiente para preeclamsia (ORa: 2.34, IC95%: 0.86-6.62; $p < 0.05$)(53).

En el grupo de gestantes con ruptura prematura de membranas (RPM), el 72%, tuvo infección por SARS-CoV-2 distinto al 28% sin exposición, siendo éste un factor de riesgo (RR: 2.57, IC95%: 1.14-5.80, $p = 0.016$). Esto se condice con el estudio realizado por Sánchez et al, que demostró mayor prevalencia de RPM en el grupo de expuestos(39), además Cruz S. et al, reportó una diferencia significativa en cuanto a la presencia de RPM en ambos grupos (15.5 vs 11.1%, respectivamente, $p < 0.001$).(51)

La hemorragia posparto (HPP) se produjo en 9 pacientes, de las cuales 4 presentaron infección, no resultando significativo en el análisis de riesgo para esta patología ($p = 0.731$), esto difiere de lo encontrado por Epelboin S. et al, donde el riesgo de ocurrencia de HPP es de 1.70 veces mas en el grupo de gestantes infectadas por SARS-CoV-2 (ORa: 1.70, IC95%: 1.36-2.13; $p < 0.001$)(52), pero nuestros resultados son reforzados por Wei S. et al, quienes en una revisión sistemática y metaanálisis reportaron que no existía asociación entre la COVID-19 y el desarrollo de HPP ($p > 0.05$).(33)

En cuanto al RCIU, 72.7% tuvieron COVID-19 versus el 27.3% que no estaba infectado ($p = 0.118$) quizá esto pueda ser explicado por la menor exposición al virus, ya que las gestantes en estudio fueron seleccionadas a partir de la segunda mitad de la gestación. Esto se ve

reforzado por Deepa R. encontrando mayor proporción de esta complicación en gestantes cuya infección fue durante su embarazo temprano(54).

Finalmente, el SARS-CoV-2, fue un factor de riesgo para riesgo de pérdida del bienestar fetal (RPBF) (RR:2.2, IC95%: 1.12-4.33, $p=0.017$), presentándose en el 68.8% del grupo con RPBF. Smith V. et al, encontraron una prevalencia similar del 61.1% de RPBF en las gestantes infectadas(30) Epelboin S. et al coincide con nuestro hallazgo al reportar que la COVID-19 fue un factor de riesgo independiente para RPBF incrementando en 1.4 veces el riesgo de ocurrencia para las gestantes expuestas (ORa: 1.70, IC95%: 1.23-1.43; $p<0.001$). (52)

La explicación entre la asociación de las complicaciones obstétricas y la infección por SARS-CoV-2 aun es teórica y necesitaría más estudios al respecto, sin embargo, es innegable la asociación estadística significativa que estos dos eventos poseen. Diversos autores coinciden en el rol fundamental de la alteración en la relación Treg/Th17 y su potencial implicancia con los resultados en el embarazo(55). Es el desplazamiento de la inmunidad Th17 en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 que induce un exceso de citoquinas proinflamatorias(22), además, las respuestas inmunitarias Treg/Th17 equilibradas se han asociado independientemente a una gestación saludable(27,56). Por otro lado, como se mencionó anteriormente, un fenómeno que ocurre en simultaneo es una regulación a la baja de la ACE2, un aumento de la Ag-II y una disminución de la Ag-(I-VII), lo que conllevaría a un mal control en la presión arterial y en el balance hidrosalino de la gestante, además de una alteración en la regulación del flujo sanguíneo útero-placentario(26), esto sumado a una alteración en el inmunodistorsión del embarazo, una respuesta inflamatoria no regulada y una potencial transmisión vertical(55) se asociaría al desarrollo de complicaciones obstétricas, como las estudiadas en nuestra investigación.

Se deben reconocer algunas limitaciones en el presente estudio, debido a que la recolección de datos es retrospectiva y en un contexto único de pandemia determinaría un sesgo de información ya que las historias clínicas no siempre están diseñadas para la investigación además del riesgo de pérdida de pacientes que pudieron no haber regresado a sus controles. Así mismo, aunque se toma como estándar de oro la PCR-RT para SARS-CoV-2 por su alto rendimiento diagnóstico, se podría inferir también que pudieron haber existido gestantes con un tiempo de evolución de la infección en donde la prueba diese como resultado negativo y que al momento de haber ingresado al servicio se haya tomado como sin infección a la misma. Por otro lado, dado que el resultado de la prueba molecular tiene un tiempo de demora de aproximadamente 24-48 horas, y debido a la escasez de la misma durante los primeros meses de la pandemia en nuestro territorio, se tuvo que descartar a las gestantes con pruebas para detección de antígeno e incluso pruebas rápidas serológicas para SARS-CoV-2 que podrían haber sido interpretadas como falsos positivos o en el peor de los casos como falsos negativos, subdiagnosticando y representando un importante sesgo para nuestra investigación.

V. CONCLUSIONES

- El desarrollo de complicaciones obstétricas está asociado a la infección por SARS-Cov-2 en gestantes durante la segunda mitad del embarazo.
- Existe un 62% de complicaciones obstétricas en el grupo de infectadas por el SARS-CoV-2 y 38% en el grupo sin infección.
- La infección por SARS-CoV-2 es un factor de riesgo para parto pretérmino, preeclamsia, ruptura prematura de membranas y riesgo de pérdida de bienestar fetal.
- El control prenatal inadecuado y la infección por SARS-CoV-2 son factores de riesgo independientes para el desarrollo de complicaciones obstétricas.

VI. RECOMENDACIONES

- Realizar un seguimiento exhaustivo de la gestante con diagnóstico o antecedente de infección por SARS-CoV-2 durante el I, II o III trimestre de gestación ya que, al margen de la presentación de nuestros resultados en la segunda mitad del embarazo, los efectos de la infección durante un embarazo temprano podrían ser igual o más perjudiciales para la madre y el feto.
- Se recomienda ampliar el estudio con un mayor tamaño muestral donde se incluya a gestantes con infección por SARS-CoV-2 durante el I trimestre, además de la inclusión de más variables intervinientes como el tipo de infección, asintomática y sintomática y la gravedad de la misma.
- Realizar un estudio prospectivo sobre los potenciales desenlaces adversos en la descendencia cuyas madres presentaron complicaciones y estuvieron expuestas a la infección.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Un tercio de las embarazadas con COVID-19 no pudo acceder a tiempo a cuidados críticos que salvan vidas [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/2-3-2022-tercio-embarazadas-con-covid-19-no-pudo-acceder-tiempo-cuidados-criticos-que>
2. Pacheco-Romero J. La incógnita del coronavirus – Variantes y vacunas - La gestante y su niño. Rev Peru Ginecol Obstet [Internet]. 24 de marzo de 2021 [citado 23 de junio de 2022];67(1). Disponible en: <http://localhost:82/index.php/RPGO/article/view/2311>
3. Situación epidemiológica de la mortalidad materna en el Perú, SE 13 - 2022. Unidad Técnica de Vigilancia Epidemiológica de ITS, MMN, IAAS – Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades; 2022 abr p. 426-31. (Boletín Epidemiológico del Perú).
4. Rajan TV. The Gell–Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. Trends Immunol. julio de 2003;24(7):376-9.
5. Medawar PB. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. Br J Exp Pathol. febrero de 1948;29(1):58-69.
6. Orefice R. Immunology and the immunological response in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. octubre de 2021;76:3-12.
7. PrabhuDas M, Bonney E, Caron K, Dey S, Erlebacher A, Fazleabas A, et al. Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspectives and challenges. Nat Immunol. abril de 2015;16(4):328-34.
8. Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. Nat Immunol. marzo de 2004;5(3):266-71.
9. Wicherek L, Basta P, Pitynski K, Marianowski P, Kijowski J, Wiatr J, et al. ORIGINAL ARTICLE: The Characterization of the Subpopulation of Suppressive B7H4+ Macrophages and the Subpopulation of CD25+ CD4+ and FOXP3+ Regulatory T-cells in Decidua during the Secretory Cycle Phase, Arias Stella Reaction, and Spontaneous Abortion - A: TREG AND B7H4 MACROPHAGES IN DECIDUA AT THE BEGINNING OF DECIDUALIZATION. Am J Reprod Immunol. 2 de marzo de 2009;61(4):303-12.
10. Shimada S, Nishida R, Takeda M, Iwabuchi K, Kishi R, Onoe K, et al. Natural Killer, Natural Killer T, Helper and Cytotoxic T Cells in the Decidua from Sporadic Miscarriage. Am J Reprod Immunol. septiembre de 2006;56(3):193-200.
11. Ashkar AA, Di Santo JP, Croy BA. Interferon γ Contributes to Initiation of Uterine Vascular Modification, Decidual Integrity, and Uterine Natural Killer Cell Maturation during Normal Murine Pregnancy. J Exp Med. 17 de julio de 2000;192(2):259-70.

12. King A, Loke YW, Chaouat G. NK cells and reproduction. *Immunol Today*. febrero de 1997;18(2):64-6.
13. Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, Avraham I, Greenfield C, Natanson-Yaron S, et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med*. septiembre de 2006;12(9):1065-74.
14. Faulk WP, Temple A. Distribution of β 2 microglobulin and HLA in chorionic villi of human placentae. *Nature*. 26 de agosto de 1976;262(5571):799-802.
15. Mor G, Cardenas I. The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity: IMMUNE SYSTEM IN PREGNANCY. *Am J Reprod Immunol*. 29 de marzo de 2010;63(6):425-33.
16. Sykes L, MacIntyre DA, Yap XJ, Teoh TG, Bennett PR. The Th1:Th2 Dichotomy of Pregnancy and Preterm Labour. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:1-12.
17. Roth I, Corry DB, Locksley RM, Abrams JS, Litton MJ, Fisher SJ. Human placental cytotrophoblasts produce the immunosuppressive cytokine interleukin 10. *J Exp Med*. 1 de agosto de 1996;184(2):539-48.
18. Chen SJ, Liu YL, Sytwu HK. Immunologic Regulation in Pregnancy: From Mechanism to Therapeutic Strategy for Immunomodulation. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:1-10.
19. Elliott CL, Loudon JAZ, Brown N, Slater DM, Bennett PR, Sullivan MHF. IL-1beta and IL-8 in Human Fetal Membranes: Changes with Gestational Age, Labor, and Culture Conditions. *Am J Reprod Immunol*. octubre de 2001;46(4):260-7.
20. Chen T, Darrasse-Jèze G, Bergot AS, Courau T, Churlaud G, Valdivia K, et al. Self-Specific Memory Regulatory T Cells Protect Embryos at Implantation in Mice. *J Immunol*. 1 de septiembre de 2013;191(5):2273-81.
21. Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site: Inflammation and pregnancy. *Ann N Y Acad Sci*. marzo de 2011;1221(1):80-7.
22. Gao Y -M., Xu G, Wang B, Liu B -C. Cytokine storm syndrome in coronavirus disease 2019: A narrative review. *J Intern Med*. febrero de 2021;289(2):147-61.
23. Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M, et al. Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med*. 9 de junio de 2020;7:301.
24. Cavalcante MB, Cavalcante CT de MB, Sarno M, Barini R, Kwak-Kim J. Maternal immune responses and obstetrical outcomes of pregnant women with COVID-19 and possible health risks of offspring. *J Reprod Immunol*. febrero de 2021;143:103250.

25. Algarroba GN, Rekawek P, Vahanian SA, Khullar P, Palaia T, Peltier MR, et al. Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol.* agosto de 2020;223(2):275-8.
26. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod.* 1 de junio de 2020;26(6):367-73.
27. Figueiredo AS, Schumacher A. The T helper type 17/regulatory T cell paradigm in pregnancy. *Immunology.* mayo de 2016;148(1):13-21.
28. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* junio de 2020;222(6):521-31.
29. Huntley BJJ, Huntley ES, Di Mascio D, Chen T, Berghella V, Chauhan SP. Rates of Maternal and Perinatal Mortality and Vertical Transmission in Pregnancies Complicated by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* agosto de 2020;136(2):303-12.
30. Smith V, Seo D, Warty R, Payne O, Salih M, Chin KL, et al. Maternal and neonatal outcomes associated with COVID-19 infection: A systematic review. Ryckman KK, editor. *PLOS ONE.* 4 de junio de 2020;15(6):e0234187.
31. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* octubre de 2020;127(11):1374-80.
32. Badr DA, Mattern J, Carlin A, Cordier AG, Maillart E, El Hachem L, et al. Are clinical outcomes worse for pregnant women at ≥ 20 weeks' gestation infected with coronavirus disease 2019? A multicenter case-control study with propensity score matching. *Am J Obstet Gynecol.* noviembre de 2020;223(5):764-8.
33. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J.* 19 de abril de 2021;193(16):E540-8.
34. Brandt JS, Hill J, Reddy A, Schuster M, Patrick HS, Rosen T, et al. Epidemiology of coronavirus disease 2019 in pregnancy: risk factors and associations with adverse maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* abril de 2021;224(4):389.e1-389.e9.
35. Timircan M, Bratosin F, Vidican I, Suci O, Tirnea L, Avram V, et al. Exploring Pregnancy Outcomes Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Medicina (Mex).* 1 de agosto de 2021;57(8):796.
36. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval G, Saade GR, Grobman WA, et al. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With

- Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* abril de 2021;137(4):571-80.
37. Okumura JA, Maticorena DA, Tejeda JE, Mayta-Tristán P. Embarazo adolescente como factor de riesgo para complicaciones obstétricas y perinatales en un hospital de Lima, Perú. *Rev Bras Saúde Materno Infant.* diciembre de 2014;14(4):383-92.
 38. Barja-Ore J, Valverde-Espinoza N, Campomanes-Pelaez E. Características epidemiológicas y complicaciones obstétricas en gestantes con diagnóstico de COVID-19 en un hospital público. *revmedmilitar* [Internet]. 2021 [citado 22 de febrero de 2023];50(4). Disponible en: <https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/1644>
 39. Sánchez-Calderon L, Alarcón-Gutierrez C. Infección por sars-cov-2 asociado a complicaciones obstétricas del tercer trimestre en gestantes atendidas en el servicio de Gineco Obstetricia del Hospital Regional Docente de Cajamarca, 2020 [Tesis de pregrado]. [Trujillo-Perú]: Universidad Privada Antenor Orrego; 2022.
 40. Rios-Lopez R, Granda Guerra L. Factores de riesgo obstétricos predisponentes en el Hospital Amazónico - Pucallpa y Hospital Minsa II-2 Tarapoto. enero – julio 2015. [Internet] [Tesis de pregrado]. [San Martín-Peru]: Universidad Nacional de San Martín; 2017 [citado 22 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/11458/2446>
 41. Bookstein Peretz S, Regev N, Novick L, Nachshol M, Goffer E, Ben-David A, et al. Short-term outcome of pregnant women vaccinated with BNT162B2 mRNA COVID -19 vaccine. *Ultrasound Obstet Gynecol.* septiembre de 2021;58(3):450-6.
 42. Blakeway H, Amin-Chowdhury Z, Prasad S, Kalafat E, Ismail M, Abdallah FN, et al. Evaluation of immunogenicity and reactogenicity of COVID -19 vaccines in pregnant women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* noviembre de 2022;60(5):673-80.
 43. Rottenstreich M, Sela H, Rotem R, Kadish E, Wiener-Well Y, Grisaru-Granovsky S. Covid-19 vaccination during the third trimester of pregnancy: rate of vaccination and maternal and neonatal outcomes, a multicentre retrospective cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* enero de 2022;129(2):248-55.
 44. Hill J, Patrick HS, Ananth CV, O'Brien D, Sernal S, Horgan R, et al. Obstetrical outcomes and follow-up for patients with asymptomatic COVID-19 at delivery: a multicenter prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM.* noviembre de 2021;3(6):100454.
 45. Overtoom E, Rosman A, Zwart J, Vogelvang T, Schaap T, Akker T, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy during the first wave of COVID-19 in the Netherlands: a prospective nationwide population-based cohort study (NethOSS). *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* enero de 2022;129(1):91-100.

46. Ahlberg M, Neovius M, Saltvedt S, Söderling J, Pettersson K, Brandkvist C, et al. Association of SARS-CoV-2 Test Status and Pregnancy Outcomes. *JAMA*. 3 de noviembre de 2020;324(17):1782.
47. Martínez-Perez O, Vouga M, Cruz Melguizo S, Forcen Acebal L, Panchaud A, Muñoz-Chápuli M, et al. Association Between Mode of Delivery Among Pregnant Women With COVID-19 and Maternal and Neonatal Outcomes in Spain. *JAMA*. 21 de julio de 2020;324(3):296.
48. Nayak AH, Kapote DS, Fonseca M, Chavan N, Mayekar R, Sarmalkar M, et al. Impact of the Coronavirus Infection in Pregnancy: A Preliminary Study of 141 Patients. *J Obstet Gynecol India*. agosto de 2020;70(4):256-61.
49. Vásquez-León F, Serna-Alarcón V. Parto pretérmino asociado a infección por SARS-COV-2 en gestantes del Hospital Santa Rosa de Piura [Internet] [Tesis de pregrado]. [Piura-Perú]: Universidad Privada Antenor Orrego; 2023. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12759/10074>
50. Chilipio-Chiclla M, Campos-Correa K. Manifestaciones clínicas y resultados materno-perinatales del COVID-19 asociado al embarazo: Una revisión sistemática. *Rev Int Salud Materno Fetal*. 3 de julio de 2020;5(2):24-37.
51. Cruz Melguizo S, de la Cruz Conty M, Carmona Payán P, Abascal-Saiz A, Pintando Recarte P, González Rodríguez L, et al. Pregnancy Outcomes and SARS-CoV-2 Infection: The Spanish Obstetric Emergency Group Study. *Viruses*. 7 de mayo de 2021;13(5):853.
52. Epelboin S, Labrosse J, De Mouzon J, Fauque P, Gervoise-Boyer MJ, Levy R, et al. Obstetrical outcomes and maternal morbidities associated with COVID-19 in pregnant women in France: A national retrospective cohort study. Stock SJ, editor. *PLOS Med*. 30 de noviembre de 2021;18(11):e1003857.
53. Doss JD, Odibo AO, Zhang F, Raghuraman N, Carter EB, Dombrowski M, et al. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of hypertensive disorders of pregnancy and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. enero de 2023;228(1):S486-7.
54. Thomas A, Deepa R, Nagesh AK. Perinatal Outcomes of COVID-19 in Pregnancy in a Tertiary Care Center in South India. *J South Asian Fed Obstet Gynaecol*. 31 de enero de 2023;14(6):724-9.
55. Muyayalo KP, Huang D, Zhao S, Xie T, Mor G, Liao A. COVID-19 and Treg/Th17 imbalance: Potential relationship to pregnancy outcomes. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. noviembre de 2020 [citado 25 de junio de 2022];84(5). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aji.13304>
56. Lee SK, Kim JY, Lee M, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Th17 and Regulatory T cells in Women with Recurrent Pregnancy Loss. *Am J Reprod Immunol*. abril de 2012;67(4):311-8.

VIII. ANEXOS

ANEXO 01

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS E INFECCIÓN POR SARS COV-2

PACIENTE N.º:		
EDAD:	AÑOS.	
GESTACIONES:	PRIMIGESTA () MULTIGESTA ()	
EDAD GESTACIONAL:	SEMANAS.	
CPN	ADECUADO () NO ADECUADO ()	
ESQUEMA DE VACUNACIÓN COVID-19	COMPLETO () INCOMPLETO ()	
	SI	NO
INFECCION POR SARS-CoV-2		
COMPLICACIONES OBSTETRICAS	SI	NO
AMENAZA DE PARTO PRETERMINO		
RCIU		
PARTO PRETERMINO		
RIESGO DE PERDIDA DEL BIENESTAR FETAL		
OBITO FETAL		
PREECLAMIA		
RPM		
DIABTES GESTACIONAL		
HEMORRAGIA POSPARTO		

ANEXO 02

SOLICITO:"AUTORIZACIÓN PARA REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS DE GESTANTES ATENDIDAS EN EL SERVICIO DE GINECO-OBSTETRICIA DEL HOSPITAL DISTRITAL JERUSALEN DURANTE EI PERIODO 2020-2022"

Señor:

Dr. Víctor Raúl Vargas Reyes
Director General del Hospital Distrital Jerusalén

Atención:

Oficina/Área Docencia, Investigación y Telemedicina
Oficina/Área Estadística e Informática

De mi mayor consideración:

Yo, Delgado Peláez, Alfredo Junior identificado con DNI: 76318546; bachiller en Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, con el debido respeto; me presento y expongo:

Que, como parte de las actividades programadas para la ejecución de mi Proyecto de Tesis titulado: "**COMPLICACIONES OBSTETRICAS E INFECCIÓN POR SARS-COV-2**", solicito a usted me conceda la autorización para revisión de historias clínicas de gestantes atendidas en el servicio de gineco-obstetricia de vuestra emblemática institución la cual es requisito indispensable para recolectar la información y así continuar mi investigación.

Esperando sea atendida esta solicitud, me despido de usted expresándole mi sentimiento de alta consideración y estima.



DELGADO PÉLAEZ ALFREDO JUNIOR

DNI: 76318546

Gerencia Regional de Salud
Hospital Distrital Jerusalén II-1

Tec. Enf. Marcel Santillan Trigos
Resp. Control de Tiempo y Permanencia

Recibido
9-11-2022
9.501.

TRUJILLO, NOVIEMBRE DEL 2022

ANEXO 03



Gerencia Regional
de Salud La
Libertad



BICENTENARIO
PERÚ 2021

"AÑO DEL FORTALECIMIENTO DE LA SOBERANÍA NACIONAL"

AUTORIZACION PARA PROYECTO DE TESIS

EL QUE SUSCRIBE DIRECTOR DEL HOSPITAL DISTRITAL JERUSALEN NIVEL II-1 Hace Constar:

Que, la persona de **Junior Alfredo Delgado Peláez**, identificado con DNI N° 76318546 de 27 años de edad, está siendo autorizado para realizar su proyecto de investigación "Complicaciones Obstétricas en infección por SARS COV2", en el Hospital Distrital Jerusalem Nivel II-1, el mismo que comenzara a realizarlo desde el día 01 de diciembre del presente año.

Se expide la presente autorizacion con la finalidad de brindar todas las facilidades al interesado.

La Esperanza, 18 de noviembre del 2022



GERENCIA REGIONAL DE SALUD
HOSPITAL DISTRITAL JERUSALEN II-1

M C Víctor Raúl Vargas Reyes
CMP 49496
DIRECTOR