



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**ASOCIACIÓN ENTRE ANTICUERPOS CONTRA SARS-CoV-2 EN
GESTANTES HOSPITALIZADAS EN TRABAJO DE PARTO Y EL
RIESGO DE PREECLAMPSIA**

**SARS-CoV-2 ANTIBODY STATUS AT TIME OF DELIVERY AND THE
RISK OF PREECLAMPSIA**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

ALUMNO(S):

Arianna Sibila Portmann Baracco

Rodrigo Geronimo Alcorta Proaño

Claudia Nuñez Mochizaki

ASESOR(ES):

Mauricio La Rosa de los Ríos

CO ASESOR (ES):

Camille María Webb Camminati

LIMA - PERÚ

2022

JURADO

Presidente: Dra Carmen Victoria González Falla

Vocal: Dr Cesar Antonio Loza Munarriz

Secretario: Dra Larissa Otero Vegas

Fecha de Sustentación: 20 de mayo del 2022

Calificación: Aprobado

ASESORES DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

ASESOR

Dr. Mauricio La Rosa de los Ríos

Departamento Académico de Clínicas Quirúrgicas Sección Ginecología

ORCID: 0000-0003-0183-1706

CO-ASESOR

Dra. Camille María Webb Camminati

Departamento Académico de Clínicas Médicas Sección Medicina

ORCID: 0000-0003-4427-9931

DEDICATORIA

Para José Antonio Valle, Sibila Baracco, Ricardo Nuñez, Ana María Mochizaki,
Teresa Takahashi, Roxana Proaño, Herbert Alcorta y Guilda Suarez.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a nuestros asesores Dr. Mauricio La Rosa de los Ríos y Dra. Camille
María Webb Camminati, y a todo el personal de salud que participó del estudio.
También agradecemos al Dr. Carlos Alberto Caparó y al Dr. Juan Trelles por su
colaboración

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Este estudio no recibió fuente de financiamiento

TABLA DE CONTENIDOS

Introducción.....	1
Materiales y métodos.....	3
Resultados.....	5
Discusión.....	7
Conclusiones.....	13
Referencias bibliográficas.....	14
Tablas	19
Tabla 1	19
Tabla 2	20
Tabla 3	21

Resumen estructurado:

Introducción: Las gestantes con COVID-19 tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones maternas y neonatales. Al principio de la pandemia en el Perú, el tamizaje universal utilizado en pacientes obstétricas fue con pruebas de anticuerpos contra SARS-CoV-2. Existe poca evidencia acerca del riesgo de preeclampsia en gestantes seropositivas. Nuestro objetivo fue evaluar la asociación entre la seropositividad en pacientes gestantes no vacunadas y preeclampsia. **Materiales y métodos:** Se realizó una cohorte retrospectiva de gestantes hospitalizadas del 1 de agosto al 30 de septiembre del 2020. Se incluyó pacientes adultas hospitalizadas en trabajo de parto que cuenten con una prueba de anticuerpos para SARS-CoV-2. Las pacientes seropositivas se clasificaron en: IgG+, IgM+ o IgG+/IgM+. El desenlace primario fue el desarrollo de preeclampsia. Se realizaron análisis bivariados y multivariados. **Resultados:** Se incluyeron cuatrocientos cuarenta pacientes. 275 con serología negativa y 165 con positiva. La seropositividad no se asoció con tasas más altas de preeclampsia ($p=0.183$) o a preeclampsia con signos de severidad ($p=0.916$) aún después de haber ajustado la edad materna a > 35 , $BMI \geq 30$, nuliparidad y previa historia de preeclampsia y tipo de estado serológico (IgG+, IgM+ y IgG+IgM+). El antecedente de preeclampsia previa tuvo la mayor asociación con el desarrollo de preeclampsia (OR=13.40 95% IC [4.98-36.09]; $p<0.05$) y con la preeclampsia con signos de severidad (OR=5.46 95% IC [1.65-18.02]; $p<0.05$). **Conclusión:** Durante los primeros 6 meses de pandemia en una población obstétrica, no hubo asociación entre seropositividad para SARS-CoV-2 y el riesgo de preeclampsia al momento del parto.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, preeclampsia, embarazo

Summary

Introduction: Pregnant patients with COVID-19 are at an increased risk of several maternal and neonatal complications. At the beginning of the pandemic in Peru, universal screening in obstetric patients was performed with SARS-CoV-2 antibody. There is limited knowledge about the risk of preeclampsia in seropositive pregnant people prior to vaccination. Our objective was to evaluate the association between seropositivity in unvaccinated patients and risk of preeclampsia.

Materials and methods: We conducted a retrospective cohort study of pregnant patients admitted from August 1st to September 30th, 2020. We included adult patients admitted in labor who had an antibody test taken. Patients were classified into seropositive groups: IgG+, IgM+, or both IgG+ and IgM+. Our primary outcome was the prevalence of preeclampsia. Bivariate and multivariable analyses were performed. **Results:** Four hundred and forty patients were included in the study. Of these, 275 were negative, and 165 were positive for SARS-CoV-2 antibodies. Seropositivity was not associated with higher rates of preeclampsia ($p=0.183$), or with preeclampsia with severe features ($p=0.916$) even after adjusting for maternal age > 35 , BMI ≥ 30 , nulliparity, and previous history of preeclampsia, and type of serologic status (IgG+, IgM+, and IgG+IgM+). Previous preeclampsia had the greatest association with development of preeclampsia (OR=13.40 95% IC [4.98-36.09]; $p<0.05$), and with preeclampsia with severe features (OR=5.46 95% IC [1.65-18.02]; $p< 0.05$). **Conclusions:** We found that in an obstetric population during the first 6 months of the pandemic there was no association between SARS-CoV-2 antibody status and the risk of preeclampsia at time of delivery.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, preeclampsia, pregnancy

INTRODUCCIÓN:

La pandemia de COVID-19 ha causado un gran impacto en la economía mundial y ha afectado considerablemente a nivel del sistema de salud. El Perú se ha visto severamente afectado por esta enfermedad, como resultado de la limitación de recursos, de un sistema de salud pública saturado, un porcentaje de PBI excesivamente bajo destinado al área de salud, una notoria centralización en nuestra capital y por último, una falta de liderazgo marcada por parte de las autoridades del Perú [1]. De esta manera el país alcanza la tasa de mortalidad más alta del mundo [2] y en el 2021 la COVID-19 se convierte en la primera causa de mortalidad materna en el país representando más del 38% [3]. De esta forma, las gestantes comienzan a ser consideradas población vulnerable y se comienzan a publicar diferentes estudios en los que se concluye que las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (RR:3.0), ventilación invasiva (RR:2.9) y mortalidad materna (RR:1.7) [4].

Además, diferentes estudios reportan que las gestantes tienen un mayor riesgo de complicaciones maternas y neonatales debido a la COVID-19 [5]. La infección durante el embarazo ha sido asociado con un incremento del riesgo de desarrollar preeclampsia (OR 1.58, 95% IC 1.39-1.80) y preeclampsia con signos de severidad (OR 1.76, 95% IC 1.18-2.63) [6]. La infección por SARS-CoV-2 produce una desregulación de los factores anti angiogénicos que pueden estar asociados con resultados adversos del embarazo, ya que es la vía final común hacia la preeclampsia [7].

Al inicio de la pandemia, la reacción de cadena de polimerasa (PCR) o pruebas de antígeno no estaban disponibles o eran muy limitadas. Por ello, en Perú

se realizó el tamizaje universal en pacientes obstétricas con pruebas de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 [8]. Previo a que estuviera disponible la vacunación, una prueba positiva de anticuerpos, reflejaba una infección que había ocurrido al menos una semana antes de la admisión [9].

Sin embargo, existe conocimiento limitado sobre el riesgo de preeclampsia basado en el estado serológico previo a la vacunación.

Nuestro objetivo es evaluar la asociación entre anticuerpos para SARS-CoV-2 en pacientes gestantes no vacunadas y el desarrollo de preeclampsia.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se realizó una cohorte retrospectiva de pacientes embarazadas ingresadas en un hospital público peruano del 1 de agosto al 30 de septiembre del 2020. Se incluyeron pacientes gestantes adultas (18 años o más) ingresadas para trabajo de parto que cuenten con una prueba de anticuerpos para SARS-CoV-2 al momento de la hospitalización. Debido a la pandemia de COVID-19, se realizó prueba rápida de anticuerpos obligatoria para SARS-CoV-2 al ingreso de todos los pacientes. Se excluyeron a los pacientes con datos no concluyentes en las pruebas rápidas de anticuerpos. Las vacunas contra el COVID-19 no se encontraban disponibles en el país durante el periodo en el que se recolectaron los datos.

Se calculó un tamaño muestral de 356 pacientes (89 seropositivos y 267 seronegativos) para lograr un poder del 80% con un intervalo de confianza del 95% según la prevalencia estimada de preeclampsia en estudios previos [11,12]. La relación de sujetos expuestos a no expuestos fue de 3:1 según la seroprevalencia publicada. Revisamos todas las historias clínicas de pacientes elegibles que pertenecían al periodo del estudio. Los pacientes fueron clasificados en seropositivos para SARS-CoV-2 y seronegativos para SARS-CoV-2 según los resultados de la prueba rápida de anticuerpos. La prueba de anticuerpos se realizó con Standard Q Covid-19 IgG+IgM Combo-SD Biosensor. Se registraron los datos sobre el resultado de la prueba rápida y el grupo seropositivo se subdividió en IgM+, IgG+ o IgM+IgG+.

El desenlace primario fue el diagnóstico de preeclampsia durante o al momento de la hospitalización. La exposición principal fue la presencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2. Todas las historias clínicas fueron revisadas

por el equipo del estudio para determinar el diagnóstico de preeclampsia siguiendo las guías actuales [10]. Adicionalmente, los pacientes que desarrollaron preeclampsia fueron subdivididos en base a la presencia o ausencia de signos de severidad. Además, se registró variables de edad, peso, talla, número de gestaciones previas, comorbilidades, gestación múltiple y antecedente de preeclampsia. Este estudio fue aprobado por los comités de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Cayetano Heredia.

Se utilizó STATA 16 para el análisis estadístico. Se calculó medianas y rangos intercuartiles para valores numéricos y frecuencias para valores categóricos. El Odds ratio (OR), el odds ratio ajustado (aOR) y el 95% de intervalo de confianza (IC) para la asociación entre el estado serológico, la preeclampsia y la preeclampsia con signos de severidad se calcularon utilizando regresión logística, ajustando la edad materna, el índice de masa corporal (IMC), nuliparidad e historia previa de preeclampsia. El análisis se repitió de acuerdo con cada método diagnóstico. Se estableció que un valor de $p < 0.05$ es considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS:

El análisis incluyó a 440 pacientes ingresadas en trabajo de parto del 1 de agosto al 30 de septiembre de 2020 de las cuales 165 pacientes fueron seropositivas y 275 fueron seronegativas para SARS-CoV-2.

Todos los pacientes tenían al menos 28 semanas de gestación o más al momento del ingreso a hospitalización, lo que significa que su gestación comenzó antes de la pandemia. La mediana de edad (RIQ) fue de 27 (9) y el 11.82% tenía más de 35 años. La mediana del IMC (RIQ) fue de 28.3 (6.16) en pacientes seropositivos y de 26.1 (6,12) en pacientes seronegativos ($p < 0.01$). De todos los pacientes, el 26.02% era obeso, 4.09% tenía antecedente de preeclampsia y el 37.27% era nulípara. Las características basales de la población de estudio se presentan en la Tabla 1.

La incidencia de preeclampsia fue de 10,42% sin diferencia significativa entre el grupo seropositivo y el grupo seronegativo ($p = 0,09$) (tabla 2). La incidencia de preeclampsia con signos de severidad fue de 5,68%; 5,45% en el grupo seropositivo y 5,82% en el grupo seronegativo ($p = 0,873$). De todos los pacientes con prueba rápida de anticuerpos positiva, 18,86% tenían solo IgG+, el 2,05% tenían solo IgM+ y el 16,59% tenía IgG+/IgM+. No se encontró asociación entre la seropositividad para SARS-CoV-2 y preeclampsia (OR=0,056 95% IC [0.28-1.11]; $p = 0.095$) ni preeclampsia con signos de severidad (OR=0,93 IC 95% [0.4-2.16]; $p = 0,873$). Cuando se ajustó para una edad materna >35 , $IMC \geq 30$, nulípara y antecedente previo de preeclampsia, se encontraron resultados similares (aOR=0.6 IC 95% [0.28-1.27], $p = 0.183$ para preeclampsia; y aOR=1.05 IC 95% [0.42-2.6], $p = 0.916$ para preeclampsia con signos de severidad). El análisis por subgrupos

(IgG+, IgM+ e IgG+IgM+) no mostró asociación significativa. Ningún paciente con prueba rápida IgM+ desarrolló preeclampsia. El antecedente de preeclampsia se asoció significativamente con el desarrollo de preeclampsia (OR=13.40 IC 95% [4.98-36.09]; $p<0.05$) y preeclampsia con signos de severidad (OR=5.46 IC 95% [1.65-18.02]; $p<0.05$) (Tabla 3). La edad > 35 años no se asoció significativamente con el desarrollo de preeclampsia (OR=1.99 95% IC [0.9-4.39]; $p=0.09$), ni con el desarrollo de preeclampsia con signos de severidad (OR=2.53 IC 95% [0.96-6.67]; $p=0.06$). Otras variables como la paridad, el IMC, la diabetes gestacional, la hipertensión arterial previa y la diabetes mellitus previa no se asociaron con el desarrollo de preeclampsia en nuestra población.

DISCUSIÓN:

Nuestro estudio encontró que no existe una asociación entre el riesgo de desarrollar preeclampsia y la presencia de anticuerpos contra SARS-CoV-2 en una población obstétrica no vacunada durante los primeros 6 meses de la pandemia. En contraste con otros estudios que encontraron una asociación entre COVID-19 agudo y preeclampsia [6], nuestros resultados sugieren que la conversión serológica durante el embarazo no se asocia con este resultado.

La incidencia de preeclampsia en nuestro estudio fue de 10.42%. Estos resultados son consistentes con estudios previos realizados en Perú donde la preeclampsia ocurre en el 5-12% de todos los embarazos [13,14]. De todos los pacientes con preeclampsia, se estima que el 25% desarrolla signos de severidad [15]. Sin embargo, la incidencia de preeclampsia con signos de severidad en nuestro estudio fue más de 50%. Si bien esto puede estar influenciado por la naturaleza de nuestra institución -un centro de referencia de tercer nivel- se ha descrito que la prevalencia de preeclampsia con signos de severidad en países en desarrollo de bajo y mediano ingreso es siete veces más elevada que en países desarrollados con altos ingresos. [16] Dentro de la población evaluada en nuestro estudio, el factor de riesgo más fuerte para desarrollar preeclampsia fue el antecedente de preeclampsia en un embarazo previo.

La evidencia con respecto a la asociación entre COVID-19 y preeclampsia se ha construido en base a reportes de caso y estudios observacionales [12,17]. Esta fue apoyada posteriormente por un metaanálisis reciente en el que se reporta que

pacientes embarazadas con un PCR o prueba de antígeno positiva para infección de SARS-CoV-2 durante su embarazo tienen un riesgo incrementado de desarrollar preeclampsia (OR 1.58, 95% IC 1.39-1.80; $P < 0.0001$), preeclampsia con signos de severidad (OR 1.76, 95% IC 1.18-2.63), eclampsia (OR 1.97, 95% IC 1.01-3.84) y síndrome de HELLP (OR 2.10, 95% IC 1.48-2.97). Tanto la infección de SARS-CoV-2 asintomática como sintomática aumentaban la probabilidad de preeclampsia; sin embargo, la probabilidad era mayor en pacientes con enfermedad sintomática [6]. Una cohorte multinacional encontró un aumento (RR 1.76; 95% IC, 1.27-2.43) en el riesgo de desarrollar preeclampsia con la infección por SARS-CoV-2 diagnosticada en su gran mayoría mediante PCR (98.1%) [18]. Por el contrario, nuestro estudio encontró que en el momento de la hospitalización para el parto dentro de los primeros 6 meses de la pandemia, el estado serológico de las pacientes embarazadas no se asoció a un mayor riesgo de preeclampsia.

Creemos que nuestros resultados difieren con respecto a los estudios previos debido al método que se utilizó para la evaluación de la exposición a SARS-CoV-2. Nuestro estudio evaluó anticuerpos mientras que estudios previos usaban PCR y/o pruebas de antígenos que evaluaban la presencia del virus en ese momento específico. La seroconversión ocurre después de una semana de exposición [9], y la mayoría de los pacientes muestran una fuerte respuesta de anticuerpos después de 17 - 23 días [19]. Todos los pacientes tenían al menos 28 semanas de gestación al momento del ingreso a hospitalización. Debido al periodo de tiempo en el que se realizó el estudio, todas las pacientes estaban embarazadas al momento del caso cero en el Perú, por lo que puede asumirse que la seroconversión ocurrió durante

ese embarazo. El uso del test de anticuerpos puede ser útil para valorar el diagnóstico de COVID-19 en personas que no obtuvieron un test viral positivo [9]. Por lo tanto, nuestra cohorte ofrece información sobre una población más amplia expuesta al SARS-CoV-2 durante el embarazo.

Una mirada más cercana a la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 puede explicar el aumento del riesgo de preeclampsia en estudios que emplearon PCR y pruebas de antígeno: la infección produce una alteración del sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS) al disminuir la expresión de la ECA2 [20]. Este sistema juega un rol importante en la regulación de la circulación feto placentaria para procurar un flujo sanguíneo placentario adecuado para la oxigenación y maduración fetal. La desregulación de los factores anti angiogénicos se asocia con resultados adversos del embarazo, particularmente el desarrollo de preeclampsia y restricción del crecimiento fetal [21]. Sin embargo, se desconoce si estos cambios y su impacto son transitorios durante la infección aguda o si tienen un efecto duradero durante el embarazo.

La diferencia entre nuestros resultados y los de los estudios que utilizaron pruebas virales sugiere que, si bien la infección aguda por SARS-CoV-2 se asocia con preeclampsia durante el curso de la enfermedad, la exposición al SARS-CoV-2 durante el embarazo al menos una semana antes del parto con la seroconversión consecutiva no está asociada con este resultado en particular. Los pocos estudios que evaluaron los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 mediante inmunoensayos durante el embarazo, no encontraron asociaciones entre la seropositividad y las

complicaciones obstétricas y/o neonatales [22,23]. Estos resultados son similares a los nuestros; sin embargo, ellos combinaron el uso de PCR y pruebas de anticuerpo mientras que nosotros usamos exclusivamente pruebas de anticuerpos. Nuestros resultados insinúan que el estatus serológico de las pacientes no debería alterar el comportamiento terapéutico con respecto al riesgo de preeclampsia.

Un metaanálisis reciente [6] se ha convertido en una pieza clave para el conocimiento de lo que respecta a la relación entre la COVID-19 y la preeclampsia; sin embargo, la gran mayoría (más del 94%) de las pacientes consideradas fueron diagnosticadas mediante pruebas de PCR al momento de la admisión al parto [24]. Dada la contradicción con las cohortes que no lograron encontrar una asociación al incluir la infección durante el embarazo o emplear otros métodos de diagnóstico, como nuestro estudio, determinar el papel del momento de la infección por SARS-CoV-2 en el desarrollo de la preeclampsia debe seguir siendo una prioridad de investigación.

Asimismo, un estudio que comparó el COVID-19 temprano (antes de la semana 32) versus COVID-19 tardío (después de la semana 32) encontró que solo el primero se asoció con un aumento en hipertensión inducida por el embarazo (HR 2.17 [IC 95%, 1.11-4.24]) [25]. Esto podría sugerir un efecto importante de la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo temprano y que se necesitará una comprensión más profunda de los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la preeclampsia en pacientes con COVID-19 para guiar las decisiones clínicas. Ciertamente, el comienzo de la era de la vacunación contra el SARS-CoV-2

también puede afectar las probabilidades de desarrollar preeclampsia después de la infección y requiere más investigación.

Una de las fortalezas del estudio es que evaluamos el estado serológico en una población obstétrica con detección universal basada en pruebas rápidas de anticuerpos durante los primeros seis meses de la pandemia de COVID-19. Adicionalmente, hasta donde sabemos, nuestro estudio es la cohorte más grande que evalúa el impacto del estado serológico en las tasas de preeclampsia, antes de la implementación de la vacuna. Por otro lado, hay algunas limitaciones a considerar en este estudio. En primer lugar, obtuvimos datos del estado serológico de una prueba rápida. Esta no tiene la capacidad de detectar la enfermedad durante el momento agudo de la infección por SARS-CoV-2. Además, esta prueba tiene una sensibilidad del 94.5% y una especificidad del 95.7% [26]. Y si bien esta fue la sensibilidad y especificidad reportada por el laboratorio SD BIOSENSOR respecto a las pruebas serológicas utilizadas en nuestro estudio, diferentes estudios demuestran una sensibilidad y especificidad mucho más baja además de una variación de la sensibilidad dependiendo de la fecha en la que se toma la prueba con respecto al inicio de síntomas del paciente. Un metaanálisis reportó que la sensibilidad es menor cuando la prueba serológica es tomada en las primeras semanas de inicio de síntomas reportando que la combinación de IgG + e IgM + tienen una sensibilidad del 30.1% si la prueba es tomada entre el día 1 y 7 del inicio de síntomas, una sensibilidad del 72.2% entre el día 8-14, 91.4% entre el día 15-21 y por último una sensibilidad del 96% entre los días 21-35. [27]. Asimismo, un estudio que evaluó las pruebas rápidas utilizadas en el Perú demostró, que la

sensibilidad aumentaba con el transcurso del tiempo, reportándose una sensibilidad del 0% en la primera semana, 33.3% durante la segunda semana y 50.0% después de la segunda semana; por lo que el uso de estas pruebas serológicas representa una gran limitación en nuestro estudio [28]. De manera similar, no se pudo recolectar datos adicionales con respecto al momento de infección por SARS-CoV-2, por lo que no se puede establecer el impacto del momento de infección en el desarrollo de preeclampsia.

Por otro lado, se encontraron limitaciones basadas en el diseño retrospectivo, así como en la revisión de datos de las historias clínicas en registros en papel. Algunos datos sobre la altura, el peso y el historial médico anterior se encontraban incompletos, y no fue posible recolectar adecuadamente estos datos faltantes. La información, además, fue obtenida muchas veces de los registros de los centros de primer nivel adjuntados en las historias clínicas. Por lo tanto, la precisión de los datos fue extraída de los cuestionarios proporcionados por las instituciones de atención primaria de salud de la que provenían los formatos.

Por último, no se incluyó un registro de la edad gestacional de las pacientes, por lo que no se pudo estimar en qué momento de la gestación se podría haber dado la seroconversión.

CONCLUSIONES:

En conclusión, encontramos que en una población obstétrica durante los primeros 6 meses de la pandemia no hubo asociación entre el estado de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 y el riesgo de preeclampsia al momento del parto. Se necesitan más estudios para evaluar más a fondo el impacto de la seroconversión natural durante el embarazo y su impacto en las tasas de preeclampsia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schwalb A, Seas C. The COVID-19 Pandemic in Peru: What Went Wrong?. *Am J Trop Med Hyg.* 2021;104(4):1176-1178. Published 2021 Feb 16. doi:10.4269/ajtmh.20-1323
2. Mortality analyses [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [cited 2022Feb20]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>
3. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Situación Epidemiológica de la Mortalidad Materna en el Perú. Viceministerio de Salud Pública. Ministerio de Salud. 2021. <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/teleconferencia/2021/SE162021/03.pdf>
4. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1641–1647. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e3external icon>
5. Gurol-Urganci I, Jardine J, Carroll F et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2021
6. Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-COV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis [published

- online ahead of print, 2021 Jul 21]. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;S0002-9378(21)00795-X. doi:10.1016/j.ajog.2021.07.009
7. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation.* 2011;123(24):2856-2869. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853127
 8. Guevara-Ríos Enrique, Espinola-Sánchez Marcos, Carranza-Asmat César et al. Anticuerpos anti-SARS-COV-2 en gestantes en un hospital nivel III de Perú. *Rev. peru. ginecol. obstet.* [Internet]. 2020 Jul [citado 2022 Mar 03] ; 66(3): 00002. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322020000300002&lng=es. [http://dx.doi.org/10.31403/rpgo.v66i2259.](http://dx.doi.org/10.31403/rpgo.v66i2259)
 9. Interim guidelines for covid-19 antibody testing [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention; [cited 2022Feb19]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html#print>
 10. Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology.* 2020;135(6):e237-e260. doi:10.1097/aog.0000000000003891
 11. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies [published correction appears in *Nat Rev Nephrol.* 2019 Jun;15(6):386]. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(5):275-289. doi:10.1038/s41581-019-0119-6

12. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, 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;2(2):100107. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100107
13. Sánchez Sixto E.. Actualización en la epidemiología de la preeclampsia: update. *Rev. peru. ginecol. obstet.* [Internet]. 2014 Oct [citado 2021 Mayo 27] ; 60(4): 309-320. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322014000400007&lng=es.
14. Pacheco-Romero J, Acosta O, Huerta D, et al. Genetic markers for preeclampsia in Peruvian women. *Colomb Med (Cali)*. 2021;52(1):e2014437. Published 2021 Feb 26. doi:10.25100/cm.v52i1.4437
15. La Rosa M, Ludmir J. Manejo de la preeclampsia con elementos de severidad antes de las 34 semanas de gestación: nuevos conceptos. *Rev. peru. ginecol. obstet.* vol.60 no.4 Lima oct./dic. 2014
16. Peche Dávila G. Preeclampsia con criterios de severidad como factor de riesgo para resultados maternoperinatales adversos Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2014-2018. [Proyecto de Investigación]. Lima: Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana; 2021, 41 p.
17. Antoun L, Taweel NE, Ahmed I, Patni S, Honest H. Maternal COVID-19 infection, clinical characteristics, pregnancy, and neonatal outcome: A

- prospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:559-562. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.07.008
18. Villar J, Ariff S, Gunier RB, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* Published online April 22, 2021. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1050
19. Qu J, Wu C, Li X, et al. Profile of Immunoglobulin G and IgM Antibodies Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2255-2258. doi:10.1093/cid/ciaa489
20. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
21. Verma S, Carter EB, Mysorekar IU. SARS-CoV2 and pregnancy: An invisible enemy? [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. *Am J Reprod Immunol.* 2020;e13308. doi:10.1111/aji.13308
22. Egerup P, Fich Olsen L, Christiansen AH, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Antibodies at Delivery in Women, Partners, and Newborns. *Obstet Gynecol.* 2021;137(1):49-55. doi:10.1097/AOG.0000000000004199
23. Crovetto F, Crispi F, Llurba E, et al. Impact of SARS-CoV-2 Infection on Pregnancy Outcomes: A Population-Based Study [published online ahead of print, 2021 Feb 8]. *Clin Infect Dis.* 2021;ciab104. doi:10.1093/cid/ciab104

24. Khalil A, Samara A, Chowdhury T, O'Brien P. Does COVID-19 cause pre-eclampsia?. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(2):146-152. doi:10.1002/uog.24809
25. Rosenbloom JI, Raghuraman N, Carter EB, Kelly JC. Coronavirus disease 2019 infection and hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(6):623-624. doi:10.1016/j.ajog.2021.03.001
26. Meireles P, Amaro J, Pinto da Costa J, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies among workers of the public higher education institutions of Porto, Portugal: a cross-sectional study. *Occup Environ Med.* 2021;78(9):648-653. doi:10.1136/oemed-2021-107519
27. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, Adriano A, Beese S, Dretzke J, Ferrante di Ruffano L, Harris IM, Price MJ, Dittrich S, Emperador D, Hooft L, Leeflang MMG, Van den Bruel A. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 6. Art. No.: CD013652. DOI: 10.1002/14651858.CD013652. Accessed 13 May 2022.
28. Margot Vidal-Anzardo. (2020). Evaluación en condiciones de campo de una prueba serológica rápida para detección de anticuerpos IgM e IgG contra SARS-CoV-2. Junio 2020, de Scielo Sitio web: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342020000200203

Tablas

Tabla 1: Características clínicas y demográficas según serología para SARS-CoV-2

	Seropositivo (N=165)	Seronegativo (N=275)	Total (N=440)	valor p
Edad materna - Mediana (RIQ)	27 (23 - 32)	27 (23 -31)	27 (22 - 32)	0,716
18 - 35 años - no. (%)	144 (87.27)	244 (88.73)	388 (88.18)	0,647
> 35 años - no. (%)	21 (12.73)	31 (11.27)	52 (11.82)	0,647
IMC - Mediana (RIQ)	28.3 (24.99 - 31.2)	26.1 (23.4 - 29.6)	26.7 (24 - 30.3)	<0.001
IMC <30 - no. (%)	99 (66.89)	208 (77.90)	307 (73.98)	0,014
IMC ≥ 30 – no. (%)	49 (33.11)	59 (22.1)	108 (26.02)	0,014
Historia obstétrica				
Nuliparidad - no. (%)	50 (30.30)	114 (41.45)	164 (37.27)	0,019
Preeclampsia previa - no. (%)	4 (2.42)	14 (5.09)	18 (4.09)	0,172

Tabla 2: Asociación entre serología para SARS-CoV-2 y preeclampsia

Diagnóstico	Total N (%)	ORa (95% CI)*			
		Preeclampsia	p value	Preeclampsia con signos de severidad	p value
Seronegativo	275 (62.5)	1 [Referencia]		1 [Referencia]	
Seropositivo	165 (37.5)	0.6 (0.28 - 1.27)	0,183	1.05 (0.42 - 2.6)	0,916
IgG+	83 (18.86)	0.78 (0.3 - 1.99)	0,6	1.99 (0.73 - 5.4)	0,179
IgM+	9 (2.05)	-	-	-	-
IgG+IgM+	73 (16.59)	0.61 (0.22 - 1.69)	0,341	0.45 (0.1 - 2.01)	0,294

* Modelos ajustados para edad materna >35 años, IMC≥30, nuliparidad e historia previa de preeclampsia

Tabla 3: Asociaciones para preeclampsia y preeclampsia con signos de severidad

Diagnóstico	OR (95% CI)			
	Preeclampsia	valor p	Preeclampsia con signos de severidad	valor p
Edad				
18-35 años	1 [Reference]		1 [Reference]	
> 35 años	1.99 (0.9 - 4.39)	0,091	2.53 (0.96 - 6.67)	0,060
Preeclampsia previa	13.40 (4.98 -36.09)	0,000	5.46 (1.65 - 18.02)	0,005
Nuliparidad	1.09 (0.58 - 2.04)	0,783	1.35 (0.6 - 3.04)	0,475
IMC	1.04 (0.98 - 1.11)	0,185	0.97 (0.89 - 1.06)	0,509