



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

Estadio clínico de COVID 19 como factor de riesgo para parto
pretérmino: Revisión sistemática

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

MÉDICO CIRUJANO

AUTORA:

Morales Reyes, Merli Esthefany (ORCID: 0000-0001-7879-3635)

ASESORA:

Dra. Cordova Paz Soldan Ofelia Magdalena (ORCID: 0000-0002-5290-0620)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Salud materna

TRUJILLO-PERÚ

2021

DEDICATORIA

A Dios por brindarme la oportunidad de culminar con éxito esta bonita etapa de mi vida, por siempre guiarme y bendecirme.

A mis padres Luz y Jaime que son mi motivación para salir adelante y mi hermana Luz por sus consejos y por ser mi momento de distracción en momentos de estrés.

A Freddy por brindarme tu amor, cariño y comprensión y siempre creer en mi.

AGRADECIMIENTO

A mi asesora, por su paciencia para guiarme y brindarme sus conocimientos en favor del desarrollo del trabajo de investigación.

A mi familia que me ha apoyado durante toda mi formación académica y me alentaron para alcanzar todo lo que me proponga.

A Freddy que ha sido mi soporte y mi compañero de traspasadas, por alentarme a continuar y cumplir nuestros sueños juntos.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Dedicatoria	ii
Agradecimiento	iii
Índice de contenidos	iv
Índice de tablas	v
Índice de gráficos y figuras	vi
Resumen	viii
Abstract	ix
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	7
III. METODOLOGÍA	11
3.1 Tipo y diseño de investigación	11
3.2 Variables y operacionalización.....	12
3.3 Población, muestra y muestreo.....	12
3.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos	12
3.5 Procedimientos	13
3.6 Métodos de análisis de datos.....	14
3.7 Aspectos éticos.....	15
IV. RESULTADOS.....	155
V. DISCUSIÓN.....	24
IV. CONCLUSIONES	28
IV. RECOMENDACIONES	28
REFERENCIAS.....	29
ANEXOS	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Descriptores según bases de datos

Tabla 2: Descripción general de artículos

Tabla 3: Estadio clínico de COVID 19 y diagnóstico de parto pretérmino

Tabla 4: Edad materna y severidad de COVID 19

Tabla 5: Edad gestacional en pacientes con COVID 19

ÍNDICE DE GRÁFICOS Y FIGURAS

Figura 1: Flujograma PRISMA

RESUMEN

Objetivo: Determinar si el estadio clínico de COVID 19 es un factor de riesgo para parto pretérmino.

Método: Estudio de revisión sistemática donde se examinaron estudios de las bases de datos MEDLINE, Scopus, Science Direct y EBSCO publicados entre el 2020 y 2021 que midieran ambas variables de estudio. Se evaluaron los títulos, resúmenes y posteriormente el texto completo para la selección de estudios. Se extrajeron datos como autor, año de publicación, población y muestra, diseño de investigación, estadio clínico de COVID 19 y resultados maternos. Finalmente se realizó una síntesis de los resultados que luego se discutieron y sirvieron de base para elaborar las conclusiones.

Resultados: Se revisaron 77 artículos a texto completo, de los cuales finalmente se evaluaron 14. Con respecto a las características de los estudios incluidos, el tipo de investigación que se encontró en un 79% eran estudios de cohorte, el 50% de los artículos se realizaron en América destacando Estados Unidos. La mayoría de estudios informan un aumento en el riesgo de parto pretérmino sobretodo asociado al estadio severo y crítico (41,8% vs 11,9%, aRR 3,53, IC 95% 2,42-5,14). Además, el riesgo de parto pretérmino iatrogénico en mujeres sintomáticas tuvo significancia estadística (ORa: 11.43 IC 95% 5.07-25.75). La edad materna mayor a 35 años es factor de riesgo para estadio severo – crítico de COVID 19 ($p=0.006$) y el diagnóstico de COVID 19 en el tercer trimestre es el más frecuente sobre todo en casos severos con 78.8%

Conclusión: El estadio clínico de COVID 19 es factor de riesgo para parto pretérmino, destacando el estadio severo y crítico. Además, el parto pretérmino iatrogénico es el que se presenta con mayor frecuencia, con relación significativa en estos estadios. Por último, se encontró que la edad materna avanzada y el diagnóstico en el tercer trimestre son factores de severidad para COVID 19.

Palabras claves: Parto pretérmino, Estadio clínico de COVID 19, SARS CoV2, edad materna, edad gestacional.

ABSTRACT

Objective: To determine if the clinical stage of COVID 19 is a risk factor for preterm delivery.

Method: Systematic review study where studies from the MEDLINE, Scopus, Science Direct and EBSCO databases published between 2020 and 2021 that measured both study variables were examined. Titles, abstracts and later full text were evaluated for study selection. Data such as author, year of publication, population and sample, research design, clinical stage of COVID 19, and maternal outcomes were extracted. Finally, a synthesis of the results was made, which were then discussed and served as the basis for drawing up the conclusions.

Results: 77 full-text articles were reviewed, of which 14 were finally evaluated. Regarding the characteristics of the included studies, the type of research found in 79% were cohort studies, 50% of the articles They were held in America, with the United States standing out. Most studies report an increased risk of preterm delivery, especially associated with the severe and critical stage (41.8% vs 11.9%, aRR 3.53, 95% CI 2.42-5.14). Furthermore, the risk of iatrogenic preterm delivery in symptomatic women was statistically significant (ORa: 11.43 95% CI 5.07-25.75). Maternal age over 35 years is a risk factor for severe - critical stage of COVID 19 ($p = 0.006$) and the diagnosis of COVID 19 in the third trimester is the most frequent, especially in severe cases with 78.8%

Conclusion: The clinical stage of COVID 19 is a risk factor for preterm delivery, highlighting the severe and critical stage. In addition, iatrogenic preterm delivery is the one that occurs most frequently, with a significant relationship in these stages. Finally, advanced maternal age and diagnosis in the third trimester were found to be severity factors for COVID 19.

Keywords: Preterm delivery, Clinical stage of COVID 19, SARS CoV2, maternal age, gestational age.

I. INTRODUCCIÓN

El parto pretérmino se considera a aquel que se presenta antes de las 37 semanas de gestación, con un límite inferior de 22 semanas.¹ El producto de este parto se denomina recién nacido prematuro. Según la OMS, cada año nacen cerca de 15 millones de prematuros, alrededor de 1 cada 10 recién nacidos.²

A nivel mundial, la tasa de parto pretérmino es del 11%, de los cuales el mayor porcentaje se da entre las 32 y 36 semanas de gestación.³ Además, es la primera causa de mortalidad en niños menores de 5 años debido a las complicaciones que trae la prematuridad; teniendo para el 2015 un reporte de alrededor de un millón de defunciones.² Para el 2018, el 47% de estas ocurrieron en neonatos, es por ello y otras razones que en la actualidad es considerado un problema de salud pública.² En el Perú, el INMP indicó que la tasa de parto pretérmino entre el 2010 y 2018 se mantuvo entre 8-10%.¹

Actualmente, a raíz de la situación actual en el mundo, ha cobrado mayor importancia ya que se ha evidenciado una propensión hacia el aumento en las cifras de partos pretérminos en mujeres infectadas por COVID 19. En el Perú, el INMP indicó que la tasa de parto pretérmino entre el 2010 y 2018 fue entre 8 a 10%. Para el 2020, dos estudios realizados en esa misma institución informaron que el 40% de gestantes seropositivas para COVID 19 presentaron complicaciones maternas, entre las más frecuentes se encontró el parto pretérmino con 12% en comparación al 3% presentado en años anteriores en las atenciones en emergencia. Sin embargo, aún eso no está del todo claro ya que los datos son escasos sobre todo en nuestro país.^{4,5}

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID 19), denominada así por la OMS, que es causada por el virus SARS COV2, afecta sobre todo a adultos mayores, inmunosuprimidos y personas con comorbilidades, con una tasa de letalidad de 2.3%. Con respecto al grupo de las gestantes, la presentación clínica es similar a mujeres no embarazadas, la mayoría del primer grupo son más probables de permanecer asintomáticas. Pese a ello, las tasas de ingreso a UCI e intubación en estas últimas son más altas y se ha observado que este riesgo aumenta en el tercer

trimestre, por ende, también son consideradas de alto riesgo, especialmente si presentan comorbilidades.^{6,7}

En pandemias anteriores causadas por coronavirus como MERS-CoV y SARS CoV, se ha documentado que las gestantes son más susceptibles a resultados adversos. La enfermedad por SARS CoV2 ha aumentado la morbilidad y mortalidad materno-neonatal. Los cambios fisiológicos e inmunológicos en esta etapa pueden predisponer a un aumento en la severidad de esta enfermedad aumentando el riesgo de parto pretérmino, rotura prematura de membranas, preeclampsia, cesárea, sufrimiento fetal; destacando la primera con una prevalencia entre 20 y 38%. A su vez, estas complicaciones fueron frecuentes en gestantes con sintomatología.^{8,9}

Por ello se planteó el siguiente problema: ¿Es el estadio clínico de COVID 19 un factor de riesgo para parto pretérmino?

Si bien los estudios en relación a complicaciones materno perinatales en pacientes con COVID 19 son limitados, diversos de ellos han indicado la relación entre esta enfermedad, especialmente la forma severa, y parto pretérmino, y a su vez este último con el riesgo de complicaciones asociadas a la prematuridad. Por ende, el conocer esto nos ayuda a realizar un mejor seguimiento en estas pacientes sobre todo en el último trimestre y brindar recomendaciones y atención médica oportuna para obtener mejores resultados. Asimismo, en un futuro servirá como base para otros estudios con fines clínicos y/o epidemiológicos.

El objetivo general fue determinar si el estadio clínico de COVID 19 es un factor de riesgo para parto pretérmino. Además, los objetivos específicos planteados fueron comparar los casos de parto pretérmino en los diferentes estadios de COVID19, identificar los casos de parto pretérmino iatrogénico y espontáneo, analizar si la edad materna y edad gestacional del paciente con COVID 19 aumentan el riesgo de parto pretérmino.

Ante ello, se planteó la siguiente hipótesis: El tipo de estadio clínico de COVID 19 aumenta el riesgo para parto pretérmino e hipótesis nula: el tipo de estadio clínico de COVID 19 no aumenta el riesgo de parto pretérmino.

II. MARCO TEÓRICO

Thagabi S et al (Irán, 2021) realizó un estudio caso control retrospectivo en donde evaluó los resultados obstétricos, maternos y neonatales en gestantes con COVID 19, diagnosticadas mediante test positivo y radiografía compatible, encontrando una tasa de incidencia de parto prematuro mayor en el primer grupo teniendo 25 vs 10% con un valor $p < 0.05$, con una probabilidad de más del doble de presentarlo. Además, el manejo más frecuente fue el uso de hidroxiclороquina (58%) y antibióticos (45.5%); y la vía de finalización del parto y RPM no fue significativo.⁸

Martinez O et al (España, 2021) realizó un estudio multicéntrico prospectivo en 45 hospitales para evaluar la morbilidad en gestantes asociada a la enfermedad por SARS-CoV-2, teniendo que el 88% se encontraban asintomáticas al momento del parto y el 12%, sintomáticas siendo en su mayoría leve. Entre los principales resultados estableció a la infección por SARS CoV-2 aumenta el riesgo de parto pretérmino (OR: 2,1, IC 95%:1,32-3,36, $p = 0.002$) y el iatrogénico fue el más frecuente con $p=0.001$, mientras que el espontáneo tuvo resultados parecidos. Además, las cifras de ruptura prematura de membranas a término y pretérmino también aumentaron significativamente ($p < 0.009$ y $p < 0.031$ respectivamente).¹⁰

Cuñarro et al (España, 2021) en este estudio de cohorte observacional, analítico y ambispectivo estudiaron el impacto en los resultados maternos perinatales en mujeres con diagnóstico de COVID19 durante las dos primeras oleadas en 78 hospitales. Los resultados mostraron que hay una fuerte correlación con la morbilidad perinatal en ambos momentos. Sin embargo, durante la primera oleada, la tasa de parto prematuro y cesárea fue mayor ($p < 0.05$) con un OR 3.8 (IC 95% 2.4-6) vs 3.5 (IC 95% 1.6-7.7). Además, esto se asoció a una reducción significativa en la gravedad clínica durante la segunda oleada observándose un aumento en la detección de casos asintomáticos, con menor necesidad de oxigenoterapia ($p < 0.001$).¹¹

Bellos I et al (India, 2020) realizaron un metaanálisis donde se tomaron en cuenta 60 estudios, observacionales y series de casos, con la finalidad de evaluar la literatura relacionada al SARS-CoV-2 y las características materno-neonatales hallando que el parto pretérmino se presentó en 29.7% y 16% (IC95%: 11-21%) de los estudios de series de casos y observacionales, respectivamente. A su vez los casos severos se presentaron en 11% de los primeros y en un 7% en observacionales (IC95% 4-10%).¹²

Vousden N et al (Reino Unido, 2020) desarrollaron un estudio de cohorte nacional prospectivo en donde se identificó que la incidencia de hospitalización en gestantes con enfermedad por SARS-CoV2 sintomático era de 2 cada 1000 (IC 95% 1.9-2.2), con mayor probabilidad que en ellas de ingresar a cuidados intensivos (aOR 57.67, (7.8-426.7)). Se encontró que el riesgo de parto pretérmino iatrogénico fue mucho mayor en mujeres con SARS CoV 2 sintomático (OR:11.43, IC 95% 5.07-25.75). Y, al contrario, las cifras de parto pretérmino espontáneo se redujeron asociándolo a factores como medidas de protección frente a la pandemia (4% frente a 7%, ORa 0,57, IC 95% 0,32-1,01).¹³

Vielma S et al (Chile, 2020) llevaron a cabo un estudio de cohorte prospectivo en gestantes sin y con diagnóstico de COVID19 por RT-PCR para identificar el riesgo de parto pretérmino excluyéndose a mujeres con embarazo gemelar por aumentar este riesgo. Se halló que entre las pacientes con COVID 19, el 16.9% tuvieron parto prematuro (OR:1.79, IC 95%: 0.76-3.84). Siendo este resultado más significativo en COVID19 sintomáticas (OR 4.1) y mayor aún en COVID severo (OR \geq 7.84, IC 95%). Además, el factor edad materna avanzada, mayor a 35 años, también tuvo significancia estadística con $p < 0.01$ en las gestantes con parto pretérmino (OR 6.9, IC 95%: 1.33 - 32.87%).¹⁴

La actual pandemia por COVID19 es causada por el virus SARS-Cov2, el cual pertenece a la familia Coronaviridae. Estos se pueden clasificar en 2 grupos: los adquiridos en la comunidad y los coronavirus de tipo zoonóticos. Estos últimos circulan de manera transitoria y son los que han generado grandes epidemias de enfermedades respiratorias en los últimos años.⁶

Este virus se transmite a través de secreciones respiratorias, es altamente contagioso y tiene predilección por el tracto respiratorio generando una respuesta inmune inflamatoria con producción de citoquinas, lo cual agrava el cuadro del paciente y genera daño multiorgánico.¹⁵

El curso de la enfermedad es variable puede ir desde un cuadro asintomático hasta uno grave e inclusive fatal. En relación a la clasificación clínica, se han propuesto 4 estadios clínicos. Se considera leve a pacientes con síntomas respiratorios altos sin neumonía, moderado a aquellos con neumonía leve sin insuficiencia respiratoria aguda y respuesta inflamatoria, en el estadio severo se añade la hipercoagulabilidad y, por último, crítico cuando requieran y tengan criterio de intubación, ventilación invasiva, shock o falla multiorgánica (FMO).¹⁶ La clasificación NIH de Institutos Nacionales de Estados Unidos agrega 1 estadio más: asintomático o presintomático, que tiene la característica de diagnóstico mediante prueba virológica.¹⁷

En su mayoría, se presenta como un cuadro leve a moderado. Los cuadros asintomáticos y leves son más comunes en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Mientras que las formas graves se evidencian más en adultos mayores y en personas con enfermedades crónicas como diabetes, EPOC, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, etc.⁶

El grupo de las gestantes es considerado de alto riesgo de contraer infecciones respiratorias virales y de desarrollar neumonía con un curso más severo, esto debido a los cambios fisiológicos, inmunes, cardiovasculares que se producen aumentando así la morbilidad y mortalidad materna y fetal. El incremento de la frecuencia cardíaca, el volumen sistólico, la mayor necesidad de consumo de oxígeno y la disminución en la capacidad pulmonar aunado a los cambios inmunológicos como la disminución del sistema linfocitario importante para la tolerancia al feto generan mayor susceptibilidad a una enfermedad respiratoria grave y por ende alteran el curso normal de la gestación poniendo en riesgo la vida de ambos.¹⁸

En investigaciones previas, donde se estudiaron las infecciones por coronavirus como SARS o MERS durante el embarazo mostraron que las madres hospitalizadas tienen mayor riesgo obstétrico. Estos y otros estudios donde también incluyeron a la enfermedad por SARS CoV2 han reportado entre las principales complicaciones del embarazo se encuentran el sufrimiento fetal, ruptura prematura de membranas, preeclampsia, destacando en muchos de ellos el parto pretérmino y por ende el nacimiento de neonatos prematuros e incluso muerte perinatal.^{19,20} Sin embargo, aún no está del todo claro las repercusiones materno-neonatales que podrían generarse por la infección por el SARS CoV2. Esta sumado a factores de riesgo y comorbilidades maternas supone una mayor morbilidad materna.¹⁸

El parto pretérmino es una de las principales complicaciones observadas, y esta se refiere a aquellos neonatos que nacen antes de las 37 semanas de gestación. Este a su vez, se clasifica en: pretérmino extremo, menor a 28 semanas de gestación, muy pretérmino que está entre la semana 28 y menor a las 32 y pretérmino tardío, entre la semana 32 y antes de las 37.²¹

El producto de este parto es el recién nacido prematuro, el cual debido a la inmadurez de sus órganos puede sufrir distintos problemas a corto como a largo plazo e incluso ocasionar la muerte. El parto pretérmino es la principal causa de mortalidad neonatal (70%). Sin embargo, luego de alcanzar un peso al nacer mayor a 1000g a las 28 semanas de edad gestacional en mujeres y 30 en varones, aumenta la tasa de supervivencia.^{21,22} El manejo en unidades de cuidados intensivos neonatales modernos en prematuros con morbilidades también aumentaron estas cifras.²³

Existen 4 causas principales para parto prematuro, las cuales son el parto prematuro espontáneo o idiopático en las que tenemos al inicio espontáneo del trabajo de parto prematuro con indemnidad de membranas y a la rotura prematura de membranas pretérmino idiopática denominado PPRM, el parto por indicaciones maternas o fetales, y, por último, por partos gemelares y múltiples. Siendo en un 40% por trabajo de parto espontáneo seguido por indicación médica 25% y ruptura de membranas 25%. La infección intraamniótica causa hasta en un 40% de los partos pretérmino.²²

El parto pretérmino se desencadena por la activación extemporánea de factores que aceleran el inicio del trabajo de parto. En los casos de COVID 19 se encontró que los casos de parto pretérmino se asociaron mayormente a parto iatrogénico debido al deterioro y/o agravamiento de la gestante, este tipo se refiere a aquellos que suceden por indicación médica, en este caso secundario a una patología materna que impide el curso de la gestación sin embargo también puede ser secundario a enfermedad del feto. Además, se ha evidenciado que el parto pretérmino iatrogénico aumenta 4 veces el riesgo de presentarse en paciente con enfermedad por SARS CoV2.¹⁰

Entre las principales vías que permiten explicar el parto pretérmino y que culminan en una vía final común, son: activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal inflamación decidual y amniocoriónica, hemorragia de la decidua y por último distensión uterina lo que ocasiona finalmente las contracciones uterinas y la modificación cervical y el parto prematuro.²⁴ Asimismo, los factores que aumentan el riesgo de este son antecedentes de parto pretérmino en gestas anteriores, RPM pretérmino, óbito fetal, aborto en el segundo trimestre; embarazo doble o múltiple, infecciones, estrés físico o psicológico, edad materna extrema, etc. Estos factores de riesgo sumado a comorbilidades pueden desencadenar el parto pretérmino.²⁵

III. METODOLOGÍA

3.1 Tipo y diseño de investigación

El tipo de investigación que utilizado fue observacional, ya que se enfoca en el análisis los estudios a partir de la observación y medición sin intervención del investigador ni en el curso natural de los eventos. El diseño de investigación fue revisión sistemática que permite obtener y recopilar información resumida de un tema de investigación en específico a partir de diversas investigaciones con un criterio de búsqueda explícito basándose en criterios ya definidos para así reducir el riesgo de sesgo en comparación con las revisiones narrativas.²⁶

3.2 Variables y operacionalización

Variable Independiente: Estadio clínico de COVID 19

Variable Dependiente: Parto pretérmino (Anexo 01)

3.3 Población, muestra y muestreo

La población estuvo conformada por todos los estudios que incluyan gestantes con diagnóstico de COVID19 obtenidos de las distintas bases de datos seleccionadas y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

- Estudios descriptivos transversales, observacionales (transversales, casos y controles y cohortes), estudios experimentales (aleatorizados y no aleatorizados), artículos de revisión y metaanálisis.
- Artículos completos
- Artículos en idioma español e inglés.

Criterios de exclusión

- Estudios de reporte de casos, protocolos, consensos, guías de práctica clínica, revisión sistemática y metaanálisis.
- Artículos duplicados

3.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Técnica:

La técnica utilizada fue el análisis documental²⁷, se contó con dos investigadores y se usó la estrategia de revisión por pares para mejorar la búsqueda. Además, se consideraron los criterios de inclusión y exclusión, fuentes bibliográficas en inglés y español de las bases de datos consideradas en el estudio.

Para la recolección de datos se elaboró una tabla de recolección de datos considerando autor, país, año de publicación, diseño de estudio, muestra y población, características de los participantes y resultados materno-perinatales (Anexo 2).

3.5 Procedimientos

Se tomó como base para el estudio de revisión sistemática las directrices PRISMA. La búsqueda bibliográfica se realizó con todos los artículos publicados entre los años 2020 y 2021, procedentes de las bases de datos: MEDLINE, Scopus, Science Direct y EBSCO usando los descriptores:

BUSCADOR	DESCRIPTOR
MEDLINE	((“Pregnant women” OR “gestantes” OR “pregnancy”) AND (“Clinical stage od COVID 19” OR “COVID 19” OR “Estadio clínico de COVID 19” OR “Sars COV 2” OR “novel coronavirus”)) AND (“Parto pretérmino” OR “Preterm delivery” OR “Preterm birth” OR Prematurity)
SCOPUS	(TITLE-ABS-KEY ("Pregnant women " OR "gestantes" OR "pregnancy") AND TITLE-ABS-KEY ("Clinical stage of COVID 19" OR "COVID 19" OR "Estadio clínico de COVID 19" OR "Sars COV 2" OR "novel coronavirus") AND TITLE-ABS-KEY ("Parto pretérmino" OR "Preterm delivery" OR "Preterm birth" OR prematurity))
SCIENCE DIRECT	(“Clinical stage of COVID 19” OR “COVID 19” OR “Estadio clínico de COVID 19” OR “Sars COV 2” OR “novel coronavirus”) AND (“Parto pretérmino” OR “Preterm delivery” OR “Preterm birth” OR Prematurity)

EBSCO	(Covid-19 or coronavirus or 2019-ncov or sars-cov-2 or cov-19) AND (preterm birth or premature birth or preterm labor or preterm delivery or prematurity)
-------	---

Tabla 1. Descriptores según bases de datos

Además, se consideró la búsqueda manual en caso la información estuviera disponible para su inclusión y no fuera posible obtenerlos en la búsqueda primaria. La herramienta Rayyan se utilizó para la selección inicial de los artículos, se examinaron la totalidad de los estudios, se revisaron los títulos y resúmenes. Posteriormente se procedió a seleccionar los artículos de interés para el análisis del contenido teniendo en cuenta la disponibilidad del texto completo y los criterios de elegibilidad. Este proceso se resumió en el flujograma PRISMA.

Los datos de los estudios elegibles fueron plasmados en tablas que muestran las principales características de los estudios con ayuda del software Review Manager 5 de la colaboración Cochrane. Asimismo, el estudio de revisión sistemática se registró en PROSPERO.

Para la formulación de la pregunta de investigación y el mejoramiento de la búsqueda de evidencias tomamos en cuenta la estrategia PICO la cual tiene 4 componentes relacionados con: el paciente (P), la intervención (I), la comparación (C) y los resultados (O). Además, para valorar el riesgo de sesgo y la validez interna se utilizó la Escala Newcastle-Ottawa, la cual valora los estudios no aleatorizados, incluidos los estudios de casos y control y de cohorte.

3.6 Métodos de análisis de datos

El método de análisis de datos se ejecutó con la ayuda del software Review Manager versión 5.4, de los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión se extrajeron los datos como autor, características de los participantes y resultados y se colocaron en tablas de resumen. Los conflictos/desacuerdos se resolvieron mediante consenso, y los dos investigadores evaluaron el riesgo de sesgo.

Los desenlaces de las investigaciones y la asociación de variables se expresaron mediante riesgo relativo (RR) el cual determina la razón de riesgo en expuestos sobre los no expuestos a la enfermedad o factor de riesgo u odds ratio (OR) con su respectivo intervalo de confianza (IC 95%). Además, en los estudios que incluyeron valor p, se aceptó un valor menor al 5% ($p < 0.05$).

3.7 Aspectos éticos

El presente estudio se rigió según los Principios de Ética en la investigación establecidos en la declaración de Helsinki (numeral 24, 25) respetando la confidencialidad y autenticidad de los datos recolectados, como la autoría con la referencia correspondiente.²⁸ Asimismo, se tomó en cuenta los principios de responsabilidad, rigor científico y transparencia en el desarrollo de la investigación del comité de ética de la Universidad César Vallejo.

IV. RESULTADOS

Tras la búsqueda en las bases de datos se obtuvieron mil quinientos veintisiete (1527) artículos encontrados, tras quitar duplicados se seleccionaron setecientos setenta y uno (771), de los cuales tras evaluar títulos y resúmenes excluimos seiscientos noventa y cuatro (694). Los textos completos de 77 artículos se evaluaron a detalle y finalmente solo se incluyeron 14 artículos. (Figura 1)

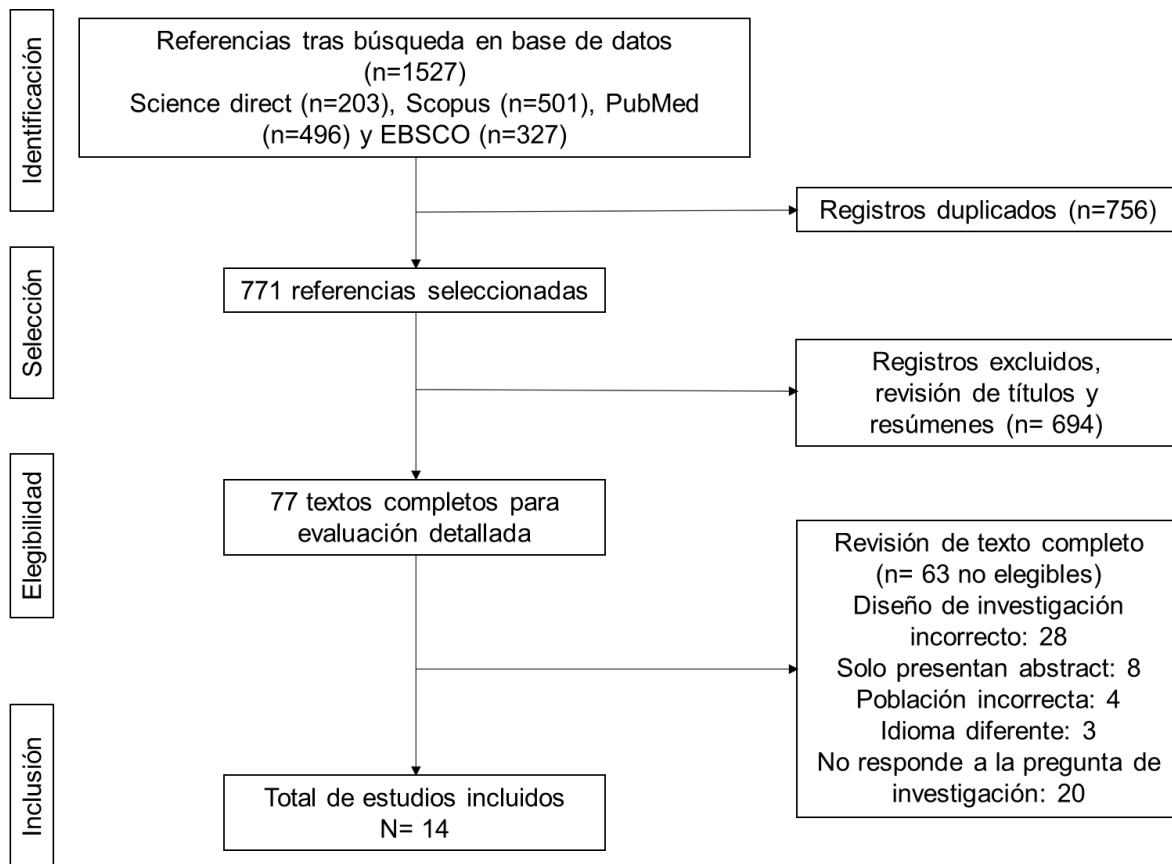


Figura 1. Flujograma PRISMA

Con respecto a las características de los estudios incluidos, el tipo de investigación que se encontró en la mayoría, 79%, eran estudios de cohorte. De los 3 restantes, 1 fue de tipo caso control, 1 observacional retrospectivo y el último solo se indica como retrospectivo. Además, se encontró que, de los 14 estudios, 8 fueron realizados en América, destacando Estados Unidos con 88%; 5 en Europa y 1 en Asia. Según el año de publicación, el 71% se realizó en el 2021 y el 29% en el 2020 (Tabla 2).

Las características maternas evaluadas fueron edad materna y edad gestacional encontrando que, de los 14 artículos, solo 5 evaluaron la edad gestacional al momento del diagnóstico y 7 evaluaron la relación entre edad materna con la severidad de COVID 19 y los demás solo lo mencionan como edad promedio entre todos los participantes o como comparación entre aquellas con y sin diagnóstico de COVID 19 (Tabla 4 y 5).

AUTOR Y AÑO	PAÍS	DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	POBLACIÓN	MUESTRA (N)	SEVERIDAD DE COVID 19	RESULTADOS
Bozkurt F, 2021	Turquía	Estudio retrospectivo	Gestantes con diagnóstico para COVID 19 por PCR	217	Asintomático: n=55 (25,3%) No severa: n=59 (27.2%) Severa: n=103 (47.5%)	El 78.8% de las mujeres en estadio severo se diagnosticó en el 3° trimestre. El parto pretérmino se observó con mayor frecuencia en COVID severo ($p < 0.05$).
Lai J, 2021	Reino Unido	Estudio retrospectivo observacional	14 hospitales de maternidad del Servicio Nacional de Salud (NHS)	1223	Asintomático: n=696 Leve: n=417 Moderado: n=72 Severo: n=38	Las pacientes con enfermedad moderada o grave, en comparación con las asintomáticas, tenían mayor riesgo de parto pretérmino (moderado: RR ajustado, 2.47, IC 95% 1.61–3.78; y grave: RR ajustado, 5.64, IC95% 4.09–7.79) con $p < 0,0001$ para el tipo espontáneo.
Cosma S, 2021	Italia	Estudio de caso control	Gestantes del Hospital Universitario de Sant Anna setiembre 2020-junio 2021	229	Casos (parto pretérmino): n=102 Controles (parto a término): n=127	La infección asintomática / leve por SARS-CoV-2 no fue un predictor independiente de parto prematuro espontáneo y médicamente indicado (0,77; IC 95%: 0,41-1,43).
Villar J, 2021	Reino Unido	Estudio de cohorte multinacional	Gestantes de 43 establecimientos de 18 países	2130	COVID 19 positivo: n=706 Asintomático: n=287 Sintomático: n=419	Las pacientes con diagnóstico de COVID 19 tuvieron mayor riesgo de parto prematuro (RR, 1.59; IC del 95%, 1.30-1.94) y parto prematuro médicamente indicado (RR, 1,97; IC del 95%, 1,56-2,51). Las mujeres asintomáticas permanecieron en mayor riesgo solo en morbilidad

						materna (RR, 1,24; IC del 95%, 1,00-1,54).
Vousden N, 2021	Reino Unido	Estudio de cohorte prospectivo nacional	Gestantes con diagnóstico confirmado de COVID 19 de marzo-agosto 2020	1148	Sintomático: 63% Asintomático: 37%	El riesgo de parto pretérmino iatrogénico en mujeres sintomáticas tuvo significancia estadística (ORa: 11.43 IC 95% 5.07-25.75).
Crovetto F, 2021	España	estudio de cohorte prospectivo multicéntrico	Gestantes de tres hospitales	2225	COVID19 positivo (n=317, 14.2%) Asintomático: 217 (68,5%) Leve: 93 (29,3%) Neumonía: 7 (2,2%) y de estas 3 ingresaron a la unidad de cuidados intensivos.	Las mujeres con COVID-19 sintomático a diferencia de las no infectadas tuvieron mayores tasas de parto prematuro (7,2% frente a 16,9%, p = 0,003).
Metz T, 2021	Estados Unidos	Estudio de cohorte observacional	Mujeres con gestación única y un resultado positivo para SARS-CoV-2 entre marzo-julio 2020.	1219	Asintomático: 47% Leve: 27% Moderado: 14% Severo: 8% Crítico: 4%	El COVID 19 grave- crítico se asoció con un mayor riesgo de parto prematuro (41,8% vs 11,9%, aRR 3,53, IC 95% 2,42-5,14) en comparación con pacientes asintomáticos, no sucedido en COVID 19 leve-moderado.
Blitz M, 2021	Estados Unidos	Estudio de cohorte retrospectivo	Pacientes de 7 hospitales de Nueva York y Long Island (marzo 2020-junio 2021)	31 550	COVID 19 positivo: n=1261, 4% Asintomático: n=993 Sintomático: n=268	Las mujeres con COVID-19 sintomático en el momento del parto tenían más probabilidades de tener un parto pretérmino (19,0%; ORa 2,76; IC 95%: 1,92-3,88). De este grupo, el 72.5% fueron medicamente indicados a

						comparación de las mujeres sin infección con 44,1% (p <0,001) con mayor frecuencia en la segunda ola sin significancia estadística.
Lokken E, 2021	Estados Unidos	Estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico	Gestantes de 35 lugares de Washington con diagnóstico confirmado de COVID 19 marzo-junio 2020	240	Asintomático: 22.9% (n=55) Sintomático: 77.1% (n=185) Leve: n=218, 90.8% Enfermedad severa: n=18 ,7.5% Enfermedad crítica: n=4, 1.7%	El parto pretérmino fue significativamente mayor en aquellas con diagnóstico de COVID 19 grave o crítico en el momento del parto que entre las que se habían recuperado de la enfermedad (45,4% versus 5,2%; P <. 001).
Limaye M, 2021	Estados Unidos	Estudio de cohorte retrospectivo	Gestantes con diagnóstico de COVID 19 mediante hisopado nasofaríngeo	233	Asintomático y leve: n=186, 79.8% Severo y crítico: n=47, 20.2%	Las mujeres con diagnóstico de COVID severo / crítico, el diagnóstico fue mayormente en el segundo trimestre (p=0.001). Además, tenían mayor riesgo de parto pretérmino que las mujeres asintomáticas o con enfermedad leve (25.8% vs 3.8%, p<0.01).
Verma S, 2020	Estados Unidos	Estudio de cohorte descriptivo, observacional y multicéntrico	4 hospitales de Nueva York entre marzo - mayo del 2020, con infección materna por SARS-CoV-2.	149	Asintomático: 40% Sintomático: 60%, de las que el 15% requirió soporte respiratorio y el 8%, intubación.	Las gestantes sintomáticas tuvieron más partos prematuros (16% y 3%, p = 0,02) que aquellas asintomáticas.

Khoury R, 2020	Estados Unidos	Estudio de cohorte prospectivo	Gestantes que dieron a luz en centros médicos de Nueva York entre marzo-abril 2020.	241	Leve: 26.5% Severo: 26.1% Crítico: 5%	La enfermedad severa se asoció con mayor riesgo de parto pretérmino ($p < 0.001$), sobre todo cuando se compara los casos asintomáticos con crítico.
London V, 2020	Estados Unidos	Estudio de cohorte retrospectivo	Gestantes con diagnóstico de COVID 19 mediante PCR.	156	COVID positivo: $n=68$ Asintomático: $n=22$ (32.4%) Sintomático: $n=46$ (67.6%)	El diagnóstico de COVID 19 fue en 3° Trimestre en todas excepto 3 sintomáticas. Las mujeres sintomáticas tuvieron mayor tasa de parto pretérmino ($p = 0.007$)
Vielma S, 2020	Chile	Estudio observacional de cohorte retrospectivo	Gestantes entre abril - junio del 2020 en la Maternidad del Hospital San Juan de Dios	597	COVID 19 positivo: $n=59$ (9.9%) Asintomático: 50.85% Sintomático: 49.15 %	Se observó una inclinación al aumento en el riesgo de parto prematuro en pacientes COVID-19 con un OR significativo 4,1 (1,57-9,98 IC 95%) en sintomáticas. Y fue altamente más significativo (≥ 7.84 IC 95%) en COVID19 grave en comparación con aquellas con síntomas leves o sin diagnóstico de COVID 19.

Tabla 2. Descripción general de artículos

AUTOR Y AÑO	ESTADIO CLINICO DE COVID 19 Y DIAGNÓSTICO DE PARTO PRETÉRMINO
Bozkurt F, 2021	El parto pretérmino se observó con mayor frecuencia en COVID severo con 64.3% (p<0.05)
Lai J, 2021	COVID 19 moderado / grave vs asintomáticas Moderado: RR ajustado, 2.47, IC 95% 1.61–3.78 Severo: RR ajustado, 5.64, IC95% 4.09–7.79
Metz T, 2021	COVID 19 grave- crítico vs asintomáticas (41,8% vs 11,9%, aRR 3,53, IC 95% 2,42-5,14)
Lokken E, 2021	COVID 19 grave o crítico en el momento del parto vs las que se habían recuperado de la enfermedad (45,4% vs 5,2%; P <. 001).
Limaye M, 2021	COVID severo / crítico vs leve / asintomáticas (25.8% vs 3.8%, p<0.01)
Khoury R, 2020	La enfermedad severa se asoció con mayor riesgo de parto pretérmino (p<0.001), sobre todo cuando se compara los casos asintomáticos con crítico
Vielma S, 2020	COVID 19 grave vs leve/sin diagnóstico (>= 7.84 IC 95%)

Tabla 3: Estadio clínico de COVID 19 y diagnóstico de parto pretérmino

AUTOR Y AÑO	SEVERIDAD DE COVID 19 (Media en años)	EDAD MATERNA (Media en años)	Valor p
Bozkurt F, 2021	Asintomático	28	<0.758
	No severo	30	
	Severo	30	
Lai J, 2021	Asintomático	30.7	<0.05
	Leve	31.6	
	Moderado	32.6	
	Severo	32.8	
Metz T, 2021	Asintomático	28+-6.3	0.006
	Leve-moderado	29+-6.3	
	Severo-crítico	30+-6.2	
Lokken E, 2021	No Hospitalizadas	28 (24-33)	0.04
	Hospitalizadas	32 (26-35)	
Limaye M, 2021	Asintomática/leve	30	0.11
	Severo/crítico	33	
Verma S, 2020	Asintomática	30.4 +- 6.2	0.07
	Sintomática	32+- 6.6	
London V, 2020	Asintomático	30.5 (25.3-33.8)	0.911
	Sintomático	30 (24.5-34.8)	

Tabla 4: Edad materna y severidad de COVID 19

AUTOR Y AÑO	EDAD GESTACIONAL
Bozkurt F, 2021	Mayoría fue diagnosticado en el 3° trimestre: 78.8% ($p < 0.108$)
Vousden N, 2021	Asintomáticas: 50% (n=355) en 3° Trimestre Sintomáticas: 50% (n=211) en 3° trimestre
Lokken E, 2021	En su mayoría se diagnosticó COVID 19 en el tercer trimestre (56.3%)
Limaye M, 2021	En su mayoría se diagnosticaron en el tercer trimestre. En enfermedad severa/crítica son más proclives a ser diagnosticadas en el 2° trimestre (42.6% vs 11.8%, $p = 0.001$)
London V, 2020	Todas se diagnosticaron en el tercer trimestre excepto 3 sintomáticas.

Tabla 5: Edad gestacional en pacientes con COVID 19

Tras el análisis del riesgo de sesgo de los artículos incluidos, se encontró que de manera general fue bajo en los 3 ítems: comparación, selección y desenlace (Anexo 3 y 4) tanto para los estudios de cohorte y caso control, con puntuación más baja 75% en comparación. Sin embargo, 2 estudios no se pudieron evaluar mediante la escala ya que no definieron de manera adecuada su diseño de investigación.

V. DISCUSIÓN

La enfermedad por coronavirus 19 (COVID 19) ha causado un gran impacto en los servicios de salud en el mundo. El surgimiento de nuevos brotes, asociado a la

aparición de nuevas variantes hacen preocupante la situación actual. A dos años de la pandemia debido a el virus SARS-CoV-2, se conoce que las gestantes son un grupo de riesgo es por ello que el efecto de esta enfermedad en la salud materna es un punto de interés en recientes investigaciones.⁴¹

En junio del año 2020, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) incluyeron a la gestación como factor de severidad para COVID 19. En este grupo si bien es frecuente que la enfermedad se presente como asintomática, hasta la tercera parte puede progresar a sintomática e incluso llegar hasta crítica.⁶ Investigaciones durante la primera ola de COVID 19 ya informaban acerca del mayor riesgo de desarrollar enfermedad severa, asociado al desarrollo de complicaciones materno perinatales, en este grupo en comparación con la población en general.⁴² El parto pretérmino tal como lo menciona Di Mascio, se encontró como el evento adverso más común en un 90% en mujeres hospitalizadas por infecciones por coronavirus, incluido el COVID 19.²⁰

La transmisión vertical sigue siendo muy poco probable, y esto no solo se ha visto con el nuevo coronavirus. Si no que resultados similares se informaron en epidemias anteriores por SARS CoV y MERSCoV.⁴³

La presente revisión sistemática incluye estudios que evaluaron la severidad de COVID 19 como factor de riesgo parto pretérmino. En casi la mitad se encontró una fuerte asociación entre el riesgo de ocurrencia de este y el estadio severo y crítico de COVID 19, e incluso Lai menciona que el estadio moderado también sería un factor de riesgo, sobre todo cuando se compara con el grupo asintomático. Esto indica una tendencia al aumento para parto pretérmino conforme aumenta la severidad de COVID 19.³⁰

Lo contrario sucede para la edad gestacional al momento del parto, en donde se observa una relación inversamente proporcional, a mayor severidad de COVID 19, menor edad gestacional al parto. Así, Lai encontró que, para el grupo asintomático, la edad gestacional promedio es 38.7 semanas a diferencia del severo con 33 semanas ($p < 0.001$). London encontró que el parto pretérmino en general (< 37 semanas) se asoció a la severidad de COVID 19 ($p = 0.007$) mas no el parto

pretérmino temprano (<34 semanas), esto quizás porque al dividir a las gestantes en grupos se las puso como sintomáticas y asintomáticas, mas no fueron tan detallados como Lai que los dividió en estadios de severidad, imposibilitando valorar la asociación entre los casos severos y el parto pretérmino temprano.^{30,40}

En el caso del grupo de asintomáticas y enfermedad leve, los estudios reportan que no es predictor independiente de parto pretérmino tanto espontáneo como iatrogénico. Es decir, que, si no presentan comorbilidades, el riesgo de presentar parto prematuro es bajo.³¹

El parto pretérmino o prematuro según su origen se clasifica principalmente en espontáneo o idiopático y medicamente indicado o iatrogénico. En pacientes con COVID 19, la mayoría de los estudios menciona que el parto pretérmino iatrogénico es el que se relaciona, esto sucede en mujeres sintomáticas según Vousden con más 11 veces de probabilidad de ocurrencia que en gestantes sin diagnóstico de enfermedad por SARS CoV2. Martínez hizo esta diferencia, pero entre diferentes grupos, aquellas con diagnóstico de COVID 19 y aquellas sin diagnóstico, encontrando que es mayor la frecuencia del tipo iatrogénico en el primer grupo (4.9% vs 1.3%, $p=0.001$); y en el caso de parto pretérmino espontáneo tuvieron porcentajes similares ambos grupos. Sin embargo, cabe resaltar que Lai encontró relación entre la gravedad de la infección con el parto pretérmino espontáneo ($p<0.0001$), esta discordancia entre estudios puede deberse a que no se obtuvo información acerca del aporte del parto prematuro iatrogénico, principalmente los casos de preeclampsia que sugieren que la infección por COVID 19 puede ser una indicación médica.^{10,13,30}

Como se conoce el parto pretérmino iatrogénico o por intervención médica es debido a enfermedades maternas o fetales. Vielma quien encontró que el 60% de los partos prematuros eran de este tipo, menciona que las principales indicaciones son en un 63% por causa obstétrica y un 37% a causa del estado materno por COVID 19. La literatura, además, manifiesta que entre las principales comorbilidades que favorecen el parto pretérmino medicamente indicado son IMC >24.9, asma e hipertensión crónica. Estos últimos coinciden con los factores

encontrados por Lokken y se han visto relacionados como factores de riesgo para desarrollar severidad por COVID 19 y por ende afectar el estado materno y sugerir la indicación de parto pretérmino.^{14,31,36}

Dentro de las características maternas que se consideraron en los objetivos fueron la edad materna y la edad gestacional al momento del diagnóstico. Lo que se busca es analizar si estas aumentan el riesgo de parto prematuro en gestantes con diagnóstico de COVID 19. Los estudios incluidos no mencionan una relación directa de estas variables con el riesgo de parto pretérmino en pacientes COVID 19, en cambio si la relacionan con la severidad del cuadro. Esto puede contribuir de manera indirecta en la frecuencia de aparición de parto pretérmino.

Como se conoce la edad materna extrema, definida como mujeres menores de 18 años y mayores de 35 años, ya es un factor de riesgo conocido para parto pretérmino. A su vez, en investigaciones previas se halló que la edad materna mayor a 35 años es un factor que predispone para desarrollar la enfermedad por SARS CoV2, según Vielma este aumenta el riesgo casi 7 veces (OR 6.9 IC 95% 1.3-32.87, $p=0.01$) en comparación con aquellas que no tienen el diagnóstico. Ahora, con respecto a la severidad del cuadro y su relación con esta variable, Metz encontró que la edad materna avanzada es factor de riesgo para estadio severo – crítico de COVID 19 ($p=0.006$).^{14,24,34}

Como dato adicional de la edad materna, Lokken encontró que las gestantes hospitalizadas por COVID19 su promedio de edad era mayor que las no hospitalizadas (32 vs 28 años, $p<0.04$). Por ende, un aumento en la edad materna, específicamente mayores de 35 años, puede condicionar a mayor severidad del cuadro y a su vez ser factor de riesgo para parto pretérmino y aumentar el riesgo de presentación.³⁶

Al evaluar la edad gestacional al momento del diagnóstico de COVID 19, se dividió en trimestres encontrándose que el tercer trimestre es el más frecuente. Bozkurt menciona que el 78.8% de las pacientes en estadio severo se diagnosticaron en este periodo. Además, el 76.7% de las gestantes hospitalizadas y el 70.2% de las

que fueron admitidas en UCI pertenecieron al estadio severo y con diagnóstico en el tercer trimestre.²⁹

Esta relación entre la edad gestacional al diagnóstico y la severidad del cuadro se explica por los cambios fisiológicos que ocurren en el embarazo y que se acentúan en el tercer trimestre. La disminución en las capacidades pulmonares sobre todo la capacidad funcional residual pulmonar debido a la elevación del diafragma por el aumento en el volumen del útero grávido, los cambios hemodinámicos como el aumento del gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca, la supresión inmune aunado al proceso inflamatorio generado por el COVID 19 favorecen el curso severo. Por otro lado, solo Limaye encontró que el diagnóstico en el segundo trimestre tuvo relación significativa con el estadio severo y crítico ($p=0.001$). Esta diferencia con los otros estudios puede deberse a la muestra analizada y su representatividad. Sin embargo, brotes anteriores por coronavirus han demostrado mayor susceptibilidad en ambos trimestres, segundo y tercero.³⁷

Las limitaciones de este estudio fueron que, tras la búsqueda en la base de datos, los artículos en español eran muy escasos y no tenían datos estadísticos confiables. Además, la variable de estudio, estadio clínico de COVID 19, no se valoraba de la misma manera en los artículos incluidos y por ende los grupos de comparación no eran iguales, mas sí similares.

VI. CONCLUSIONES

El presente estudio de revisión sistemática, y de acuerdo a los objetivos planteados, concluye que el estadio clínico de COVID 19 es factor de riesgo para parto

pretérmino. Destacando el estadio severo y crítico de COVID 19, los cuales aumentaron el riesgo de parto pretérmino.

Además, el parto pretérmino iatrogénico es el que se presenta con mayor frecuencia, con relación significativa en COVID severo y crítico.

Por último, la edad materna avanzada y el diagnóstico en el tercer trimestre son factores de severidad para COVID 19 mas aún faltan evidencia para determinar si la presencia de estos en pacientes con COVID 19 aumentan el riesgo de parto pretérmino.

VII. RECOMENDACIONES

- Se recomienda un mayor acceso a bases de datos para la ampliación de estudios en futuras investigaciones.
- Realizar mayores estudios a nivel nacional y latinoamericano, principalmente estudios analíticos, ya que los artículos son prácticamente nulos considerando un amplio tamaño de muestra con análisis estadístico adecuado para validar los estudios a gran escala.
- Indagar sobre otros factores de riesgo además de la edad materna y edad gestacional para la severidad de COVID 19 y su implicancia en parto pretérmino.

REFERENCIAS

1. Huertas Tacchino Erasmo. Parto pretérmino: causas y medidas de prevención. Rev. peru. ginecol. obstet. [Internet]. 2018 Jul

[citado 2021 Jun 1]; 64(3): 399-404.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2104>.

2. OMS. Nacimientos prematuros [Internet]. 2018 Feb [citado 2021 Jun 01] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
3. Manual de recomendaciones en el embarazo y parto prematuro. Montevideo: Ministerio de Salud, 2019. 75 p. ISBN: 978-9974-8602-4-7. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/manual-recomendaciones-embarazo-parto-prematuro>
4. Guevara E, Carranza C, Zevallos K, Espinola M, Arango P, Ayala F. Prevalencia y caracterización de gestantes seropositivas para SARS CoV2. Rev Peru Investig Matern Perinat 2020; 9(2):11-5. DOI: <https://doi.org/10.33421/inmp.2020198%20>
5. Dávila C, Hinojosa R, Espinola M, Torres E, Guevara E, Espinoza Y et al. Resultados materno-perinatales en gestantes con COVID-19 en un hospital nivel III del Perú. Rev. Perú. med. exp. salud pública [Internet]. 2021 Ene [citado 2021 Jul 01]; 38(1):58-63. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342021000100058&lng=es. Epub 22-Dic-2020. <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2021.381.6358>.
6. Castrillón F, Montoya A. SARS COV 2/COVID 19: el virus, la enfermedad y la pandemia. Medicina & Laboratorio 2020; 24:183-205. [Internet]. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096519/covid-19.pdf>
7. Jering K, Clagget B, Cunningham J, Rosenthal N, Vardeny O, Greene M, et al Características clínicas y resultados de mujeres hospitalizadas que dan a luz con y sin COVID-19. 2021. doi:10.1001/jamainternmed.2020.9241
8. Taghavi S, Heidari S, Jahanfar S, Amirjani S, Aji-Ramkani A, Azizi-Kutenaee et al. Obstetric, maternal, and neonatal outcomes in COVID-19 compared to healthy pregnant women in Iran: a retrospective, case-control study. Middle

- East Fertil Soc J. 2021;26(1):17. doi: 10.1186/s43043-021-00059-2. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34149282; PMCID: PMC8202219.
9. Carrasco, I., Muñoz-Chapuli, M., Vigil-Vázquez, S. et al. SARS-COV-2 infection in pregnant women and newborns in a Spanish cohort (GESNEO-COVID) during the first wave. BMC Pregnancy Childbirth. 2021 .21(326) <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03784-8>
 10. Martinez O, Prats P, Muner M, Encinas M, Perez N, Vila M, et al. The association between SARS-CoV-2 infection and preterm delivery: a prospective study with a multivariable analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2021 Apr 1;21(1):273. doi: 10.1186/s12884-021-03742-4. PMID: 33794829; PMCID: PMC8016158.
 11. Cuñarro Y, Pintado P, Hernández C, Paya-Martínez P, López R, Cueto I, et al. Comparing Infection Profiles of Expectant Mothers with COVID-19 and Impacts on Maternal and Perinatal Outcomes between the First Two Waves of the Pandemic. Journal of Personalized Medicine 2021; 11(7), 599; <https://doi.org/10.3390/jpm11070599>
 12. Bellos I, Pandita A, Panza R. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women infected by SARS-CoV-2: A meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021 Jan; 256:194-204. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.038. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33246205; PMCID: PMC7664337.
 13. Vousden. The incidence, characteristics and outcomes of pregnant women hospitalized with symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection in the UK from March to September 2020: a national cohort study using the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251123>
 14. Vielma S, López M, Bustos J, Assar R, Valdés F. Parto prematuro en pacientes COVID-19 en Hospital San Juan de Dios. Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2020 Sep [citado 2021 Mayo 28]; 85(1):59-66. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262020000700009&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262020000700009>.

15. Maguina C, Gastelo R, Tequen A. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. Rev Med Hered [online]. 2020, vol.31, n.2, pp.125-131. ISSN 1018-130X. <http://dx.doi.org/10.20453/rmh.v31i2.3776>.
16. Mendoza A et al. Clasificación clínica y tratamiento temprano de la COVID-19. Reporte de casos del Hospital de Emergencias Villa El Salvador, Lima-Perú. Acta méd. Peru [online]. 2020, vol.37, n.2, pp.186-191. ISSN 1728-5917. <http://dx.doi.org/10.35663/amp.2020.372.968>.
17. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de COVID-19: Guía en Versión Corta. Versión 1, mayo 2021. Lima: EsSalud; 2021. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/guias/GPC_COVID_19_Version_corta.pdf
18. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women With COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. Arch Pathol Lab Med. 2020 Jul 1;144(7):799-805. doi: 10.5858/arpa.2020-0901-SA. PMID: 32180426.
19. Al-Matary A, Almatari F, Al-Matary M, AlDhaefi A, Alqahtani M, Alhulaimi E, et al. Clinical outcomes of maternal and neonate with COVID-19 infection - Multicenter study in Saudi Arabia. J Infect Public Health. 2021 Apr 20;14(6):702-708. doi: 10.1016/j.jiph.2021.03.013. Epub ahead of print. PMID: 34020209; PMCID: PMC8056848.
20. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020 May;2(2):100107. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32292902; PMCID: PMC7104131.
21. Yanque O, Zafra J, Taype A, Arroyo J, Rosales C, Mucha J et al. Guía de práctica clínica para la prevención y manejo del parto pretérmino en el Seguro Social del Perú (EsSalud), 2018. Acta méd. Peru [Internet]. 2019 Ene [citado 2021 Mayo 30]; 36(1): 46-56. Disponible en:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172019000100008&lng=es.

22. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong C, Dashe J, Hoffman B, et al. Williams Obstetricia. 25ª ed. México: Mc Graw Hill; 2019.
23. Pacheco J. Parto pretérmino, avances y retos: A manera de prólogo. Rev. peru. ginecol. obstet. [Internet]. 2018 Jul [citado 2021 Mayo 30]; 64(3): 393-398. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322018000300012&lng=es. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.31403/rpg.o.v64i2102>.
24. Voto L, Valenti E, Asprea I, Voto G, Votta R. Parto prétermino. FASGO. [Internet]. Mayo 2014 [citado el 29 de mayo de 2021]; 13(1): 5 – 10. Disponible en: http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso_Part0_Pretermino.pdf
25. Quirós G, Alfaro R, Bolívar M, Solano N. Amenaza de parto pretérmino. Rev CI EMed UCR. 2016; 1(1): 75-80. ISSN 2215-2741 Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2016/ucr161h.pdf>
26. Manterola C, Quiroz G, Salazar P, García N. Metodología de los tipos y diseños de estudio más frecuentemente utilizados en investigación clínica. Revista Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2019 Feb [citado 2021 Mayo 30]; 30(1): 36-49. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864019300057#bibl0005>
27. Soriano A. Diseño y validación de instrumentos de medición. Editorial Universidad Don Bosco. 2014 Dic; 8(13): 19-40. [Citado 20 Oct 2020]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/47265078.pdf>
28. AMM. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2017. [Citado 20 Oct 2020]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki->

de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/

29. Bozkurt F, Çoşkun Ö, Yeleç S, Bekçibaşı M, Asena M, Bağlı I. Comparison of the Clinical and Laboratory Findings in COVID-19 Positive Pregnants without Comorbidity. *Turk J Med Sci.* 2021 Jul. doi: 10.3906/sag-2105-116. PMID: 34233388.
30. Lai J, Romero R, Tarca A, Iliodromiti S, Rehal A, Banerjee A, et al. SARS-CoV-2 and the subsequent development of preeclampsia and preterm birth: evidence of a dose-response relationship supporting causality. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2021 Dec; 225(6):698-693, ISSN 0002-9378, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.020>.
31. Cosma S, Carosso A, Cusato J, Borella F, Carosso M, Gervasoni F, et al. Preterm birth is not associated with asymptomatic/mild SARS-CoV-2 infection per se: Pre-pregnancy state is what matters. *PLoS ONE.* 2021 Aug; 16(8): e0254875. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254875>
32. Villar J, Ariff S, Gunier R, 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 Nov; 175(8): 817-826. DOI 10.1001/jamapediatrics.2021.1050
33. Crovetto F, Crispi F, Llurba E, Pascal R, Larroya M, Trilla C, et al. KidsCorona Pregnancy COVID-19 Group. Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection on Pregnancy Outcomes: A Population-based Study. *Clin Infect Dis.* 2021 Nov; 73(10): 1768-1775. doi: 10.1093/cid/ciab104. PMID: 33556958; PMCID: PMC7929066.
34. Metz T, Clifton R, Hughes B, Sandoval G, Saade G, Grobman W, et al. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2021 Apr; 137(4): 571-580. DOI 10.1097/AOG.0000000000004339
35. Blitz M, Gerber R, Gulersen M, Shan W, Rausch A, Prasannan L, et al. Preterm birth among women with and without severe acute respiratory

- syndrome coronavirus 2 infection. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021 Dec; 100(12): 2253-2259. doi: 10.1111/aogs.14269. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34546577; PMCID: PMC8652761.
36. Lokken E, Huebner E, Taylor G, Hendrickson S, Vanderhoeven J, Kachikis A, et al. Disease severity, pregnancy outcomes and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2021 Jul; 225(1): 77e1-77e14. DOI 10.1016/j.ajog.2020.12.1221
 37. Limaye M, Roman A, Trostle M, Venkatesh P, Lantigua M, Brubaker S, et al. Predictors of severe and critical disease in pregnant women with SARS-CoV-2. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Sep; 1:1-5. doi: 10.1080/14767058.2021.1951216. PMID: 34470122; PMCID: PMC8425435.
 38. Verma S, Bradshaw C, Auyeung N, Lumba R, Farkas J, Sweeney N, et al. Outcomes of Maternal-Newborn Dyads After Maternal SARS-CoV-2. *Pediatrics.* 2020 Oct;146(4). DOI 10.1542/peds.2020-005637
 39. Khoury R, Bernstein P, Debolt C, Stone J, Sutton D, Simpson L, et al. Characteristics and outcomes of 241 births to women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection at Five New York City Medical Centers. *Obstet Gynecol.* 2020 Aug;136(2):273-282. DOI 10.1097/AOG.0000000000004025
 40. London V, McLaren R, Atallah F, Cepeda C, McCalla S, Fisher N, et al. The Relationship between Status at Presentation and Outcomes among Pregnant Women with COVID-19. *Am J Perinatol.* 2020 Aug; 37(10): 991-994. DOI 10.1055/s-0040-1712164
 41. Hernández M, Carvajal A, Rísquez A, Guzmán M, Cabrera C, Drummond T. Consenso de la COVID-19 en el embarazo. *Bol Venez Infectol.* [Internet]. 2021 Jun [citado 2021 Diciembre 10]; 32(1). Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/07/1255046/01-hernandez-m-7-26.pdf#:~:text=Despu%C3%A9s%20de%20un%20a%C3%B1o%20de,el%20parto%20y%20el%20puerperio.>

42. Gupta P, Kumar S, Sharma SS. SARS-CoV-2 prevalence and maternal-perinatal outcomes among pregnant women admitted for delivery: Experience from COVID-19-dedicated maternity hospital in Jammu, Jammu and Kashmir (India). *J Med Virol.* 2021 May; 93(9):5505-5514. DOI 10.1002/jmv.27074
43. Vigil-De Gracia P, Caballero L, Chinkee J, Luo C, Sánchez J, Quintero A et al. COVID-19 y embarazo. Revisión y actualización. *Rev. peru. ginecol. obstet.* [Internet]. 2020 Abr [citado 2021 Dic 10]; 66(2): 00006. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322020000200006&lng=es. <http://dx.doi.org/10.31403/rpgo.v66i2248>.
44. Donoso E, Carvajal J, Vera C, Poblete J. La edad de la mujer como factor de riesgo d mortalidad materna, fetal, neonatal e infantil. *Rev. Médica Chile.* 2014; 142: 168-174. [Citado 10 Oct 2020]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v142n2/art04.pdf>

ANEXOS

Anexo 01:

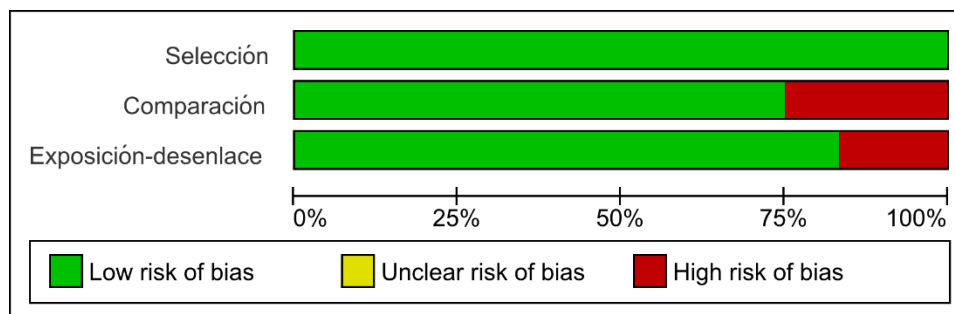
Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
VI: ESTADIO CLÍNICO DE COVID 19	La clasificación clínica de los cuadros probables de COVID 19 se dividen en 4 y facilitan la organización del tratamiento sin necesidad de pruebas diagnósticas. ¹⁶	Se determina 5 grupos: <ul style="list-style-type: none">• Prueba virológica positiva (PCR o Antigénica) sin síntomas• Síntomas respiratorios altos• Neumonía leve• Neumonía c/IRA, inflamación o hipercoagulabilidad• Con criterio de intubación, ventilación invasiva, shock o FMO	<ul style="list-style-type: none">• Asintomático• Leve• Moderado• Severo• Crítico	Cualitativo nominal
VD: PARTO PRETÉRMINO	Nacimiento de producto nacido vivo menor a las 37 semanas de gestación. ²¹	Se considera al parto producido antes de las 37 semanas gestacionales.	<ul style="list-style-type: none">• Iatrogénico• Espontáneo	Cualitativo nominal

COVARIABLE: EDAD MATERNA	Edad cronológica de la madre al momento del parto. ⁴⁴	Se refiere a la edad de la madre en el momento del parto	Edad en años	Cuantitativa
---	--	--	--------------	--------------

Anexo 3:

Análisis general de riesgo de sesgo según Escala New Castle-Ottawa



Anexo 4:

Análisis individual de riesgo de sesgo según Escala New Castle-Ottawa

	Selección	Comparación	Exposición-desenlace
BLITZ 2021	+	+	+
COSMA 2021	+	+	-
CROVETTO 2021	+	+	+
KHOURY 2020	+	-	+
LIMAYE 2021	+	-	+
LOKKEN 2021	+	+	+
LONDON 2020	+	+	-
METZ 2021	+	+	+
VERMA 2020	+	-	+
VIELMA 2020	+	+	+
VILLAR 2021	+	+	+
VOUSDEN 2021	+	+	+