



Universidad de Concepción

Dirección de Postgrado

Facultad de Medicina - Magíster en Salud Sexual y Reproductiva

**COVID-19 en el embarazo y posparto: Síntomas persistentes y concentraciones
de biomarcadores de daño neurológico y endotelial**

Tesis para optar al grado de Magíster en Salud Sexual y Reproductiva

ALDO ESTEBAN SEPÚLVEDA ASTUDILLO

CONCEPCIÓN-CHILE

Docente guía: Dr. Marcelo González Ortiz.

Dpto. de Obstetricia y Ginecología.

Docente co-guía: Dra. Yolanda Contreras García.

Dpto. de Obstetricia y Puericultura.

Facultad de Medicina.

Universidad de Concepción.

Año 2026

Dedicatoria

“La memoria es ficción. Seleccionamos los recuerdos más luminosos y los más oscuros para crear nuestra historia.” – Isabel Allende Bussi.

Con cariño y admiración

para mis abuelos

Luis, Sylvia, Aldo y Marina

AGRADECIMIENTOS

A la Dra Patricia Huerta por su constante apoyo y sabiduría,
a la Dra Yolanda Contreras, por su apoyo, cariño y paciencia,
al equipo de matronas y dirección del CESFAM Dr Víctor Manuel Fernández, por
abrirnos las puertas para realizar esta investigación.

ÍNDICE DE CONTENIDO

Índice de tablas.....	vii
Índice de figuras.....	viii
Resumen.....	ix
Abstract.....	x
1. Introducción.....	1
2. Marco teórico.....	3
2.1. SARS-CoV-2 y embarazo.....	3
2.2. Síndrome post COVID-19.....	5
2.3. Caracterización clínica del síndrome post COVID-19.....	6
2.4. Síndrome post COVID-19 en mujeres expuestas a la infección durante la gestación.....	8
2.4.1. Presentación clínica.....	9
2.4.2. Prevalencia.....	9
2.4.3. Factores de riesgo.....	9

2.5.	Embarazo como factor de riesgo para el síndrome post COVID-19.....	10
3.	Objetivos.....	12
4.	Material y método.....	13
4.1.	Diseño.....	13
4.2.	Población y muestra.....	13
4.2.1.	Criterios de exclusión y tamaño muestral.....	13
4.3.	Variables de estudios.....	14
4.4.	Procedimiento de recolección de información.....	16
4.4.1.	Datos extraídos de ficha clínica.....	16
4.4.2.	Aplicación de encuesta a participante.....	17
4.4.3.	Análisis de muestra de plasma sanguíneo.....	17
4.5.	Análisis de datos.....	18
4.6.	Consideraciones éticas.....	19
5.	Resultados.....	20
6.	Discusión.....	38

7. Conclusión.....	48
8. Limitaciones.....	49
9. Proyecciones.....	49
10. Referencias bibliográficas.....	51
11. Anexos.....	66

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Perfil sociodemográfico de la muestra.....	21
Tabla 2: Perfil obstétrico y estado de salud de las participantes.....	22
Tabla 3: Momento de infección y características clínicas de la infección por SARS-CoV-2.....	24
Tabla 4: Descanso durante la pandemia y fase aguda de la infección.....	25
Tabla 5: Características sociodemográficas, clínicas y obstétricas de las participantes según desarrollo de síntomas post COVID-19	28
Tabla 6: Desarrollo de síntomas según momento en que se produce la infección por SARS-CoV-2.....	35
Tabla 7: Síntomas post COVID-19 según tipo de reposo	35

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N°1: Síntomas síndrome post COVID-19 reportados y momento de 27
aparición con respecto al diagnóstico de COVID-19

.....

Figura N°2: Índice de masa corporal según presencia de síndrome post COVID- 30
19.....

Figura N°3: Distribución de concentraciones de biomarcadores de daño 32
neurológico y endotelial según
IMC.....

Figura N°4: Relación entre biomarcadores de daño neurológico y endotelial y 33
presencia de síndrome post COVID-19.....

Figura N°5: Concentraciones de biomarcadores de daño neurológico y endotelial 36
según momento de la infección por SARS-Cov-2.....

Figura N°6: Concentración de biomarcadores de daño neurológico y endotelial 37
según nivel de reposo durante la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2.....

RESUMEN

Introducción: Hasta un 45% de las personas infectadas con SARS-CoV-2 podrían desarrollar síndrome post COVID-19, con manifestaciones multiorgánicas y síntomas persistentes. En mujeres infectadas durante la gestación, la evidencia es limitada y heterogénea, sin una asociación clara entre el embarazo y el desarrollo de síndrome post COVID-19.

Objetivo: Caracterizar la manifestación del síndrome post COVID-19 en mujeres que controlaron su embarazo en la Atención Primaria durante el periodo 2020-2021 en Concepción.

Metodología: Estudio transversal, tipo serie de casos, anidado en una cohorte en curso. Los casos son mujeres embarazadas durante el primer periodo de la pandemia y que contrajeron COVID-19, identificando el momento de la infección (ficha clínica), el perfil sintomatológico (cuestionario de auto reporte) y los niveles de biomarcadores de daño neurológico y endotelial (cadena ligera de neurofilamentos (NfL), proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y dimetilarginina asimétrica (ADMA), a través del método ELISA. Se aplicaron pruebas no paramétricas en los softwares SPSS y GraPhPad Prism. El estudio fue aprobado por los comités tres comités de éticas de las instituciones involucradas.

Resultados: Se incluyeron 14 mujeres con antecedente de COVID-19. De las 14 participantes, un 71,4% de la muestra desarrolló al menos un síntoma de síndrome post COVID-19 siendo ansiedad y fatiga los más reportados. Quienes reportan síntomas se infectan principalmente después de la gestación. Los niveles de NfL, ADMA y GFAP presentaron resultados variables en todos los casos. Los casos de infección gestacional presentaron mayores concentraciones de GFAP.

Conclusiones: Los síntomas más reportados son ansiedad y fatiga. Sin embargo, no se pueden atribuir de forma exclusiva al SARS-CoV-2. Las asociaciones observadas entre GFAP y la infección gestacional e IMC requieren estudios con muestra mayores y un grupo de comparación.

Palabras clave: Síndrome Post Agudo de COVID-19; Embarazo; Lesiones Encefálicas; Enfermedades Vasculares; Proteínas de Neurofilamentos.

ABSTRACT

Introduction: Up to 45% of individuals infected with SARS-CoV-2 may develop post-COVID-19 syndrome, characterized by multi-organ manifestations and persistent symptoms. Evidence regarding women infected during pregnancy is limited and heterogeneous, with no clear association between pregnancy and the development of post-COVID-19 syndrome.

Objective: To characterize the presentation of post-COVID-19 syndrome in women who received prenatal care in primary care settings in Concepción between 2020 and 2021.

Methodology: A cross-sectional study (case series design) nested within an ongoing cohort. The study subjects were pregnant women who contracted COVID-19 during the initial phase of the pandemic. Data collected included the timing of infection (from clinical records), symptom profiles (via self-report questionnaires), and levels of biomarkers for neurological and endothelial damage—specifically neurofilament light chain (NfL), glial fibrillary acidic protein (GFAP), and asymmetric dimethylarginine (ADMA)—measured using the ELISA method. Non-parametric tests were performed using SPSS and GraphPad Prism software. The study was approved by the ethics committees of the three participating institutions.

Results: Fourteen women with a history of COVID-19 were included. Of these participants, 71.4% developed at least one symptom of post-COVID-19 syndrome, with anxiety and fatigue being the most frequently reported. Those reporting symptoms were primarily infected after pregnancy. Levels of NfL, ADMA, and GFAP varied across all cases. Cases involving gestational infection showed higher concentrations of GFAP.

Conclusions: Anxiety and fatigue were the most frequently reported symptoms; however, they cannot be attributed exclusively to SARS-CoV-2. The observed associations between GFAP, gestational infection, and BMI warrant further study using larger sample sizes and a comparison group.

Keywords: Post-Acute COVID-19 Syndrome; Pregnancy; Brain Injuries; Vascular Diseases; Neurofilament Proteins.

1. INTRODUCCIÓN

Se estima que hasta un 45% de las personas infectadas con Coronavirus Respiratorio Agudo Grave 2 (SARS-CoV-2) podrían presentar sintomatología posterior a la infección (1). Esta condición, descrita por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como condición o síndrome post COVID-19 (2) puede afectar a múltiples órganos y producir daño grave y prolongado en los mismos (1). Dentro de los resultados adversos se encuentran síntomas cardiovasculares y neuropsiquiátricos, tales como: fatiga, cefalea (3), falta de aliento, y dificultad respiratoria, entre otros (4)

Existe evidencia que describe biomarcadores en sangre, como la proteína ligera de neurofilamento (NfL), proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y Dimetilarginina asimétrica (ADMA), entre otros, que en personas con síntomas persistentes sus concentraciones se mantienen elevadas posterior a la fase aguda de la infección, en comparación con los controles sanos (5, 6).

La presentación del síndrome post COVID-19 en mujeres que se infectaron durante la gestación es variable. Se han publicado resultados diversos en cuanto a la prevalencia, la presentación y la sintomatología (7-11). Sin embargo, y a pesar de que la evidencia disponible es cada vez mayor, no se ha establecido una relación directa entre haber contraído la infección durante el embarazo o fuera de él y el desarrollo del síndrome. Tampoco se ha caracterizado el comportamiento de estos biomarcadores en mujeres que estuvieron expuestas al virus durante la gestación o posparto.

Según el Departamento de Estadísticas e Información del Ministerio de Salud de Chile, en los primeros años de la pandemia por COVID-19, entre marzo del año 2020 y abril del año 2022, hubo 30.362 embarazadas diagnosticadas con SARS-CoV-2. De ellas, 782 desarrollaron enfermedad grave que necesitó manejo en Unidades de Cuidados Intensivos (12).

Hasta el momento, no se han encontrado publicaciones que relacionen la infección por SARS-CoV-2 durante el periodo gestacional con posibles complicaciones para la madre, más allá de resultados perinatales. Y si bien, se ha publicado evidencia con respecto al síndrome post COVID-19, esta se ha basado principalmente en población que al

momento de la exposición al virus no se caracterizó como embarazada ni como puérpera (8-10).

Por otro lado, las investigaciones se han centrado principalmente en el seguimiento de la sintomatología después del embarazo (7–10). Y a diferencia de evidencia publicada en población general, no se ha estudiado la concentración de biomarcadores después de la infección cuando esta ha sido perinatal.

En este contexto, se puede afirmar que se sabe poco sobre el síndrome post COVID-19 tras la infección por SARS-CoV 2-gestacional o posgestacional. Este vacío no permite establecer relación entre las características del embarazo, puerperio e infección, con el mayor o menor riesgo de desarrollo del síndrome.

2. MARCO TEÓRICO

2. 1 SARS-CoV-2 y embarazo

El COVID-19 es una enfermedad pandémica causada por el virus SARS-CoV-2. El primer caso se reportó en diciembre del año 2019 en la ciudad de Wuhan, China (13) y en marzo del año 2020 fue declarada pandemia y emergencia de salud pública por la OMS (14).

El virus SARS-CoV-2 posee cuatro proteínas estructurales: proteína de espiga viral (S), proteína de membrana (M), proteína de envoltura (E) y nucleocápside (N). La proteína S se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) (15,16) que actúa como receptor primario del virus y como puerta de entrada a la vía respiratoria (17,18)

Si bien, la infección afecta principalmente al sistema respiratorio, puede tener un efecto sistémico y comprometer distintos órganos, pues, los receptores de ACE2 se expresan en células alveolares tipo II, células epiteliales nasales y bronquiales, túbulos renales proximales, células inmunitarias, intestinos y placenta (17-19)

Una vez que la proteína S se une a ACE2, es escindida por la proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), lo que permite la fusión de la membrana viral con la membrana celular del huésped y, posteriormente, los procesos de fusión, replicación, ensamblaje y liberación de nuevo ARN y proteínas virales (19) favoreciendo su propagación al resto del organismo (20)

La sintomatología de la infección puede cursar de etapas leves como un resfriado común, hasta cuadros más graves como la neumonía y síndrome de dificultad respiratoria. También se han informado manifestaciones como alteraciones del gusto y del olfato, alteraciones cardiovasculares, neurológicas y tromboembólicas (21)

El embarazo se ha considerado como un estado de salud que podría predisponer al desarrollo de la infección por SARS-CoV-2, debido a cambios fisiológicos que implican modulaciones de los sistemas respiratorio, cardiovascular, endocrino e inmunológico (22-24). Estas adaptaciones incluyen disminución de la proliferación y activación de linfocitos (25), modificaciones mecánicas como aumento del consumo de oxígeno,

frecuencia respiratoria (26), del gasto cardiaco y volemia (27), elevación del diafragma, restricción de la expansión pulmonar, edema de la mucosa respiratoria y estado proinflamatorio (28). Y si bien, estas adaptaciones buscan el desarrollo adecuado del feto alogénico, exponen a la madre a una mayor susceptibilidad de desarrollar la infección, ya que reducen la capacidad pulmonar total y contribuyen a la incapacidad de eliminar secreciones pulmonares de forma efectiva (29).

Diversos estudios han informado que la infección por SARS-CoV-2 en mujeres embarazadas puede cursar con mayor severidad que en mujeres no gestantes. Se ha descrito una mayor necesidad de hospitalización, estancias hospitalarias más prolongadas, insuficiencia renal, sepsis, ingreso en unidades de cuidados intensivos y ventilación mecánica, especialmente en presencia de comorbilidades como hipertensión, diabetes u obesidad (30-32).

Al mismo tiempo, la enfermedad afecta de manera particular el curso del embarazo y se asocia a resultados maternos y perinatales desfavorables (33). En un estudio de cohorte poblacional de 43 886 gestantes, la infección por SARS-CoV-2 se asoció, a un riesgo tres veces mayor de tromboembolismo venoso. También se asoció a más del doble de riesgo de morbilidad materna grave, categoría que incluye el síndrome de dificultad respiratoria aguda, y de parto prematuro (34). En gestantes hospitalizadas por infecciones por SARS-CoV-2 la rotura prematura de membranas se presentó en un 20,7% y la preeclampsia en un 16,2%. Al considerar solo los casos de COVID-19, la muerte perinatal alcanzó un 7% (35). En cuanto a la vía de parto y la salud del recién nacido, un metaanálisis de 70 estudios con 10 047 gestantes con COVID-19 informó que el 42% de los nacimientos fue por cesárea, el 24% fue prematuro y el 15% de los recién nacidos tuvo bajo peso al nacer (36). En los hijos de madres infectadas se ha descrito, además, síndrome de dificultad respiratoria neonatal (37). Por otra parte, la pandemia tuvo efectos indirectos en la salud obstétrica. En comparación con el periodo previo, aumentaron los embarazos ectópicos que requirieron manejo quirúrgico, la mortinatalidad y la muerte materna (38).

A nivel placentario, el virus podría inducir alteraciones estructurales (39, 40). Se han reportado disminución de la perfusión uteroplacentaria, infartos placentarios (41),

trombosis de vasos fetales, menor vascularización de las vellosidades coriónicas (42) y aumento de la presencia de macrófagos y linfocitos (43). Lo que permite presumir que los cuadros graves de COVID-19 generarían daño endotelial sistémico, contribuyendo al desarrollo de alteraciones como la trombosis, infartos (43), remodelación de vasos sanguíneos placentarios y mala perfusión materna, lo que afecta la oxigenación de la placenta (44).

Estos hallazgos podrían explicarse por la presencia de los receptores de la ACE2 en las embarazadas, en particular, se han encontrado receptores en tejido placentario (45). Se ha sugerido que el virus se une a su receptor en la placenta conduciendo a una desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que podría limitar la función placentaria. Además, la tormenta de citoquinas puede generar disfunción endotelial; lo que incluso podría indicar una posible superposición de eventos fisiopatológicos entre el SARS-CoV-2 y la preeclampsia (PE). (46-48)

2.2 Síndrome post COVID-19.

Se estima que alrededor del 45% de las personas infectadas con SARS-CoV-2 podrían presentar síntomas persistentes que pueden continuar durante más de 12 semanas (1). En el año 2022 esta condición fue definida por un consenso Delphi de la OMS como condición o síndrome post COVID-19. Cabe destacar que actualmente no existe un consenso sobre el nombre y definición de estas secuelas, variando entre instituciones formales como el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), el departamento de Salud de los Estados Unidos y la OMS (2).

Esta última determinó que el síndrome post COVID-19 corresponde al evento que ocurre en personas con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 probable o confirmada, generalmente 3 meses después del inicio de la infección y con síntomas que duran al menos 2 meses y no se pueden explicar con un diagnóstico alternativo (2). Se manifiesta mediante síntomas neurológicos, neuropsiquiátricos, cardiopulmonares y gastrointestinales (49). Los más reportados han sido fatiga, cefalea, ansiedad, depresión (3), falta de aliento, dificultad respiratoria y pérdida del gusto (4), y se estima que su

incidencia es más significativa en mujeres y personas adultas (50). Se debe considerar que, muchas veces, la sintomatología de esta condición es inespecífica y podría confundirse con otras afecciones tales como enfermedades reumatológicas, respiratorias, tiroideas y musculoesqueléticas (2).

El síndrome puede abarcar múltiples resultados adversos, entre los que se incluyen enfermedades cardiovasculares como disritmias, cardiopatía isquémica y no isquémica, pericarditis, miocarditis, insuficiencia cardíaca, enfermedad tromboembólica y cerebrovascular (51), síndrome de fatiga crónica, taquicardia (52), disnea y dolor en el pecho (53). También enfermedades neuropsiquiátricas como alteraciones de memoria, deterioro cognitivo, mareos, problema de equilibrio, tinnitus, pérdida del olfato y del gusto (54), fatiga y cefalea (55).

En la población general, los factores de riesgo para el desarrollo del síndrome post COVID-19 son el sexo femenino (56), el índice de masa corporal (IMC) elevado, el tabaquismo, edad avanzada (57), comorbilidades subyacentes como diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, cáncer y trasplante de órganos (58). Sin embargo, alrededor de un tercio de los pacientes que desarrollan esta condición no tiene condiciones preexistentes (57). Por otro lado, también se ha informado una mayor prevalencia en casos de dificultad para descansar en las primeras semanas de infección aguda (59).

2.3 Caracterización clínica del síndrome post COVID-19.

Si bien, no se conoce con detalle el proceso fisiopatológico por el que se produce el síndrome, un mecanismo potencial podría ser el de los reservorios tisulares del SARS-CoV-2 (60), el estrés oxidativo, las anormalidades inmunológicas y el estado proinflamatorio (61). Esta falta de claridad ha planteado la necesidad de un método diagnóstico y terapéutico de las manifestaciones del síndrome post COVID-19 (62).

En este sentido, existe evidencia de una mayor concentración sérica mayor de biomarcadores en personas con síntomas persistentes en comparación con los controles

sanos. (63), Por lo que el estudio de biomarcadores ha surgido como una alternativa prometedora como método diagnóstico de seguimiento (62).

En ese contexto, se ha sugerido el rol de la NfL y GFAP, entre otros, como potenciales elementos diagnósticos o de monitoreo del síndrome en casos de estudio con síntomas neurológicos (5). Ambas proteínas son indicadores ampliamente utilizados para evaluar daño y progresión de enfermedades del sistema nervioso central (64, 65).

La NfL se encuentra en el axoplasma de neuronas mielinizadas, tiene un rol fundamental en la formación de la estructura del citoesqueleto cerebral y en el mantenimiento de la estructura neuronal. (66) Se libera al espacio extracelular y su concentración aumenta en trastornos neurodegenerativos como la demencia, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple (67-69).

La GFAP, por su parte, se expresa en el sistema nervioso central de los astrocitos: participa en la estructura, movimiento y comunicación de las células nerviosas y funcionamiento de la barrera hematoencefálica. No se produce de forma constante en la sangre, sino que se libera tras la muerte o lesión celular (67).

En el estudio de personas con enfermedad grave por COVID-19, se ha observado elevaciones de las concentraciones de NfL y GFAP durante la fase aguda de la infección, tanto en sangre como en líquido cefalorraquídeo, también se han encontrado concentraciones elevadas en pacientes con compromiso neurológico o pronósticos graves. El aumento de ambas proteínas se ha asociado con disfunción cognitiva meses después de la infección y podría estar relacionado con resultados neuropsiquiátricos (70). En el caso del estudio de pacientes con síndrome post COVID-19 los resultados son variables. La revisión sistemática de Lai Y et al., ha señalado que personas con mayor incidencia de cefalea y dolor neuropático persistente presentan niveles elevados de NfL y GFAP en comparación con pacientes recuperados de COVID-19. Lo que los convertiría en marcadores útiles como indicadores diagnósticos de síntomas neurológicos del síndrome post COVID-19 (5). E incluso, el aumento de ambas proteínas estaría asociado a alteraciones en el volumen del hipocampo (71). Sin embargo, estudios de cohorte en los que se ha realizado un seguimiento en la evaluación sérica de estos biomarcadores a personas con síntomas neurológicos persistentes ha señalado que

ambas proteínas podrían alcanzar valores normales alrededor de los 6 meses post infección (72)

También existe evidencia de marcadores de daño endotelial secundarios a la infección por SARS-CoV-2, asociados con resultados cardiovasculares adversos. Uno de los biomarcadores cardiovasculares de interés se encuentra, entre otros, el relacionado con el daño endotelial como la ADMA (73).

Los niveles aumentados de ADMA inhiben la síntesis de óxido nítrico, lo que deteriora la función endotelial. Sus niveles se encuentran elevados en condiciones como hipercolesterolemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica (74). En el contexto del COVID-19, se ha informado niveles elevados de este biomarcador en casos de enfermedad grave, necesidad de ventilación mecánica (75) y en pacientes con síntomas persistentes (76). y si bien, en comparación con los biomarcadores neurológicos, la evidencia es más limitada, se ha señalado que en el caso de pacientes con post COVID-19 los niveles elevados de ADMA podrían sugerir daño endotelial y mayor riesgo cardiovascular (77).

2.4 Síndrome post COVID- 19 en mujeres expuestas a la infección durante el embarazo.

El efecto de las secuelas de la infección por SARS-CoV- 2 en mujeres embarazadas es una preocupación creciente, lo que plantea inquietudes recientes sobre su impacto en el embarazo y la salud mental materna (9, 78).

Se ha observado que el embarazo no solo aumentaría el riesgo de efectos graves de la infección, sino que también puede incrementar el riesgo de síntomas persistentes (79)

La prevalencia e intensidad del síndrome en mujeres expuestas durante el embarazo y puerperio varían según la severidad inicial de la infección, las condiciones de salud preexistentes y el estado de vacunación (7, 80)

2.4.1 Presentación clínica

Los síntomas más reportados son fatiga, cefalea, déficit atencional, insomnio, anosmia, disgeusia, malestar post esfuerzo, y síntomas gastrointestinales. Los que pueden ser más prevalentes en mujeres con antecedentes de obesidad, trastornos de ansiedad o con tratamiento con oxígeno durante la infección (7,9). Otros, de menor incidencia, son alteraciones del sueño, deterioro cognitivo, sequedad bucal y debilidad (8).

El síntoma más prevalente, tanto en mujeres embarazadas como en la población general, ha sido la fatiga (8, 9), que podría incrementarse en función de la gravedad de la infección inicial (79) y del consumo de tabaco (7).

2.4.2 Prevalencia

La revisión sistemática de Georgakopoulou et al., señala que la prevalencia puede variar entre un 9,3% y un 93%, según los diseños de los estudios y la definición utilizada para síndrome post COVID-19 (81).

La cohorte descrita por Metz T, et al., informó que de 1.502 mujeres expuestas a la infección durante su embarazo un 9,3% desarrolló síntomas de síndrome post COVID-19 (9). Otra serie de casos con una muestra de 110 embarazadas informó que un 63% presentó síntomas que se mantuvieron por más de 12 semanas (8). En contraste, la cohorte de Malgina, et al., informó que la prevalencia de manifestaciones del síndrome post COVID-19 fue de un 93% de un total de 200 participantes (78).

Según Kandemir, et al., la prevalencia de síntomas del síndrome post COVID-19 es mayor en aquellos casos en los que la fase aguda de la enfermedad se presentó con síntomas graves, en comparación con las personas asintomáticas (82).

2.4.3 Factores de riesgo

Los principales riesgos para desarrollar el síndrome en mujeres expuestas durante la gestación serían ser migrantes de países con bajo índice de desarrollo, tener

multiparidad, presentar infección por SARS-CoV-2 durante el primer y tercer trimestre y en la primera y segunda ola pandémica, presentar síntomas más graves, mayor incidencia de hospitalización por COVID-19 y no estar vacunadas antes del inicio de la infección (7).

2.5 Embarazo como factor de riesgo para el desarrollo de síndrome post COVID-19

La evidencia publicada que compara los efectos de la infección entre mujeres embarazadas y no embarazadas es limitada. Un estudio de cohorte retrospectivo realizado entre los años 2020 y 2022 en Estados Unidos comparó la sintomatología del síndrome 180 días después de la infección entre 5.397 mujeres infectadas durante la gestación y 83.915 mujeres infectadas sin estar embarazadas. Sus resultados informaron que en casos de infección durante el embarazo existió menor incidencia de dolor articular, alteraciones del sueño, alteraciones cognitivas, disnea, encefalopatía, pérdida de cabello, fatiga y dolor de pecho, confiriendo un efecto protector contra el desarrollo de sintomatología posterior a la infección. Sin embargo, presentaron mayor incidencia de tromboembolismo, dolor abdominal y latidos cardíacos anormales (10). Resultados similares se reportaron en una cohorte estadounidense de 207.859 mujeres, en la que se comparó el riesgo relativo del síndrome post COVID-19 a 180 días de la infección inicial entre 87.127 mujeres infectadas durante la gestación y 120.732 mujeres infectadas sin estar embarazadas. Se informó una menor incidencia del síndrome en mujeres expuestas a la infección durante la gestación, en comparación a quienes se infectaron sin estar embarazadas (83).

Por otro lado, en los casos de infección gestacional, se ha observado que cuando la infección se produce durante el primer trimestre existe un mayor riesgo de presentar el síndrome post COVID-19 en comparación con las infecciones en otros periodos del embarazo (83).

Considerando lo previamente expuesto; la evidencia sobre secuelas neurológicas y cardiovasculares asociadas a la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo o puerperio es aún limitada, no existen estudios que hayan evaluado los biomarcadores

descritos en este contexto perinatal específico y que no se conoce con precisión cómo el momento de la infección influye en sus posibles consecuencias. Es que se propone caracterizar el síndrome post COVID-19 según síntomas persistentes, momento de infección por SARS-CoV-2 y biomarcadores de daño neurológico y cardiovascular.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Caracterizar la manifestación del síndrome post COVID-19 en mujeres que controlaron su embarazo en la Atención Primaria de Concepción durante el periodo 2020-2021, mediante el análisis del momento de la infección, el perfil sintomatológico y los niveles de biomarcadores de daño neurológico y endotelial.

3.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar el perfil sociodemográfico, obstétrico y del estado de salud basal de las mujeres gestantes al inicio de su control prenatal en la Atención Primaria de Concepción.
2. Determinar el momento de contagio y las manifestaciones clínicas iniciales de la infección por SARS-CoV-2 en la cohorte de estudio.
3. Cuantificar razones de prevalencia de la sintomatología del síndrome post COVID-19 y los niveles de los biomarcadores de daño neurológico (NfL, GFAP) y endotelial (ADMA) en las participantes.
4. Determinar la asociación entre las características de la infección aguda por SARS-CoV-2 y el estado de salud basal con el posterior desarrollo del síndrome post COVID-19 y las alteraciones de los biomarcadores evaluados.

3.3 Hipótesis

1. Las mujeres que cursaron la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo tienen una mayor frecuencia de síntomas de post COVID-19 y niveles elevados de biomarcadores de daño neurológico y endotelial que quienes se infectaron en otros momentos.

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1 Diseño:

Estudio observacional, descriptivo y transversal de tipo serie de casos, anidado en el proyecto FONDECYT 1241905 “*The allostatic overload in pregnancy during the COVID-19 pandemic and potential effects on the health of mother-child dyad*”. El proyecto madre es una *cohorte histórica* en la cual se identificaron los embarazos cursados durante la fase más restrictiva del contacto social de la pandemia en Chile (marzo a diciembre de 2020). Se invitó a participar a mujeres cuyos embarazos comenzaron en la mayoría de edad legal, no institucionalizadas, con embarazo único, cuyos hijos estuviesen vivos y no hayan sido dados en adopción. Se revisaron sus antecedentes clínicos registrados durante el embarazo, y en el presente (julio 2025 a enero de 2026) se evaluó el estado de salud de la diada. De esto se deriva que el tiempo de seguimiento para cada participante varía de un mínimo de 240 a un máximo de 288 semanas. Antes de completar el reclutamiento de la cohorte propuesta en la investigación madre, se inició esta serie de casos para describir a las personas que potencialmente podrían haber desarrollado síndrome post COVID-19.

4.2 Población y muestra

Para el presente estudio, la muestra se obtuvo de las diadas reclutadas hasta enero de 2026 para el proyecto FONDECYT (n=30). La población de este estudio corresponde a las mujeres de la **cohorte madre** en desarrollo. Se seleccionaron entre estas diadas a las mujeres que presentaban antecedente de infección por SARS-CoV-2 mediante examen de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).

4.2.1 Criterios de inclusión y exclusión

Para esta serie de casos, de las mujeres de la cohorte madre, se seleccionaron participantes a través de un muestreo por conveniencia, incorporando a aquellas que tuvieran antecedente de infección por SARS-CoV-2 probable (relato de caso estrecho o sospecha) o confirmada mediante examen de PCR para el SARS-CoV-2. Se excluyeron aquellas que tuvieran diagnóstico de enfermedad crónica reumatológica, tiroidea, respiratoria y antecedente de accidente cerebrovascular, siempre que haya sido diagnosticados previo a la infección por SARS-CoV-2, y mujeres que al momento de la aplicación de cuestionarios estén cursando otra gestación.

4.2.2 Seguimiento

Para las personas seleccionadas en esta submuestra se contabilizó como periodo de seguimiento desde el momento de infección por SARS-CoV-2 hasta el inicio de síntomas. Para los resultados de biomarcadores se censuró el tiempo de seguimiento al momento de la toma de muestra.

En el caso de la especificación de periodos, durante el embarazo o entre el parto y el momento actual, se imputó la mitad del tiempo del periodo; esto corresponde a 6.5 semanas en caso de infección durante el embarazo; si la infección ocurrió entre el parto y el momento actual se consideró la mitad del tiempo desde la fecha de parto hasta la evaluación en semanas. En el caso de infecciones en los 6 meses previos al embarazo se imputó la mitad de ese periodo con un límite en la primera semana de marzo de 2020, cuando aparecieron los primeros casos de COVID-19. Para las mujeres que nunca desarrollaron síntomas, el tiempo de seguimiento se censuró a la fecha de recolección de los datos.

4.3 Variables de estudio

Se estudiaron 67 variables, las cuales se clasifican como independientes principales, dependientes principales, variables intervinientes y de caracterización de la muestra:

1. Variables independientes principales

Momento de aparición de la infección (pregestacional, primer trimestre, segundo trimestre, tercer trimestre, post gestacional), severidad de la infección (necesidad de hospitalización, días de hospitalización, necesidad de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos, necesidad de soporte ventilatorio).

2. Variable dependiente principal

2.1 Síntomas síndrome post COVID-19.

Se identificó como síndrome post COVID-19 a las mujeres que reportaron la aparición de al menos un síntoma desde 3 meses después del inicio de la infección y que se haya mantenido por al menos 2 meses, sin que se explique con otro diagnóstico alternativo. Para determinar los síntomas se usó como referencia el cuestionario estandarizado de ISARIC Global COVID-19 Follow-up Survey. (84)

2.2 Niveles plasmáticos de los biomarcadores de daño neurológico NfL y GFAP

2.3 Niveles plasmáticos de daño cardiovascular ADMA

Los biomarcadores se cuantifican mediante la técnica de laboratorio Elisa Sandwich.

3. Variables intervinientes y de caracterización de la muestra:

3.1 Demográficas:

Edad al embarazarse, edad actual.

3.2 Clínicas o de morbilidad de la madre

Enfermedad crónica previa, uso de medicamentos, enfermedades diagnosticadas después del embarazo.

3.3 Hábitos de la madre

Consumo de tabaco, vacunas anti SARS-CoV-2

3.4 Gestacionales

Paridad, peso y talla al control prenatal, peso y talla al final del control prenatal, estado nutricional al ingreso y al final de control prenatal, ganancia de peso

durante la gestación, desarrollo de enfermedad obstétrica, calidad del sueño durante la gestación.

3.5 Socioeconómicas:

Nivel de estudio, ocupación durante la gestación, capacidad de descanso durante la gestación, cuidado de un tercero durante la pandemia, uso de licencia médica durante la infección, posibilidad de descanso real durante la infección.

El detalle de las variables se puede observar en el Anexo n°1

4.4 Procedimiento de recolección de información

Para el procedimiento de recolección de información se accedió a la base de datos de la plataforma RedCap “Allostatic Load” del proyecto “The allostatic overload in pregnancy during the COVID-19 pandemic and potential effects on the health of mother-child dyad” (FONDECYT 1241905), aún en curso.

De esta base de datos, se obtuvo información relativa a la ficha clínica, a una encuesta dirigida a la participante y a las concentraciones séricas de los biomarcadores a través del procedimiento descrito a continuación.

4.4.1 Datos extraídos de la ficha clínica

La extracción de datos de la ficha clínica permitió recoger, de forma retrospectiva, datos sobre variables independientes, intervinientes y de caracterización de la muestra. Se compuso de 38 preguntas (Anexo 2) que incorporan antecedentes obstétricos y del estado de salud de las participantes tales como el examen PCR para SARS-CoV-2, peso, talla, IMC, enfermedades crónicas, paridad y patologías del embarazo. Estos datos fueron obtenidos de la ficha clínica electrónica de cada participante a través de las plataformas digitales SINETSUR y AVISS.

4.4.2 Aplicación de encuesta a la participante

El cuestionario para la participante se compuso de 22 preguntas (Anexo 3). Recogió datos sobre la infección por SARS-CoV-2, el descanso durante la infección y el haber podido descansar durante la gestación.

También se recopiló información respecto a la aparición de síntomas de síndrome post COVID-19, y en qué momento se apareció, teniendo como referente el momento de diagnóstico de la infección por SARS CoV 2. Los síntomas abordados se recomiendan en el ISARIC Global COVID-19 follow-up study protocol (77).

4.4.3 Análisis de muestra de plasma sanguíneo

El análisis de los biomarcadores NfL, GFAP y ADMA se realizó mediante evaluación de plasma de muestras de sangre de las participantes.

Se tomó una muestra venosa considerando un ayuno previo de 12 horas, utilizando 2 tubos al vacío de litio heparina (LI-HEP) de 8 ml, luego fueron depositados en una unidad refrigerante en la que fueron transportados para su posterior análisis en laboratorio de Investigación Materno Fetal del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Concepción.

Para su cuantificación se emplearon los siguientes kits comerciales

Se utilizaron los Kits Human NEFL (Neurofilament, Light Polypeptide) ELISA Kit, Human GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) ELISA Kit y Human ADMA (Asymmetrical Dimethylarginine) ELISA Kit. En todos los casos se siguió el protocolo del fabricante, ELK Biotech:

La microplaca proporcionada por el kit se encontraba previamente recubierta con el anticuerpo específico para cada proteína. Los estándares y muestras se agregaron a los pocillos de la microplaca (100 µL), se incubó a 37°C durante 80 min y luego se agregó el anticuerpo conjugado con biotina específico (100 µL). Después de incubar a 37°C

durante 50 min, se añadió 100 µL de estreptavidina conjugada con peroxidasa de rábano picante (HRP) a cada pocillo de la microplaca y se incubó a 37°C durante 50 min. A continuación, se agregó 90 µL de la solución de sustrato tetrametilbencidina (TMB) y se incubó a 37°C durante 20 min. Solo los pocillos que contuvieran NEFL, GFAP y ADMA, anticuerpo conjugado con biotina y avidina conjugada con enzima mostraron un cambio de color. La reacción enzima-sustrato finalizó con la adición de 50 µL de una solución de ácido sulfúrico y el cambio de color se midió en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 450 nm. Finalmente, se determinó la concentración de cada proteína en las participantes, comparando la densidad óptica (OD) de cada muestra con la curva estándar previamente establecida.

4.5 Análisis de datos

Plan de análisis

Los datos recogidos fueron tabulados en una planilla de Excel y luego exportados a los softwares IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, V21) y GraphPad Prism V 11.0.0, utilizados para el análisis estadístico y elaboración de figuras, respectivamente.

Se realizaron análisis univariado y bivariado. En el análisis univariado las variables cuantitativas se presentan mediante mediana y rango Inter cuartil. Las variables cualitativas se presentan en frecuencia absoluta, frecuencia relativa y frecuencia relativa acumulada porcentual.

Previo al análisis bivariado, se evaluó el supuesto de normalidad de las concentraciones de los biomarcadores mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Los niveles de NfL ($p=0,471$) y GFAP ($p=0,356$) no mostraron evidencia de distribución distinta a la normal; sin embargo, ADMA sí se alejó significativamente de una distribución normal ($p=0,017$). Considerando este resultado, el tamaño muestral reducido ($n=14$) y la presencia de subgrupos de análisis con un número aún menor de observaciones, se optó por utilizar estadística no paramétrica para el conjunto de los tres biomarcadores, privilegiando la

consistencia metodológica entre comparaciones y la robustez frente a valores extremos y distribuciones asimétricas.

En el análisis bivariado, con la finalidad de identificar diferencias se aplicó la prueba de test de proporciones Chi cuadrado. Para identificar asociación entre las variables, se aplicó el test de Kruskal-Wallis, Mann-Whitney y correlación de Spearman.

Todos los resultados se consideraron estadísticamente significativo con valor $p < 0,05\%$. Dado el carácter exploratorio de este estudio y el número de comparaciones bivariadas realizadas sobre una muestra reducida, no se aplicó corrección por comparaciones múltiples.

4.6 Consideraciones éticas

El protocolo del presente estudio se encuentra bajo el FONDECYT 1241905 “The allostatic overload ni pregnancy during the COVID-19 pandemic and potential effects on the health of mother-child dyad (La sobrecarga alostática en el embarazo durante la pandemia de COVID-19 y sus posibles efectos en la salud de la diada madre-hijo)”. Este proyecto fue aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Concepción (Anexo 4), Comité Ético Científico de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción (Anexo 5) y el Comité Ético Científico y de Bioseguridad de la Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo de la Universidad de Concepción (Anexo 6).

A cada participante se le entregó un consentimiento informado que consta de una ficha informativa (Anexo 7) y hoja de firmas (Anexo 8). En estos documentos se explicaron el objetivo de la investigación, su descripción, la razón por la cual se le invita a participar, los responsables, los riesgos y los beneficios de su participación, entre otros aspectos. También se informa sobre la confidencialidad de los datos y la voluntariedad de la participación.

En ningún caso el desarrollo del presente proyecto implicó tomas de muestras o citaciones a entrevistas adicionales, salvo las establecidas en el protocolo del proyecto FONDECYT 1241905.

5. RESULTADOS

Muestra obtenida

De las 30 participantes de la cohorte inicial, para este estudio se incluyeron las 15 que tienen antecedente de infección por SARS-CoV-2. Los 15 casos se trataron de infección comprobada mediante examen PCR. Se excluyó una participante por no tener registros en su ficha clínica, no se excluyeron participantes por otros criterios.

Finalmente, la muestra se constituyó de un total de 14 participantes.

Seguimiento

14 mujeres con un tiempo total de seguimiento hasta la evaluación de biomarcadores de 177 semanas-persona y de 10,9 semanas-persona hasta la aparición del primer síntoma post COVID-19.

Tasas de incidencia

La tasa de incidencia de síndrome post COVID-19 en esta cohorte, que cursaron un embarazo en el primer periodo de la pandemia, es de 6 casos por cada 100 semanas-persona de seguimiento.

La tasa de incidencia de NfL, GFAP, y ADMA alterado en la cohorte es de 9,2 casos por cada 100 semanas-persona de seguimiento. Sin embargo, al hacer el cálculo considerando el percentil 75 se identificó que la tasa de incidencia para NfL es de 44,4 semanas-persona, para GFAP de 6,7 semanas-semanas persona y para ADMA, de 4,8 semanas-persona.

5.1 Descripción de las participantes según sus características sociodemográficas, obstétricas y de salud.

5.1.1 Perfil sociodemográfico de la muestra

Las participantes tenían una edad mediana de 35 años al momento de la recolección de datos (RIC 31,7-39). Durante el embarazo su principal situación laboral fue la de trabajadora dependiente (57%) y la mayoría poseía educación media, industrial o comercial (36%).

La mediana de edad fue mayor en las participantes que tenían una relación laboral dependiente, a contrata o independiente. En comparación con las que estuvieron cesantes. No se encontró una relación significativa entre edad al embarazarse y la situación laboral de las participantes (chi cuadrado p valor = 0.5).

De forma similar la mayor mediana de edad se observa en el grupo de participantes que contaban con educación superior. En la tabla 1 se presentan todos los resultados.

Tabla 1: Perfil sociodemográfico de la muestra (N=14)

Variable	Mediana	RIC
Edad actual	35	31,7 - 39
Edad al embarazo	29,5	26,5 - 34
Nivel educacional al inicio del embarazo	N (%)	
Educación básica	1 (7)	
Educación media, industrial o comercial	5 (36)	
Educación técnica superior	4 (29)	
Educación universitaria	3 (21)	
Postgrado (magíster o doctorado)	1 (7)	
Situación laboral	N (%)	
Trabajadora dependiente	8 (57)	
Trabajadora independiente	1 (7)	
Trabajadora a contrata o plazo fijo	4 (29)	

Cesante	1 (7)
----------------	-------

5.1.2 Perfil obstétrico y del estado de salud de la muestra

Con respecto a sus antecedentes obstétricos, un 36% eran nulíparas (n=5), Un 50 % (n=7) cursó el embarazo con un diagnóstico de obesidad. La mediana de edad fue menor en el caso de las participantes que estaban cursando su primera gestación.

El 57% tuvo una gestación sin patologías asociadas (n=8) y de las que poseían, la principal fue diabetes gestacional (n=4). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre los diagnósticos nutricionales y la presencia de algún diagnóstico obstétrico (chi cuadrado p valor = 0.7). Tampoco hubo asociación entre la paridad y los diagnósticos obstétricos (chi cuadrado p valor = 0.8).

En cuanto a sus antecedentes generales, ninguna participante presentó una enfermedad crónica diagnosticada previo al embarazo y un 29% (n=4) desarrolló alguna enfermedad después de su gestación, siendo la más frecuente la hipertensión arterial crónica. Descripción completa del perfil en la tabla 2.

Tabla 2: Perfil obstétrico y estado de salud de las participantes.

Variable	N (%)
Paridad	
Nulípara	5 (36)
Primípara	8 (57)
Múltipara	1 (7)
Estado nutricional registrado en ficha al ingreso de control prenatal	
Normopeso	1 (7)
Sobrepeso	6 (43)

Obesidad	7 (50)	
Patología asociada al embarazo		
Diabetes gestacional	4 (29)	
Restricción del crecimiento intrauterino	2 (14)	
Enfermedad diagnosticada después del embarazo		
Asma	1 (7)	
Hipertensión arterial crónica	2 (14)	
Consumo de medicamentos durante la gestación		
Analgésicos	1 (7)	
Incremento de peso (kg)	Mediana	RIC
Entre el ingreso prenatal y último control prenatal	10,5	15 - 8,7

5.2 Momento de aparición y características clínicas de la infección por SARS-CoV-2.

5.2.1 Momento de aparición de la infección por SARS-CoV-2

Un 79% (n=11) se infectó después del embarazo, principalmente entre los 6 meses y el año de vida del hijo. Un 14% (n=2) se infectó durante el tercer trimestre. De las mujeres que se infectaron en el posparto, ninguna lo hizo después de los 3 años de vida del hijo. Un 7% (n=1) se infectó antes de la gestación.

De las 14 personas, 13 tuvieron un curso leve de la enfermedad, la mayoría no presentó síntomas y sólo una persona presentó complicaciones durante la infección al haber desarrollado neumonía secundaria, que requirió hospitalización por complicaciones por SARS-CoV-2, estando hospitalizada 14 días. Tanto la infección por SARS-CoV-2 y la nombrada complicación ocurrió antes de la gestación. Sin embargo, ninguna tuvo

necesidad de ser hospitalizada en una Unidad de Cuidados Intensivos ni de requerimiento de soporte ventilatorio. Ver tabla 3.

Tabla 3: Momento de infección y características clínicas de la infección aguda por SARS-CoV-2

Variable	N (%)
Momento de infección por SARS-CoV-2	
6 meses previo al embarazo	1 (7)
Durante el tercer trimestre de gestación	2(14)
Entre el nacimiento y la actualidad	11 (79)
Edad del hijo al infectarse	
Entre 0 y 1 año	10 (71)
Entre 1 y 3 años	1 (7)
Síntomas por SARS-CoV-2	
Sí	3 (21)
No	11 (79)
Complicaciones por SARS-CoV-2	
Sí	1(7)
No	13 (93)
Principal complicación	
Neumonía	1 (7)
Hospitalización por SARS-CoV-2	
Sí	1 (7)

No	13 (93)
Vacunas anti SARS-CoV-2	
Sí	13 (93)
No	1 (7)

5.2.2. Posibilidad de descanso durante la pandemia y fase aguda de la infección

Con respecto a la posibilidad de descanso durante la infección aguda un 21% (n=3) tomó licencia médica durante la infección aguda por SARS-CoV-2 y un 29% (n=4) pudo hacer reposo total. No hubo relación entre la posibilidad de reposo y el momento en el que se produce la infección por SARS-CoV-2 (chi cuadrado p valor =0.1). Tampoco con el nivel de estudio (chi cuadrado p valor = 0.8) ni la situación laboral (chi cuadrado p valor = 0.4). De igual forma, no se encontró asociación entre la situación laboral y la posibilidad de tomar licencia médica (chi cuadrado p valor = 0.2). Para mayor detalle de estos antecedentes ver tabla 4.

Tabla 4: Descanso durante la pandemia y fase aguda de la infección.

Variable	N (%)
Uso de licencia médica	
Sí	3 (21)
No fue necesario, no estaba trabajando presencial	11 (79)
Posibilidad de reposo	
Reposo absoluto	4 (29)
Reposo la mayor parte del tiempo	4 (29)
Muy poco reposo	3 (21)
Sin posibilidad de reposo	3 (21)

Cuidadora de menor de 5 años durante la pandemia	
Sí	5 (36)
No	9 (64)
Cuidadora de un adulto mayor durante la pandemia	
Sí	3 (21)
No	11 (79)
Calidad del sueño durante el embarazo	
Excelente	2 (14)
Buena	6 (43)
Regular	2 (14)
Deficiente	3 (21)
Muy mala	1 (7)

5.3 Caracterización del síndrome post COVID-19 y asociación con biomarcadores de en estudio.

5.3.1 Desarrollo de síntomas de síndrome post COVID-19

En el autorreporte, todas las participantes señalan al menos un síntoma de síndrome post COVID-19. Sin embargo, muchas de ellas declararon haber padecido los síntomas antes, al mismo tiempo o algunas emanar después de la infección, no coincidiendo con la definición establecida por la OMS para síndrome post COVID-19.

Al excluir los síntomas que se presentaron en cualquier periodo previo a los 3 meses post infección aguda, un 71,4% (n=10) de las participantes desarrollaron al menos un síntoma de síndrome post COVID-19. Los más reportados fueron ansiedad, tinnitus y

visión borrosa, seguidos de pérdida de memoria, fatiga y alteraciones del sueño. Ninguna participante refirió presentar pérdida de olfato. Ver el detalle en la figura 1.

Figura 1: Síntomas síndrome post COVID-19 reportados y momento de aparición con respecto al diagnóstico de COVID-19

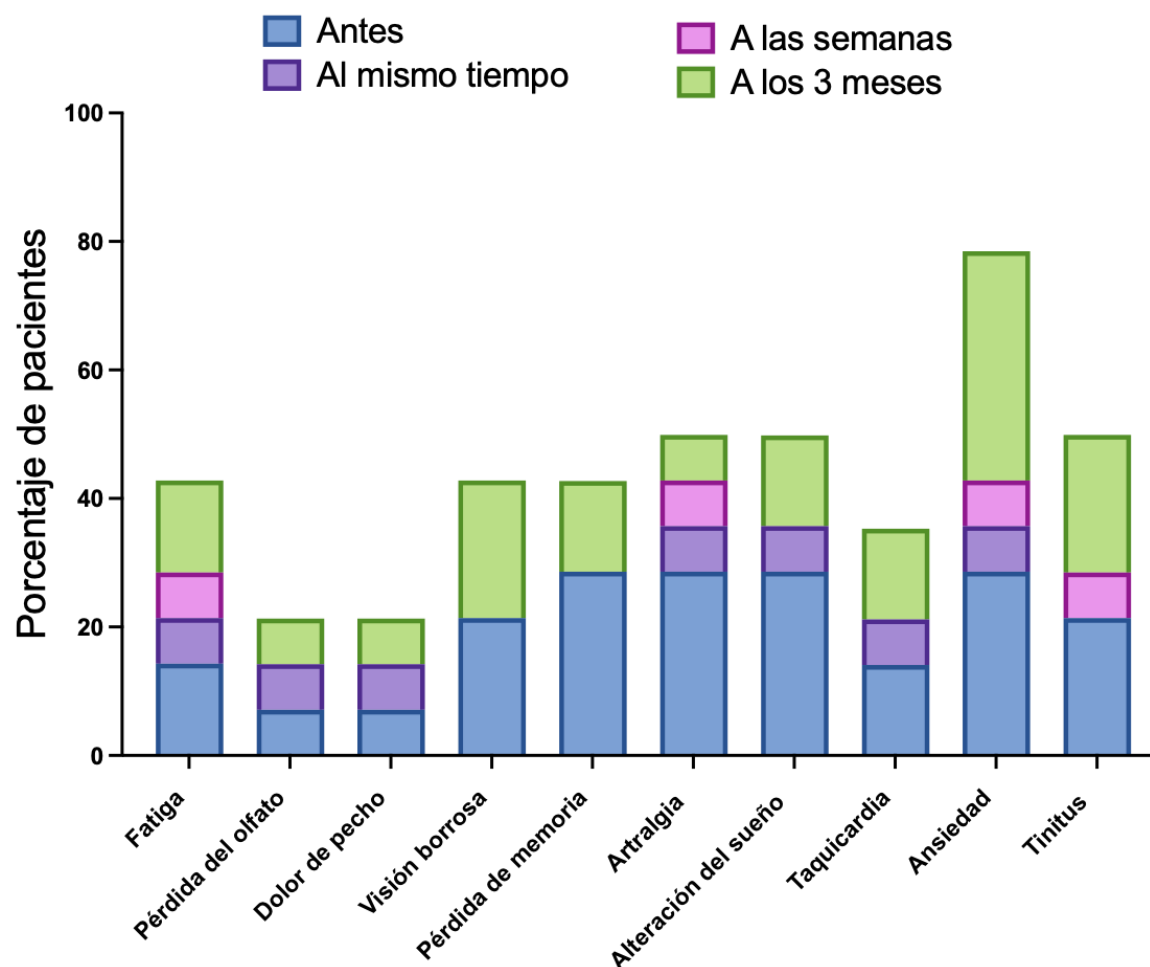


Figura 1: Muestra la prevalencia de cada síntoma de síndrome post COVID-19 según porcentaje de participantes. (n=14).

5.3.2 Caracterización de las participantes que desarrollaron y no desarrollaron síndrome post COVID-19

Entre las mujeres que desarrollaron y aquellas que no desarrollaron sintomatología persistente no se observaron diferencias en cuanto a nivel educacional ni situación laboral al momento del embarazo. En ambos grupos predomina la obesidad como diagnóstico nutricional de ingreso a control prenatal. Los detalles se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5: Características sociodemográficas, clínicas y obstétricas de la muestra según desarrollo de síntomas post COVID-19.

Variable	Síndrome post COVID-19	
	Sí (n=10)	No (n=4)
	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)
Edad al embarazo	28,5 (34 - 27)	30,5 (25,5 – 32,5)
Edad actual	34,5 (32 - 39)	36 (30,5 - 38)
IMC de ingreso a control prenatal	26,4 (24,3 – 30,2)	26,3 (23,5 – 29,5)
Nivel educacional	n (%)	n (%)
Educación básica	1 (10)	–
Educación media	4 (40)	1 (25)
Educación superior	5 (50)	3 (75)
Situación laboral	n (%)	n (%)
Cesante	1(10)	–
Dependiente	8(80)	4(100)

Independiente	1(10)	–
Reposo durante la infección	n (%)	n (%)
Todo el tiempo	4(40)	–
La mayor parte del tiempo	2(20)	2(50)
Muy poco tiempo	2(20)	1(25)
Ningún tiempo	2(20)	1(25)
Infección por SARS-CoV-2	n (%)	n (%)
Pregestacional	1(10)	–
Gestacional	2(20)	–
Post gestacional	7(70)	4(100)
Paridad	n (%)	n (%)
Nulípara	4(40)	1(25)
Primípara	5(50)	3(75)
Multípara	1(10)	-
Desarrollo de patología obstétrica	n (%)	n (%)
Sí	4(40)	3(75)
No	6(60)	1(25)
Desarrollo de patología posterior a la gestación	n (%)	n (%)
Hipertensión arterial crónica	1(10)	-
Asma	1(10)	1(25)

No se encontró relación significativa entre el desarrollo de síntomas post COVID-19 y el estado nutricional al ingreso a control prenatal (Chi cuadrado p valor =0,9), haber desarrollado alguna enfermedad durante el embarazo (Chi cuadrado p valor =0,3) y el haber desarrollado una enfermedad crónica posterior a la infección por SARS-CoV-2.

Tampoco hubo relación significativa entre el IMC de ingreso a control prenatal con el desarrollo o no de síntomas. Figura 2

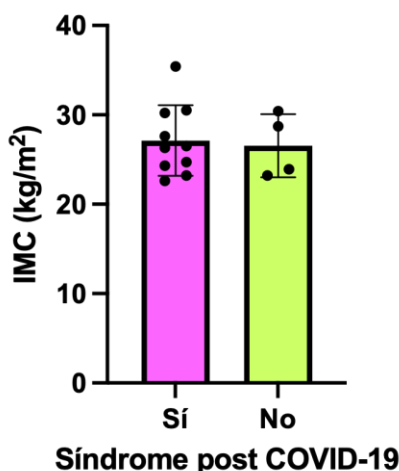


Figura 2: Índice de masa corporal según presencia de síndrome post COVID-19.

El gráfico muestra la distribución del IMC según el desarrollo, o no, del síndrome post COVID-19. Los puntos representan los valores individuales de IMC y la línea horizontal indica la mediana de cada grupo. Se comparan los valores mediante la prueba Mann-Whitney. No hubo asociación estadísticamente significativa (p valor = 0.8) ($n=14$)

5.3.3 Concentraciones séricas de NfL, GFAP y ADMA

Los niveles de NfL presentaron una mediana de 74,05 pg/mL (RIC: 95,7 - 37,2). La mediana de GFAP fue de 18.916,2 74,05 pg/mL (RIC: 32.142,4 - 14.193,1), y la de ADMA, fue de 41.048,5 74,05 pg/mL (RIC: 26.050,8 - 26.430,3). Ninguno de los biomarcadores evaluados presenta significancia estadística al relacionarse entre sí (Rho de Spearman)

No se encontró relación estadísticamente significativa, mediante una correlación de Spearman, al comparar edad al momento de recolección de información, con la concentración de todos los biomarcadores evaluados. NfL ($p= 0,6$), GFAP ($p=0,1$) y ADMA ($p=0,8$). Sin embargo, GFAP presentó una tendencia positiva de magnitud moderada ($\rho = 0,41$; $p = 0,1$). Su mediana aumentó progresivamente entre los grupos etarios. NfL no mostró un patrón definido en relación con la edad ($\rho = -0,15$; $p = 0,62$). Sus concentraciones más elevadas se registraron en participantes de 28 y 35 años.

ADMA no presentó asociación con la edad ($p = -0,07$; $p = 0,82$) y el valor más alto (81.210 pg/mL) correspondió a la participante más joven.

Al comparar las concentraciones de los biomarcadores con su IMC de ingreso a control prenatal muestra que existe relación significativa con GFAP. Ver figura 3.

Al comparar grupos entre el diagnóstico de alguna patología obstétrica durante el embarazo y concentración de biomarcadores no se encontró una asociación estadísticamente significativa en ningún caso. NfL ($p=0.3$), GFAP ($p=0.2$) y ADMA ($p=0.1$).

No hubo relación significativa entre ninguno de los marcadores evaluados y el diagnóstico posterior a la infección de hipertensión arterial crónica. (NfL ($P=0.8$), GFAP ($p=0.9$), ADMA ($p=0.5$)).

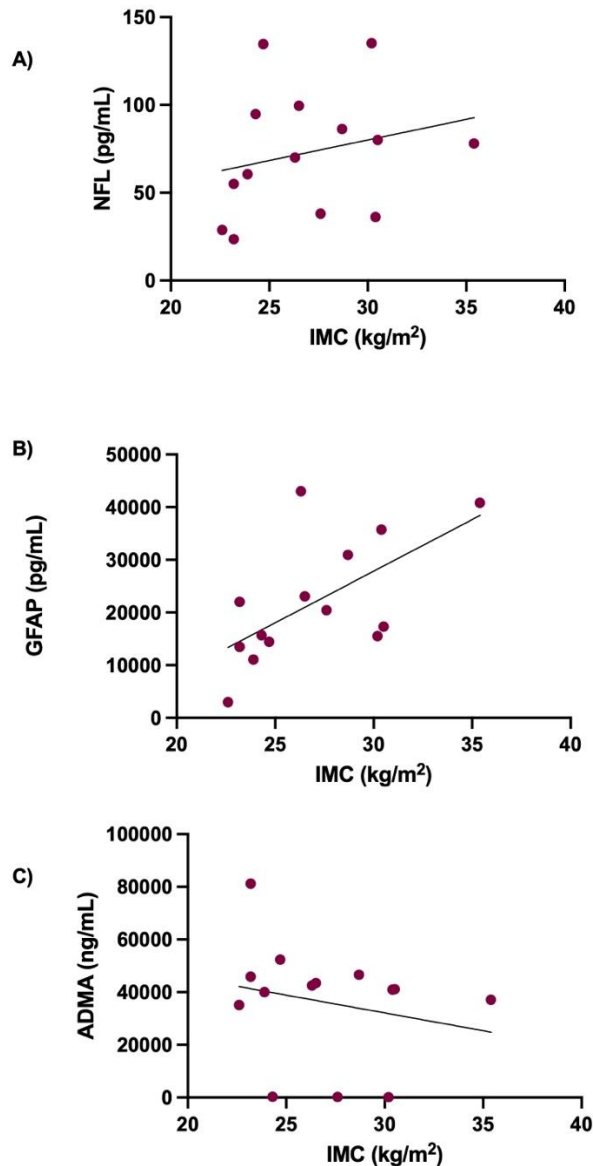


Figura 3: Distribución de concentraciones de biomarcadores de daño neurológico y endotelial.

Los gráficos muestran 3 modelos de regresión lineal simple entre el índice de masa corporal y las concentraciones de NfL (A), GFAP (B) y ADMA) (C). Cada punto corresponde a una participante y la recta a la regresión lineal. Se observa una tendencia positiva con NfL y GFAP. Sin embargo, sólo muestra asociación estadísticamente significativa con GFAP. Se aplicó una correlación de Spearman (p valor = 0.01) ($n=14$)

5.3.4 Relación entre concentración de biomarcadores de daño neurológico y endotelial y presencia de síntomas post COVID-19

No se encontró asociación significativa entre la concentración de los biomarcadores evaluados y la presencia o no de síntomas post COVID-19. Sin embargo, el grupo que desarrolla síntomas presenta medias más elevadas en los tres biomarcadores en comparación con el grupo sin síntomas post COVID-19. Ver figura 4.

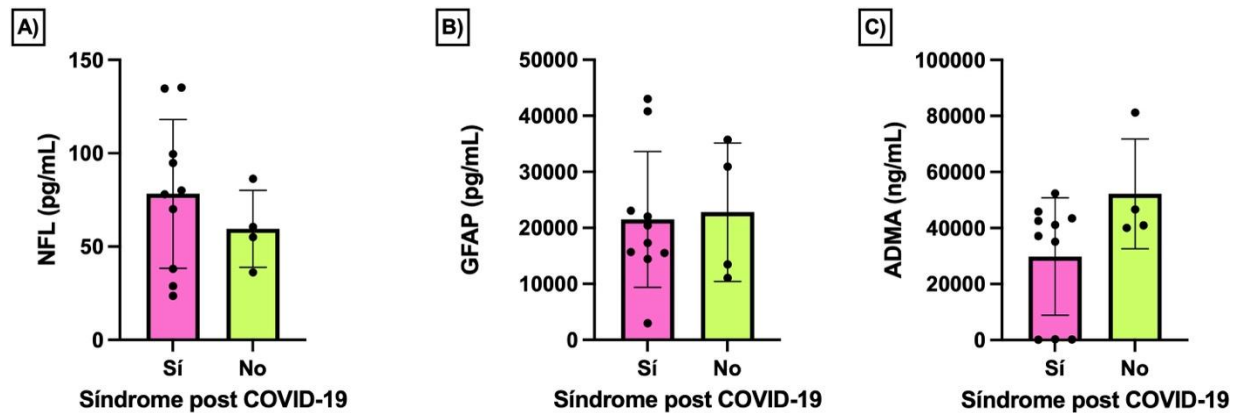


Figura 4: Concentración de biomarcadores de daño neurológico y endotelial según presencia de síndrome post COVID-19.

Comparación de las concentraciones plasmáticas de NfL (A), GFAP (B) y ADMA (C) entre participantes con y sin síndrome post COVID-19. Las barras representan la mediana y la barra de error, el rango intercuartílico; los puntos corresponden a los valores de cada participante. Las barras representan la mediana y los puntos los valores individuales. Las diferencias entre los grupos fueron evaluadas mediante la prueba U de Mann-Whitney. En ningún caso hubo asociación estadísticamente significativa. NfL (p valor = 0.4) GFAP (p valor = 0.8) ADMA (p valor = 0.2) ($n=14$).

5.4 Relación entre la infección por SARS-CoV-2 y características del estado de salud con el desarrollo de síndrome post COVID-19 y concentraciones de los biomarcadores de daño neurológico y endotelial.

5.4.1 Desarrollo de síntomas de síndrome post COVID-19 según momento de la infección

Al hacer el desglose de los síntomas según el momento de la exposición a la infección, se observó que las mujeres expuestas durante el tercer trimestre de gestación presentaron fatiga, pérdida de olfato, visión borrosa, artralgia ansiedad y tinnitus.

Por otro lado, aquellas que estuvieron expuestas a la infección después del nacimiento del hijo reportaron fatiga, visión borrosa, alteraciones del sueño, taquicardia, ansiedad, tinnitus y pérdida de memoria, siendo la ansiedad la más prevalente. Se debe considerar que el número limitado de participantes de este trabajo no permite poder establecer una comparación entre ambos grupos.

Las participantes que presentaron al menos algún síntoma del síndrome se infectaron principalmente después del embarazo, mientras que los casos de infección pregestacional y gestacional fueron menos frecuentes.

En el grupo que no desarrolla síntomas todas las participantes pertenecen al grupo de infección posgestacional.

Sin embargo, no se observó significancia estadística entre la presencia de síntomas post COVID-19 y el momento en el que se produce la infección por SARS-CoV-2. ($p=0.4$). Ver tabla 6.

Tabla 6: Desarrollo de síntomas según momento en que se produce la infección por SARS-CoV-2.

Momento de la infección	Síntomas síndrome post COVID-19		
	Con síntomas	Sin síntomas	Chi cuadrado
	N(%)	N(%)	P valor
Pre gestacional	1 (7)	0	0.4
Gestacional	2 (14)	0	
Post gestacional	7 (50)	4 (29)	

5.4.2 Síntomas síndrome post COVID-19 según posibilidad de descanso durante la fase aguda de la infección.

En el grupo de participantes que desarrollan síntomas post COVID-19, reportaron principalmente posibilidad de reposo absoluto. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas). Ver tabla 7.

Tabla7: Síntomas post COVID-19 según tipo de reposo.

Posibilidad de descanso	Síntomas síndrome post COVID-19		
	Con síntomas	Sin síntomas	Chi cuadrado
	N(%)	N(%)	P valor
Reposo absoluto	4	0	0.4
Reposo la mayor parte del tiempo	2	2	
Muy poco reposo	2	1	
Sin reposo	2	1	

5.4.3 Niveles de biomarcadores según momento de la infección por SARS-CoV-2

La media de la concentración plasmática GFAP fue más elevada en el grupo de participantes que se infectó durante el embarazo. Ver figura 5

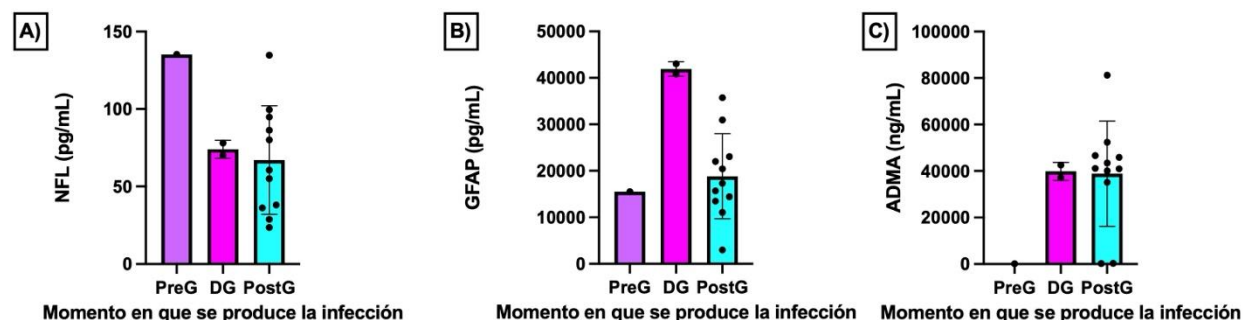


Figura 5: Concentración de biomarcadores según el momento de la infección por SARS-CoV-2.

Se presentan los niveles de NfL (A), GFAP (B) y ADMA (C) de acuerdo con el momento de la infección en relación con el embarazo: previo a la gestación (PreG), durante la gestación (DG) y posterior a la gestación (PostG). Los puntos representan los valores individuales de cada participante y las barras corresponden a la mediana de cada grupo. Las diferencias entre los grupos fueron evaluadas mediante la prueba de Kruskal-Wallis. Sólo hubo asociación estadísticamente significativa con GFAP (p valor = 0.04). ($n=14$).

5.4.4 Niveles de biomarcadores según posibilidad de descanso durante la infección aguda

Los niveles de NfL presentaron medias más elevadas en el grupo que reportó muy poco reposo, mientras que en los grupos con mayor reposo mostraron valores más heterogéneos. Sin embargo, no presentó significancia estadística, para GFAP tampoco presenta significancia estadística. En el caso de ADMA, existe mayor variabilidad interindividual con un amplio rango entre los valores máximos y mínimos. Tampoco presenta significancia estadística. Ver figura 6.

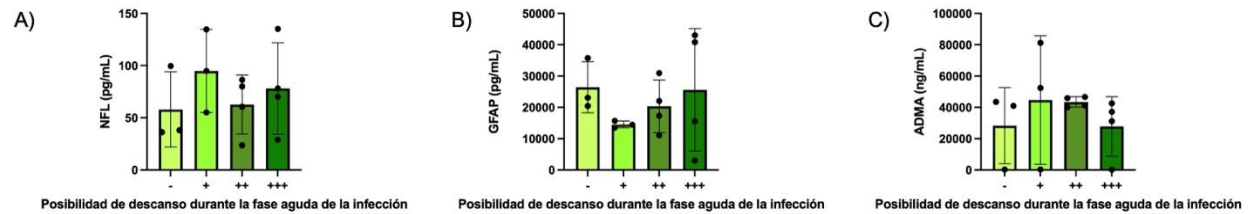


Figura 6: Concentración de biomarcadores de daño neurológico y endotelial según nivel de reposo durante la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2.

Se presentan los niveles de NfL (A), GFAP (B) y ADMA (C) de acuerdo con el grado de reposo indicado por las participantes: Sin reposo (-), reposo relativo (+), reposo la mayor parte del tiempo (++) o reposo absoluto (+++). Los puntos representan los valores individuales de cada participante y las barras, las medias de cada grupo. Las diferencias entre grupos fueron evaluadas mediante la prueba Kruskal-Wallis. En ningún caso se obtuvo una asociación estadísticamente significativa. NfL (0.7), GFAP (0.4), ADMA (0.3)

6. DISCUSIÓN

En las mujeres de este estudio, se observó un promedio de edad al embarazarse de 29 años. Con respecto a su estado nutricional la mayoría clasificó como obesa. Se infectaron con SARS-CoV-2 principalmente entre 6 meses y un año post parto.

Un 71,4% presentó al menos un síntoma de síndrome post COVID-19 después de un seguimiento de 177 semanas-persona posteriores a la infección por SARS-CoV-2 y los síntomas más reportados son ansiedad, tinnitus y visión borrosa. Las mujeres infectadas durante el embarazo presentaron una mayor prevalencia de fatiga, pérdida del olfato, visión borrosa, artralgia, ansiedad y tinnitus. Por otro lado, quienes se infectaron después del parto presentaron principalmente fatiga, visión borrosa, trastornos del sueño, taquicardia, ansiedad, tinnitus y pérdida de memoria. Sin embargo, el tamaño de la muestra no permitió realizar una comparación concluyente entre ambos grupos.

En cuanto a las concentraciones de los biomarcadores, los niveles plasmáticos evaluados mostraron una amplia variabilidad entre las participantes. Los niveles de NfL presentaron una mediana de 74,05 (RIC: 37,2 - 95,7). La mediana de GFAP fue de 18.916,2 (RIC:14.193,1 - 32.142,4), y la de ADMA, fue de 41.048,5 (RIC: 26.430,3 - 26.050,8).

Se han informado prevalencias de síndrome post COVID-19 en población general (hombres y mujeres no embarazadas) que varían considerablemente entre un 18% y 41,3% (85,86). Sin embargo, las prevalencias informadas en población obstétrica presentan una mayor variabilidad en sus reportes. Una revisión sistemática de 2024 que incluyó 13.729 participantes informó una variación en la prevalencia de del 9.3% al 93% (81). Una cohorte retrospectiva de 2025 informó que un 26,1% de la muestra presentó al menos un síntoma del síndrome (87). Una cohorte retrospectiva de 2024 informó que, entre 140 participantes, la prevalencia del síndrome fue de 34,2% (7) En ambos casos los resultados difieren de lo reportado por este estudio. No así con un artículo reporta un porcentaje similar al encontrado en este trabajo, con una prevalencia de 69,1% (88)

Esta diferencia ha sido documentada por evidencia más reciente, en la que se ha planteado que los instrumentos basados en autopercepción podrían sobreestimar la

prevalencia debido a de sesgos de recuerdo y a la inclusión de síntomas inespecíficos. Al mismo tiempo que los reportes basados en registros clínicos podrían subestimar la carga real al no considerar manifestaciones leves o no consultadas. Por ejemplo, estudios basados en cuestionarios autoinformados, como es este caso, tienden a reportar prevalencias significativamente más elevadas, alcanzando hasta un 69,1% de mujeres con al menos un síntoma post COVID-19 según lo declarado por Paulsen C, et al. (88). Por otro lado, aquellos que utilizan registros clínicos o seguimiento prospectivo estructurado informan cifras más moderadas, como el 26,1%, según lo reportado por una cohorte retrospectiva que llevó a cabo revisión de registros clínicos durante un año (87). En ese contexto, la alta prevalencia en este caso podría deberse a este sesgo de autorreporte.

También existen diferencias respecto al tiempo transcurrido entre la infección y el momento en que se manifiesta o se documenta el síndrome. Variando, además, el tipo de seguimiento empleado para determinar presencia o ausencia de sintomatología. En este estudio, la evaluación de la sintomatología se realizó mediante autorreporte en una sola ocasión, a una media de 3,9 años de la infección aguda.

El estudio de Adeyemi C, et al., informa que la fatiga, la tos y los síntomas gastrointestinales son los síntomas más reportados, evaluando registros clínicos desde 30 días luego de la infección por SARS-CoV-2 con seguimientos posteriores cuya periodicidad no se especifica (87). Por otro lado, según Muñoz et al., los síntomas más reportados son de índole neurológica como cefalea, pérdida de memoria, anosmia y disgeusia (7) después de un seguimiento desde los 3 meses posinfección hasta 92 semanas posteriores. Sin embargo, tampoco especifica la periodicidad del seguimiento. De igual forma, en la cohorte prospectiva de Paulsen C, et al. Los principales síntomas que se reportan son fatiga, alteración del gusto y caída del cabello, habiendo pasado entre 1 y 17 semanas después de la infección (88). Un estudio realizado en India realizó un seguimiento de forma estricta a los 3 meses posparto en un grupo de mujeres que se infectaron durante el tercer trimestre de gestación, reportando persistencia de síntomas como la fatiga y dolor muscular (89). Otro estudio realizó seguimiento de fatiga posviral a las 6 semanas, 3 meses y, finalmente, 6 meses posinfección, informó que, de 588

participantes edad media de 31 años, 175 presentaron fatiga a las 6 semanas posteriores al diagnóstico de SARS-CoV-2, 125 a los 3 meses y, finalmente, 79 a los 6 meses. Demostrando una disminución de la prevalencia del síntoma a medida que transcurre el tiempo desde la infección (79).

En este caso, al haber sido una evaluación transversal, no es posible determinar el comportamiento y prevalencia de los síntomas desde la infección hasta el momento en que se realizaron las evaluaciones. Sin embargo, se observó que los estudios que realizan una sola evaluación presentan resultados similares a los reportados en este estudio, ya que describen principalmente síntomas neurológicos. Por el contrario, aquellos que realizan un seguimiento seriado presentan, además, síntomas de otro tipo como gastrointestinales o musculares. Podría ser relevante que, a pesar de las diferencias que se reportan en la forma en la que se determina la presencia de síntomas y en el tipo de monitoreo que se realiza a lo largo del tiempo, la mayoría de los artículos reporta síntomas de índole principalmente neurológica, sin que este estudio sea la excepción, con una mayor prevalencia de síntomas como la ansiedad, el tinnitus y la visión borrosa. Lo que podría implicar un posible daño neuroaxonal como consecuencia de la enfermedad por COVID-19. De todas formas, en este caso no es posible establecer una relación de causalidad ya que no existe un grupo control de comparación.

Al caracterizar el desarrollo de síntomas según el momento en que se produce la infección con respecto al embarazo se presentan resultados variables: Una cohorte de más de 70.000 mujeres, en la que se comparan aquellas que se infectaron mientras cursaban un embarazo con mujeres no embarazadas al momento de infectarse informa que, a los 180 días posteriores a la infección la prevalencia de síndrome post COVID-19 fue menor en el grupo de mujeres embarazadas en comparación con las no embarazadas. Con un 16,4% vs 18,9% en una de las bases de datos utilizadas y de 4,37% vs 6,2% en otra. En ambas cohortes los síntomas más reportados fueron fatiga, disnea, dolor torácico, alteraciones cognitivas, trastornos del sueño y ansiedad. Sin embargo, no se establece una distinción de síntomas entre los grupos de comparación (83). De todas formas, los síntomas que informan coinciden con lo reportado por este estudio, en el que las mujeres expuestas durante el embarazo presentan principalmente

fatiga, pérdida del olfato, visión borrosa, artralgia, ansiedad y tinnitus, mientras que aquellas infectadas en el puerperio reportan con mayor frecuencia fatiga, visión borrosa, trastornos del sueño, taquicardia, ansiedad, tinnitus y pérdida de memoria. No así la prevalencia, siendo considerablemente superior en este estudio con un 71,4%.

De forma similar, en la cohorte de Bruno A, et al. (10) mujeres expuestas durante el embarazo presentaron una mayor prevalencia del síndrome con un 33,9% y un 25,5% en el grupo de mujeres expuestas fuera del embarazo. En el grupo de mujeres expuestas durante el embarazo, los síntomas más frecuentemente reportados incluyeron fatiga, pérdida del olfato, visión borrosa, artralgia, ansiedad y tinnitus. En aquellas expuestas en el periodo posparto, se observó una mayor frecuencia de fatiga, alteraciones del sueño, taquicardia, ansiedad, tinnitus, pérdida de memoria y visión borrosa, así como una mayor presencia de síntomas neurológicos. Se evidenció que la fatiga fue el síntoma más prevalente en ambos grupos y, además, una alta frecuencia de síntomas psicológicos - particularmente ansiedad - en ambos periodos de infección, siendo similar a lo reportado por este estudio en cuanto a los síntomas, no así en la prevalencia del síndrome. Se debe considerar que, debido al tamaño muestral del presente estudio, no es posible establecer un grupo de comparación.

Con respecto a las características de la infección, las mujeres de este estudio que reportan algún síntoma persistente se infectaron principalmente durante el primer año posparto y una minoría durante el tercer trimestre de gestación. Sólo una se infectó antes del embarazo.

En el estudio de Malgina G, et al. Se señala que la infección en el primer trimestre del embarazo podría aumentar el riesgo de sintomatología persistente (78). Por otro lado, también se menciona que la infección en el primer o en el tercer trimestre podría incrementar este riesgo (7). El estudio de Zang C. et al. indica que el mayor riesgo de síntomas persistentes se observa en los casos en que la infección ocurre durante el primer o el tercer trimestre (83). En este estudio muestra resultados diferentes, si bien no hubo significancia estadística entre el momento en el que se desarrolló la infección y la presencia de síntomas, sí se puede afirmar que la gran mayoría de las participantes que desarrollaron sintomatología persistente se infectaron después del embarazo. Esta

discrepancia se acentúa considerando que se ha planteado que la infección durante el embarazo puede producir alteraciones proinflamatorias que podrían persistir meses después de la infección (90,91). Por otro lado, se debe considerar que el tamaño muestral de este trabajo no permite contar con un grupo de comparación respecto del momento en que se produce la infección. Por lo tanto, la diferencia en las prevalencias del síndrome según el momento de infección en esta investigación debe ser interpretada con cautela.

Con respecto a otras variables que pudieran generar un mayor riesgo de desarrollo de síntomas persistentes, en la presente investigación se identificó que el descanso en personas con síndrome calificó principalmente como reposo absoluto, situación que no pudo ser comparada debido al tamaño muestral que presenta este estudio, a pesar de que se identifica como variable predictora (59), no se identificaron investigaciones publicadas que la consideren como variable de estudio.

De todas formas, la prevalencia de síntomas observada en este estudio debe interpretarse considerando que los más reportados (la ansiedad, las alteraciones del sueño y la fatiga) son altamente prevalentes en el periodo perinatal, con o sin infección (92, 93). Incluso, las alteraciones del sueño en este período pueden mantenerse en el tiempo: en una cohorte alemana la satisfacción y duración del sueño de las madres no recuperaron niveles previos al embarazo hasta seis años después del nacimiento (94). Finalmente, las participantes cursaron el embarazo y crianza temprana durante el período más restrictivo de la pandemia. Esta condición podría haber aumentado su carga alostática, el desgaste fisiológico acumulados por la exposición a estresores, lo que se puede asociar con síntomas somáticos y psicológicos (95).

Con respecto a las concentraciones de los biomarcadores. En este estudio presentaron una alta variabilidad entre los participantes. Los niveles de NfL presentaron una mediana de 74,05. La mediana de GFAP fue de 18.916,2 y la de ADMA, fue de 41.048,5 (RIC: 26.430,3 - 26.050,8. En general, se observó una amplia dispersión de los resultados, especialmente en GFAP y ADMA.

Existen publicaciones en las que se evalúan las concentraciones de biomarcadores como NfL, GFAP y ADMA, entre otros, en el contexto de la enfermedad por COVID-19, tanto

en casos de infección aguda como en presencia de síntomas persistentes. En el caso de NfL, reportes recientes indican que en pacientes diagnosticados con post COVID-19, las concentraciones séricas no difieren de los controles sanos y alcanzan 5,87 pg/ml en promedio (96). En una cohorte de mujeres entre 40 y 60 años, se reportó una concentración plasmática promedio de NfL de 0,37 pmol/ml (97). Estos valores contrastan con los obtenidos en nuestro estudio, pero hay que considerar diferencias entre las poblaciones, sus condiciones de vida y también variaciones por la técnica de análisis, aunque en todos los casos se utiliza el método ELISA. Por otro lado, no se han identificado artículos en los que se haya realizado esta evaluación en estudios sobre síndrome post-COVID-19 cuando la infección por SARS-CoV-2 ocurrió en el periodo perinatal.

Por otra parte, la evidencia disponible sobre las concentraciones de biomarcadores en casos de síndrome post COVID-19 reporta resultados variables, aunque inferiores a los encontrados en este trabajo. Tal como ocurre en un estudio en el que se compararon las concentraciones de NfL y GFAP entre 102 pacientes con síndrome post COVID-19 y 102 controles sanos, las concentraciones de NfL no mostraron diferencias entre ambos grupos, con valores de 4,9 pg/ml en el grupo con el síndrome y 4,8 pg/ml en el grupo control. Respecto de GFAP, sus concentraciones sí presentaron una leve variación, siendo más altas en el grupo con síndrome post COVID-19, con una concentración de 60,4 pg/ml frente a 52,3 pg/ml en el grupo control. Es importante señalar que en el grupo de pacientes post COVID-19 la media de edad fue más alta (41,5 vs 30) y había mayor presencia de personas obesas e hipertensas. Los autores señalan que el daño estructural del sistema nervioso central no necesariamente constituye una característica principal del síndrome, a pesar de que en algunos individuos se pudieran observar respuestas astrogliales leves o transitorias (98) Siendo las medias considerablemente menores que las reportadas por este estudio, aun considerando que ninguna de las participantes presentaba una condición de salud al momento de infectarse y que la media de edad fue más baja.

Otro estudio, en el que se evaluaron las mismas proteínas en 53 personas con síndrome post COVID-19 después de un promedio de 232 días posinfección aguda, reportó una

media en las concentraciones de NfL y GFAP de 7.4 pg/ml (6.0 - 10.0) y 89.9 pg/ml (67.0 - 107.6) respectivamente (99). Así mismo, el estudio de Peluso M, et al., hizo una evaluación sérica de estas proteínas antes de 90 días y posteriormente después de 90 días post infección aguda por SARS-CoV-2 y se compararon entre 52 personas que desarrollaron síntomas persistentes de índole neurológica con 69 que no lo hicieron. En la primera evaluación las personas con síndrome post COVID-19 presentaron niveles de GFAP 1.3 veces mayor que aquellos que no tienen el síndrome. Sin embargo, NfL se mantuvo dentro de rangos normales en ambos grupos. Luego, en el seguimiento posterior no hubo diferencias en GFAP o NfL en ambos grupos (77).

Otro estudio retrospectivo, que incluyó a 144 participantes, evaluó los niveles de NfL y GFAP al ingreso hospitalario por SARS-CoV-2 y posteriormente a los 3 meses, comparando pacientes con persistencia de síntomas neurológicos con un grupo sin síntomas. El estudio determinó que, tanto al ingreso como en el seguimiento a los 3 meses, los niveles plasmáticos de ambas proteínas fueron más altos en el grupo que reportó síntomas neurológicos, tanto en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 como en aquellos con formas no graves. Se reportaron valores medios de NfL de 84 pg/ml y de GFAP de 13 pg/ml. Sin embargo, en el seguimiento a los 3 meses, los niveles plasmáticos de ambas proteínas habían disminuido (100). Siendo en ambos casos inferiores a lo reportado por este estudio, aun considerando que en esta investigación no se realizó una medición seriada, sino que sólo se realizó en una sola ocasión.

Por otro lado, un estudio retrospectivo con 49 participantes, de los cuales 43 reportaron síntomas persistentes, informó que no existieron diferencias significativas en las concentraciones de NfL y GFAP, a pesar de estar por encima de los niveles normales (101). Siendo similar a lo reportado por este estudio.

También se debe considerar que algunas publicaciones señalan que no necesariamente existe una relación entre la presencia de síntomas neurológicos y las concentraciones de NfL y GFAP (102). Por ejemplo, otro estudio reportó niveles elevados de ambas proteínas en pacientes sin síntomas neurológicos. (103, 104)

En esta investigación no hubo una asociación estadísticamente significativa entre el desarrollo del síndrome y los niveles de los biomarcadores. Sin embargo, las medias de

los tres biomarcadores fueron mayores en el grupo que desarrolla síntomas. De todas formas, debido al tamaño muestral y ausencia de grupo de comparación, no se puede establecer una relación de causalidad.

Como se señaló previamente, si bien existe evidencia que compara la concentración de estas proteínas entre personas que desarrollan síndrome post COVID-19 y un grupo control, no hay publicaciones que evalúen esta relación cuando la exposición ocurre durante el embarazo o puerperio, convirtiéndose estos resultados en un primer acercamiento al comportamiento de estas proteínas con respecto a la infección por SARS-CoV-2 perinatal, que con futuras investigaciones esta relación podría estudiarse en mayor profundidad.

Estos biomarcadores han sido estudiados en el contexto del embarazo y el posparto en otras patologías obstétricas, principalmente la PE. La evidencia disponible indica que las mujeres expuestas a PE presentan concentraciones plasmáticas más altas de NfL y GFAP que las mujeres sin esta condición (104-107). Este hallazgo es relevante, especialmente considerando la evidencia que sugiere una posible superposición entre los procesos fisiopatológicos de la PE y la infección por SARS-CoV-2 (108). En este contexto, la infección por SARS-CoV-2 podría disminuir los niveles de angiotensina I con efecto vasodilatador, favoreciendo así fenómenos de vasoconstricción y procoagulantes. Esto contribuiría al aumento del estado proinflamatorio y del estrés oxidativo, procesos fundamentales en el desarrollo de la PE (109, 110)

Con respecto a parámetros vasculares, existen publicaciones en las que se han evaluado las concentraciones de ADMA en pacientes con COVID-19, comparadas también en ocasiones con controles sanos (111, 112). Sin embargo, la evidencia disponible con respecto a la evaluación de ADMA es más limitada en contextos de síndrome post COVID-19. Se encontró un estudio transversal de 49 participantes en el que se compararon pacientes con y sin síntomas persistentes. Se encontró que aquellos que tuvieron síndrome post COVID-19 tuvieron niveles elevados de ADMA en comparación con controles sanos, con concentraciones de 425 pg/mL vs 88,7 pg/mL (113). En ese sentido se debe considerar que ninguna de las participantes de este trabajo tenía enfermedades crónicas previas y sólo dos desarrollaron hipertensión entre la infección y

la aplicación de instrumentos, sin que hayan sido esas mismas participantes las que presentaron las concentraciones más altas. Por otro lado, sólo hubo relación estadísticamente significativa entre el estado nutricional y el comportamiento del biomarcador con GFAP. Al respecto, es importante señalar que las medias de NfL aumentaron progresivamente desde normopeso hacia obesidad, lo que podría reflejar un potencial grado de daño neuroaxonal o estrés neuronal en participantes con peor estado nutricional. Con GFAP hubo significancia estadística con concentraciones más altas en estadios nutricionales de sobrepeso u obesidad. ADMA, por su parte, aun siendo un biomarcador cardiovascular sus niveles más elevados, se encontraron en el grupo de normopeso.

Sin embargo, considerando el tamaño reducido de la muestra, los resultados se deben interpretar con cautela. Sobre todo, considerando que existen grupos que estuvieron conformados sólo por una participante. Lo que podría limitar la precisión de las estimaciones y la interpretación clínica.

Por otro lado, y dado que en el presente estudio las muestras se obtuvieron alrededor de cuatro años después de la infección, podría ser posible que las concentraciones observadas reflejen daños no necesariamente atribuibles a la infección por SARS-CoV-2, sino que respondan a otros determinantes ya conocidos. Las concentraciones plasmáticas de NfL, GFAP y ADMA dependen de determinantes fisiológicos que no fueron considerados en este análisis y que podrían explicar parte de la variabilidad observada. En el caso de NfL, la edad es el principal determinante: en población sana, su concentración aumenta cerca de 3% por año y disminuye alrededor de 1,7% por cada unidad de IMC (114), efecto atribuido al mayor volumen sanguíneo en personas con mayor masa corporal (115). La función renal también influye, ya que una menor filtración se asocia a concentraciones más altas (116). GFAP también varía con la edad: disminuye levemente hasta los 30 años y luego aumenta cerca de 2,3% por año (117). Su relación con el IMC es menos consistente, pues algunos estudios describen concentraciones séricas menores con sobrepeso u obesidad (118) y otros no encuentran asociación en plasma (117). Por su parte, ADMA refleja el equilibrio entre su producción y su eliminación por la enzima DDAH y por vía renal (74). Aumenta con la disminución

de la función renal (119), la resistencia a la insulina (120) y la hiperhomocisteinemia (121), y varía con el estado hormonal: disminuye durante el embarazo normal y se eleva en la preeclampsia (122). En esta muestra, la mitad de las participantes presentaba obesidad al inicio del embarazo, cuatro cursaron diabetes gestacional y dos desarrollaron hipertensión arterial crónica, condiciones que podrían influir en los tres biomarcadores. Además, el IMC utilizado correspondió al registrado al ingreso a control prenatal y no al momento de la toma de muestra, y no se contó con datos de función renal, perfil metabólico ni uso de anticonceptivos hormonales.

7. CONCLUSIÓN

Los síntomas de síndrome post COVID-19 son principalmente ansiedad, tinnitus y visión borrosa. Sin embargo, son inespecíficos y además pueden ser frecuentes en el posparto y contexto de estrés asociado a la pandemia, por lo que no pueden atribuirse exclusivamente la infección por SARS-CoV-2.

Los resultados obtenidos mostraron asociación significativa entre los niveles de GFAP y la infección gestacional y un mayor IMC. Sin embargo, se observaron en grupos de tamaños reducidos, por lo que deben interpretarse con cautela.

Si bien se observaron otras tendencias puntuales, como el mayor número de casos de infecciones posgestacionales en el grupo que desarrolla síntomas post COVID-19 y la distribución de síntomas por momento de infección, estos no alcanzaron significancia estadística. También se evidenció niveles variables de NfL, GFAP y ADMA en las participantes. Sin embargo, para determinar si la infección durante el periodo perinatal deja huellas persistentes en la salud neurológica y vascular, se requieren estudios futuros que evalúen otros confundentes que pudieran presentarse entre el tiempo que transcurre entre la infección y el momento de evaluación.

Finalmente, debido al carácter exploratorio del estudio y a la escasa evidencia disponible en población con antecedente de infección perinatal por SARS-CoV-2, los resultados deben considerarse preliminares y no necesariamente extrapolables a otras poblaciones. Futuros estudios longitudinales con muestras mayores y evaluación de otras variables podrían dilucidar con mayor precisión la relación entre la infección perinatal por SARS-CoV-2 y los efectos neurológicos y vasculares en la madre. Además, futuras investigaciones de esta materia podrían complementar las evaluaciones de salud mental del posparto con una valoración clínica del estado inflamatorio que genera la infección en esta etapa.

8. LIMITACIONES

El presente estudio, si bien considera la determinación de biomarcadores que no han sido evaluados previamente en este tipo de población en el contexto del síndrome post COVID-19, además de incorporar variables que no siempre han sido consideradas en estudios previos, presenta un tamaño muestral reducido (14 participantes), lo que limita el poder estadístico del análisis, la precisión de las estimaciones y la posibilidad de extrapolar los resultados a otras poblaciones. Por otro lado, la distribución de participantes según momento de la infección fue desigual, lo que impidió comparar los grupos y contrastar la hipótesis planteada. Además, no se logró contar con un grupo de comparación. Por esta misma razón, no fue posible establecer análisis comparativos entre los grupos definidos según el momento de infección por SARS-CoV-2. Y en, consecuencia, no permite establecer relaciones de causalidad entre las variables evaluadas.

Por otro lado, los síntomas se evaluaron en promedio 4 años después de la infección, lo que expone a un potencial riesgo de sesgo de memoria. Algo similar ocurre con la evaluación de los biomarcadores, los que se midieron una sola vez y con un intervalo variable entre la infección y la toma de muestra. Además, los síntomas más frecuentes son inespecíficos y prevalentes en el posparto. Habría sido ideal contar con una evaluación seriada en el tiempo, tanto de los síntomas reportados como de las concentraciones de los biomarcadores evaluados. Esta situación limita la capacidad de determinar la evolución temporal de ambas variables y por tanto, de

9. PROYECCIONES

La atención clínica de la mujer embarazada está altamente reglamentada y protocolizada desde el ejercicio de la matronería. Sin embargo, muchas veces este seguimiento se detiene una vez ocurrido el paso de embarazada a puerpera. Sabiendo que existe un número importante de mujeres que desarrollaron infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo y puerperio, y que esta infección pudiera estar relacionada con futuras complicaciones neurodegenerativas o cardiovasculares puede ser una oportunidad

importante para la creación o seguimiento de condiciones de salud que se desarrollan durante la gestación.

Por otro lado, el desarrollo de nueva evidencia de forma colaborativa entre las áreas clínicas y de ciencias básicas puede aportar respuestas a muchas interrogantes sin resolver en la ginecoobstetricia. Favorecer el desarrollo de este tipo de investigaciones puede traducirse en resultados que permitan la elaboración de nuevas guías clínicas que propendan a un mejor acompañamiento y valoración de las condiciones del entorno e inclusive nuevos parámetros clínicos a poblaciones con antecedentes específicos para un embarazo, puerperio y crianza y postparto más saludable

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Greenhalgh T, Sivan M, Perlowski A, Nikolich JŽ. Long COVID: a clinical update. *Lancet*. 2024;404(10453):707-724. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01136-X
- 2) Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):e102-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
- 3) Carod-Artal FJ. Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados. *Rev Neurol*. 2021;72(11):384-396. doi: 10.33588/rn.7211.2021230
- 4) Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8
- 5) Lai Y, Liu S, Manachevakul S, Lee T, Kuo C, Bello D. Biomarkers in long COVID-19: a systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1085988. doi: 10.3389/fmed.2023.1085988
- 6) Galán A, Formiguera X, Rey-Joly C. Asymmetric dimethylarginine as cardiovascular risk factor. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(7):271-275. doi: 10.1157/13125302
- 7) Gutiérrez M, Prat A, Vila A, Claverol M, Martínez P, Recarte P, et al. Post-COVID-19 condition in pregnant and postpartum women: a long-term follow-up, observational prospective study. *EClinicalMedicine*. 2024;67:102398. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102398
- 8) Pecks U, Mand N, Zöllkau J, Scholz C, Hütten M, Rüdiger M, et al. Post-COVID in women after SARS-CoV-2 infection during pregnancy – a pilot study with follow-up data from the COVID-19-related Obstetric and Neonatal Outcome Study (CRONOS). *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2024;228(1):74-79. doi: 10.1055/a-2213-1665

- 9) Metz TD, Reeder HT, Clifton RG, Flaherman V, Aragon LV, Castro B, et al. Post-acute sequelae of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) after infection during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2024;144(3):411-420. doi: 10.1097/AOG.0000000000005670
- 10) Bruno A, Zang C, Xu Z, Wang F, Weiner M, Guthe N, et al. Association between acquiring SARS-CoV-2 during pregnancy and post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: RECOVER electronic health record cohort analysis. *EClinicalMedicine.* 2024;73:102654. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102654
- 11) Yao Y, Sun L, Luo J, Qi W, Zuo X. The effect of long-term COVID-19 infection on maternal and fetal complications: a retrospective cohort study conducted at a single center in China. *Sci Rep.* 2024;14(1):17273. doi: 10.1038/s41598-024-68184-2
- 12) Ministerio de Salud (Chile). Frecuencia de gestantes confirmadas y probables de COVID-19 según región de residencia [Internet]. Santiago: Ministerio de Salud; 2022 [citado 22 may 2026]. Informe obtenido mediante solicitud de acceso a la información pública. Disponible en: <https://www.portaltransparencia.cl>
- 13) Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- 14) Wang C, Horby P, Hayden F, Gao G. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet.* 2020;395(10223):470-473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9
- 15) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen 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
- 16) Lu J, Sun PD. High affinity binding of SARS-CoV-2 spike protein enhances ACE2 carboxypeptidase activity. *J Biol Chem.* 2020;295(52):18579-18588. doi: 10.1074/jbc.RA120.015303

- 17) Al-Kuraishy H, Al-Gareeb A, Alzahrani K, Alexiou A, Batiha G. Niclosamide for Covid-19: bridging the gap. *Mol Biol Rep.* 2021;48(12):8195-8202. doi: 10.1007/s11033-021-06770-7
- 18) Taglauer E, Benarroch Y, Rop K, Barnett E, Sabharwal V, Yarrington C, et al. Consistent localization of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and ACE2 over TMPRSS2 predominance in placental villi of 15 COVID-19 positive maternal-fetal dyads. *Placenta.* 2020;100:69-74. doi: 10.1016/j.placenta.2020.08.015
- 19) Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185-192. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0
- 20) Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, Takeda M, Nagata N. TMPRSS2 contributes to virus spread and immunopathology in the airways of murine models after coronavirus infection. *J Virol.* 2019;93(6):e01815-18. doi: 10.1128/JVI.01815-18
- 21) Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021;29(1):20-36. PMID: 33664170
- 22) Chen Y, Keller J, Wang I, Lin C, Lin H. Pneumonia and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(4):288.e1-288.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2012.08.023
- 23) Mathad J, Gupta A. Pulmonary infections in pregnancy. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017;38(2):174-184. doi: 10.1055/s-0037-1602375
- 24) Brito V, Niederman M. Pneumonia complicating pregnancy. *Clin Chest Med.* 2011;32(1):121-132. doi: 10.1016/j.ccm.2010.10.004

- 25) Wang H, Li N, Sun C, Guo X, Su W, Song Q, et al. The association between pregnancy and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2022;56:188-195. doi: 10.1016/j.ajem.2022.03.060
- 26) Fu Q. Hemodynamic and electrocardiographic aspects of uncomplicated singleton pregnancy. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1065:413-431. doi: 10.1007/978-3-319-77932-4_26
- 27) Thornburg K, Jacobson S, Giraud G, Morton M. Hemodynamic changes in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2000;24(1):11-14. doi: 10.1016/s0146-0005(00)80047-6
- 28) Rasmussen S, Jamieson D. Pregnancy, postpartum care, and COVID-19 vaccination in 2021. *JAMA*. 2021;325(11):1099-1100. doi: 10.1001/jama.2021.1683
- 29) Costa da Silva C, de Oliveira L, Lopes K, Gomes W, Rodrigues I. Immunological aspects of coronavirus disease during pregnancy: an integrative review. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(5):696-700. doi: 10.1590/1806-9282.66.5.696
- 30) Gonçalves A. The real impact of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) on the pregnancy outcome. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2020;42(5):303-304. doi: 10.1055/s-0040-1712942
- 31) Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: the INTERCOVID multinational cohort study. *JAMA Pediatr*. 2021;175(8):817-826. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050
- 32) Rasmussen S, Smulian J, Lednický J, Wen T, Jamieson D. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(5):415-426. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017
- 33) Karaçam Z, Kizilca-Çakaloğlu D, Güneş-Öztürk G, Çoban A. Maternal and perinatal outcomes of pregnancy associated with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Eur J Midwifery*. 2022;6:42. doi: 10.18332/ejm/149485
- 34) Ferrara A, Hedderson M, Zhu Y, Avalos L, Kuzniewicz M, Myers L, et al. Perinatal complications in individuals in California with or without SARS-CoV-2 infection during

pregnancy. JAMA Intern Med. 2022;182(5):503-512. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.0330

35) 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;2(2):100107. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107

36) De Medeiros K, Sarmento A, Costa A, Macêdo L, da Silva L, de Freitas C, et al. Consequences and implications of the coronavirus disease (COVID-19) on pregnancy and newborns: a comprehensive systematic review and meta-analysis. Int J Gynaecol Obstet. 2022;156(3):394-405. doi: 10.1002/ijgo.14015

37) Miraj S, Asgarian A, Mohammadbeigi A, Derakhshani M. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection symptoms in pregnancy and maternal and neonatal complications due to COVID-19: a systematic review. J Hum Reprod Sci. 2023;16(2):90-98. doi: 10.4103/jhrs.jhrs_135_22

38) Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, van der Meulen J, Gurol-Urganci I, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2021;9(6):e759-e772. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00223-0

39) Hecht J, Quade B, Deshpande V, Mino-Kenudson M, Ting D, Desai N, et al. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. Mod Pathol. 2020;33(11):2092-2103. doi: 10.1038/s41379-020-0639-4

40) Hosier H, Farhadian S, Morotti R, Deshmukh U, Lu-Culligan A, Campbell K, et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. J Clin Invest. 2020;130(9):4947-4953. doi: 10.1172/JCI139569

41) Shanes E, Mithal L, Otero S, Azad H, Miller E, Goldstein J. Placental pathology in COVID-19. Am J Clin Pathol. 2020;154(1):23-32. doi: 10.1093/ajcp/aqaa089

- 42) Baergen R, Heller D. Placental pathology in Covid-19 positive mothers: preliminary findings. *Pediatr Dev Pathol*. 2020;23(3):177-180. doi: 10.1177/1093526620925569
- 43) Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon D, Van Tassell B, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(5):319-329. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9
- 44) Smithgall M, Liu-Jarin X, Hamele-Bena D, Cimid A, Mourad M, Debelenko L, et al. Third-trimester placentas of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-positive women: histomorphology, including viral immunohistochemistry and in-situ hybridization. *Histopathology*. 2020;77(6):994-999. doi: 10.1111/his.14215
- 45) De Luca D, Vauloup-Fellous C, Benachi A, Vivanti A. Transmission of SARS-CoV-2 from mother to fetus or neonate: what to know and what to do? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2023;28(1):101429. doi: 10.1016/j.siny.2023.101429
- 46) Seethy A, Singh S, Mukherjee I, Pethusamy K, Purkayastha K, Sharma J, et al. Potential SARS-CoV-2 interactions with proteins involved in trophoblast functions – an in-silico study. *Placenta*. 2021;103:141-151. doi: 10.1016/j.placenta.2020.10.027
- 47) Nascimento M, Cunha A, Netto N, Santos R, Barroso R, Alves T, et al. COVID-19 and preeclampsia: a systematic review of pathophysiological interactions. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2023;45(6):347-355. doi: 10.1055/s-0043-1770091
- 48) Cornelius D, Wang X, Griffin A, Morris R, Wallace K. Preeclampsia and COVID-19: the role of inflammasome activation. *Curr Hypertens Rep*. 2022;24(9):341-348. doi: 10.1007/s11906-022-01195-4
- 49) Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, Myles P, Williams T, Gokhale K, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med*. 2022;28(8):1706-1714. doi: 10.1038/s41591-022-01909-w
- 50) Han Q, Zheng B, Daines L, Sheikh A. Long-term sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of one-year follow-up studies on post-COVID symptoms. *Pathogens*. 2022;11(2):269. doi: 10.3390/pathogens11020269

- 51) Umakanthan S, Katwaroo A, Bukelo M, Bg S, Boralingaiah P, Ranade A, et al. Post-acute sequelae of Covid-19: a system-wise approach on the effects of long-Covid-19. *Am J Med Open*. 2024;12:100071. doi: 10.1016/j.ajmo.2024.100071
- 52) Mancini D, Brunjes D, Lala A, Trivieri M, Contreras J, Natelson B. Use of cardiopulmonary stress testing for patients with unexplained dyspnea post-coronavirus disease. *JACC Heart Fail*. 2021;9(12):927-937. doi: 10.1016/j.jchf.2021.10.002
- 53) Haffke M, Freitag H, Rudolf G, Seifert M, Doehner W, Scherbakov N, et al. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med*. 2022;20(1):138. doi: 10.1186/s12967-022-03346-2
- 54) Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Long-term neurologic outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(11):2406-2415. doi: 10.1038/s41591-022-02001-z
- 55) Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M, McGroder C, Stevens J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
- 56) Su Y, Yuan D, Chen D, Ng R, Wang K, Choi J, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022;185(5):881-895.e20. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.014
- 57) Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, Debski M, Naing T, Garg P, et al. Risk factors associated with post-COVID-19 condition: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2023;183(6):566-580. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.0750
- 58) Müller S, Isaaka L, Mumm R, Scheidt-Nave C, Heldt K, Schuster A, et al. Prevalence and risk factors for long COVID and post-COVID-19 condition in Africa: a systematic review. *Lancet Glob Health*. 2023;11(11):e1713-e1724. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00384-4
- 59) Asadi-Pooya A, Akbari A, Emami A, Lotfi M, Rostamihosseinkhani M, Nemati H, et al. Risk factors associated with long COVID syndrome: a retrospective study. *Iran J Med Sci*. 2021;46(6):428-436. doi: 10.30476/ijms.2021.92080.2326

- 60) Yao X, He Z, Li T, Zhang H, Wang Y, Mou H, et al. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient. *Cell Res.* 2020;30(6):541-543. doi: 10.1038/s41422-020-0318-5
- 61) Yong S. Persistent brainstem dysfunction in long-COVID: a hypothesis. *ACS Chem Neurosci.* 2021;12(4):573-580. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00793
- 62) Comeau D, Martin M, Robichaud GA, Chamard-Witkowski L. Neurological manifestations of post-acute sequelae of COVID-19: which liquid biomarker should we use? *Front Neurol.* 2023;14:1233192. doi: 10.3389/fneur.2023.1233192
- 63) Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gattringer T, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(10):577-589. doi: 10.1038/s41582-018-0058-z
- 64) McMahon PJ, Panczykowski DM, Yue JK, Puccio AM, Inoue T, Sorani MD, et al. Measurement of the glial fibrillary acidic protein and its breakdown products GFAP-BDP biomarker for the detection of traumatic brain injury compared to computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Neurotrauma.* 2015;32(8):527-533. doi: 10.1089/neu.2014.3635
- 65) Zetterberg H, Blennow K. Fluid biomarkers for mild traumatic brain injury and related conditions. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(10):563-574. doi: 10.1038/nrneurol.2016.127
- 66) Morelli L, Castaño E. Buscando blancos terapéuticos para las enfermedades neurodegenerativas: Pin 1 y tau en la mira. *Ciencia en el Mundo.* 2014;14(83):3-5.
- 67) Bogoslovsky T, Wilson D, Chen Y, Hanlon D, Gill J, Jeromin A, et al. Increases of plasma levels of glial fibrillary acidic protein, tau, and amyloid β up to 90 days after traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2017;34(1):66-73. doi: 10.1089/neu.2015.4333
- 68) Colasanti T, Delunardo F, Margutti P, Vacirca D, Piro E, Siracusano A, et al. Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with systemic lupus erythematosus. *J Neuroimmunol.* 2009;212(1-2):3-9. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.05.003

- 69) Gaetani L, Blennow K, Calabresi P, Di Filippo M, Parnetti L, Zetterberg H. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(8):870-881. doi: 10.1136/jnnp-2018-320106
- 70) Peluso M, Sans H, Forman C, Nylander A, Ho H, Lu S, et al. Plasma markers of neurologic injury and inflammation in people with self-reported neurologic postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;9(5):e200003. doi: 10.1212/NXI.0000000000200003
- 71) Díez-Cirarda M, Yus-Fuertes M, Sanchez-Sanchez R, Gonzalez-Rosa JJ, Gonzalez-Escamilla G, Gil-Martínez L, et al. Hippocampal subfield abnormalities and biomarkers of pathologic brain changes: from SARS-CoV-2 acute infection to post-COVID syndrome. *EBioMedicine*. 2023;94:104711. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104711
- 72) Kanberg N, Simrén J, Edén A, Andersson LM, Nilsson S, Ashton NJ, et al. Neurochemical signs of astrocytic and neuronal injury in acute COVID-19 normalizes during long-term follow-up. *EBioMedicine*. 2021;70:103512. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103512
- 73) Vassiliou A, Kotanidou A, Dimopoulou I, Orfanos S. Endothelial damage in acute respiratory distress syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8793. doi: 10.3390/ijms21228793
- 74) Sibal L, Agarwal S, Home P, Boger R. The role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rev*. 2010;6(2):82-90. doi: 10.2174/157340310791162659
- 75) Hannemann J, Zink A, Mileva Y, Balfanz P, Dahl W, Volland S, et al. A multicenter study of asymmetric and symmetric dimethylarginine as predictors of mortality risk in hospitalized COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2024;14(1). doi: 10.1038/s41598-024-66288-3
- 76) Jud P, Gressenberger P, Muster V, Avian A, Meinitzer A, Strohmaier H, et al. Evaluation of endothelial dysfunction and inflammatory vasculopathy after SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional study. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:750887. doi: 10.3389/fcvm.2021.750887

- 77) Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin.* 2023;44(4):695-709. doi: 10.1038/s41401-022-00998-0
- 78) Malgina G, Dyakova M, Bychkova S, Shikhova E, Klimova L. Post-COVID syndrome in pregnant women with a history of mild and moderate COVID-19. *Akush Ginekol (Mosk).* 2023;(12):87-94. doi: 10.18565/aig.2023.215
- 79) Oliveira A, Carvalho M, Nacul L, Cabar F, Fabri A, Peres S, et al. Post-viral fatigue following SARS-CoV-2 infection during pregnancy: a longitudinal comparative study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(23):15735. doi: 10.3390/ijerph192315735
- 80) Váscónez J, Fernandez R, Izquierdo J, Delgado K, Cordovez S, Tello-De-la-Torre A, et al. Comparative analysis of long-term self-reported COVID-19 symptoms among pregnant women. *J Infect Public Health.* 2023;16(3):430-440. doi: 10.1016/j.jiph.2023.01.012
- 81) Georgakopoulou V, Taskou C, Spandidos D, Sarantaki A. Long COVID-19 and pregnancy: a systematic review. *Biomed Rep.* 2025;22(1):15. doi: 10.3892/br.2024.1893
- 82) Kandemir H, Bülbül G, Kırtış E, Güney S, Sanhal C, Mendilcioğlu İİ. Evaluation of long-COVID symptoms in women infected with SARS-CoV-2 during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2024;164(1):148-156. doi: 10.1002/ijgo.14972
- 83) Zang C, Guth D, Bruno A, Xu Z, Li H, Ammar N, et al. Long COVID after SARS-CoV-2 during pregnancy in the United States. *Nat Commun.* 2025;16(1). doi: 10.1038/s41467-025-57849-9
- 84) International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (ISARIC). ISARIC COVID-19 follow-up protocol [Internet]. Oxford: ISARIC; 2020.
- 85) Halas R, Berceanu Vaduva D, Radulescu M, Bredicean A, Mateescu D, Toma A, et al. Long COVID prevalence and risk factors: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Biomedicines.* 2025;13(12):2859. doi: 10.3390/biomedicines13122859

- 86) Sk Abd Razak R, Ismail A, Abdul Aziz AF, Suddin LS, Azzeri A, Sha'ari NI. Post-COVID syndrome prevalence: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1785. doi: 10.1186/s12889-024-19264-5
- 87) Adeyemi C, Breuer L, Kodvawala R, Miller D, Powers-Fletcher M. A cohort study characterizing the outcomes following an acute SARS-CoV-2 infection in pregnancy. *J Clin Med*. 2025;14(21):7869. doi: 10.3390/jcm14217869
- 88) Paulsen C, Isgaard C, Krebs L, Aabakke A. Post-COVID-19 condition after SARS-CoV-2 infection during pregnancy: a population-based questionnaire cohort study. *Front Med (Lausanne)*. 2026;13:1674554. doi: 10.3389/fmed.2025.1674554
- 89) Bahadur A, Mundhra R, Sharma S, Ajmani M, Zaman R, Chaturvedi J. Psychological distress and post-COVID sequelae in postpartum females after clinically stable COVID-19 infections: a single-center observational study from India. *Int J Appl Basic Med Res*. 2022;12(3):185-188. doi: 10.4103/ijabmr.ijabmr_173_22
- 90) Taglauer E, Dhole Y, Boateng J, Snyder-Cappione J, Parker S, Clarke K, et al. Evaluation of maternal-infant dyad inflammatory cytokines in pregnancies affected by maternal SARS-CoV-2 infection in early and late gestation. *J Perinatol*. 2022;42(10):1319-1327. doi: 10.1038/s41372-022-01391-9
- 91) Foo S, Cambou M, Mok T, Fajardo V, Jung K, Fuller T, et al. The systemic inflammatory landscape of COVID-19 in pregnancy: extensive serum proteomic profiling of mother-infant dyads with in utero SARS-CoV-2. *Cell Rep Med*. 2021;2(11):100453. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100453
- 92) Dennis CL, Falah-Hassani K, Shiri R. Prevalence of antenatal and postnatal anxiety: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017;210(5):315-23. doi:10.1192/bjp.bp.116.187179
- 93) Sahebi A, Kheiry M, Abdi K, Qomi M, Golitaleb M. Postpartum depression during the COVID-19 pandemic: an umbrella review and meta-analyses. *Front Psychiatry*. 2024;15:1393737. doi:10.3389/fpsyt.2024.1393737

- 94) Richter D, Krämer MD, Tang NKY, Montgomery-Downs HE, Lemola S. Long-term effects of pregnancy and childbirth on sleep satisfaction and duration of first-time and experienced mothers and fathers. *Sleep*. 2019;42(4):zsz015. doi:10.1093/sleep/zsz015
- 95) Guidi J, Lucente M, Sonino N, Fava GA. Allostatic load and its impact on health: a systematic review. *Psychother Psychosom*. 2021;90(1):11-27. doi:10.1159/000510696
- 96) Tuomaala J, Saraste M, Smith E, Kuusi M, Westerberg E, Honkonen E, et al. Association between post-COVID-19 neuropsychiatric symptoms and persistent glial activation in the limbic system: a TSPO PET study. *J Neurol*. 2026;273(5):298. doi:10.1007/s00415-026-13842-w.
- 97) Li X, Yucel R, Clervius H, Kamalakar K, Zetterberg H, Blennow K, et al. Plasma biomarkers of Alzheimer disease in women with and without HIV. *JAMA Netw Open*. 2023;6(11):e2344194. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.44194
- 98) Wunderle M, Ribeiro A, Lethen I, Wicklein R, Feneberg E, Wöhl A, et al. Serum NfL and GFAP in post-COVID syndrome: minimal evidence of CNS injury after adjusting for confounders. *Front Cell Neurosci*. 2026;20:1750121. doi: 10.3389/fncel.2026.1750121
- 99) Boesl F, Goereci Y, Schweitzer F, Finke C, Schild AK, Bittner S, et al. Cognitive decline in post-COVID-19 syndrome does not correspond with persisting neuronal or astrocytic damage. *Sci Rep*. 2024;14(1). doi: 10.1038/s41598-024-55881-1
- 100) Zingaropoli M, Pasculli P, Barbato C, Petrella C, Fiore M, Dominelli F, et al. Biomarkers of neurological damage: from acute stage to post-acute sequelae of COVID-19. *Cells*. 2023;12(18):2270. doi: 10.3390/cells12182270
- 101) Guillén N, Pérez-Millan A, Falgàs N, Lledó-Ibáñez G, Rami L, Sarto J, et al. Cognitive profile, neuroimaging and fluid biomarkers in post-acute COVID-19 syndrome. *Sci Rep*. 2024;14(1). doi: 10.1038/s41598-024-63071-2
- 102) Aamodt A, Høgestøl E, Popperud T, Holter J, Dyrhol-Riise A, Tonby K, et al. Blood neurofilament light concentration at admittance: a potential prognostic marker in COVID-19. *J Neurol*. 2021;268(10):3574-3583. doi: 10.1007/s00415-021-10517-6

- 103) Bozzetti S, Ferrari S, Zanzoni S, Alberti D, Braggio M, Carta S, et al. Neurological symptoms and axonal damage in COVID-19 survivors: are there sequelae? *Immunol Res.* 2021;69(6):553-557. doi: 10.1007/s12026-021-09220-5
- 104) Sozio E, Hannemann J, Fabris M, Cifù A, Ripoli A, Sbrana F, et al. The role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in COVID-19: association with respiratory failure and predictive role for outcome. *Sci Rep.* 2023;13(1):10574. doi: 10.1038/s41598-023-36954-z
- 105) Bergman L, Zetterberg H, Kaihola H, Hagberg H, Blennow K, Åkerud H. Blood-based cerebral biomarkers in preeclampsia: plasma concentrations of NfL, tau, S100B and NSE during pregnancy in women who later develop preeclampsia – a nested case control study. *PLoS One.* 2018;13(5):e0196025. doi: 10.1371/journal.pone.0196025
- 106) Brzan-Simenc G, Ambrozic J, Osredkar J, Gersak K, Lucovnik M. Correlation between cerebral biomarkers and optic nerve sheath diameter in patients with severe preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2021;40(1):9-14. doi: 10.1080/10641955.2020.1849275
- 107) Andersson M, Oras J, Thörn S, Karlsson O, Kålebo P, Zetterberg H, et al. Signs of neuroaxonal injury in preeclampsia – a case control study. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246786. doi: 10.1371/journal.pone.0246786
- 108) Nobrega G, Jones B, Mysorekar I, Costa M. Preeclampsia in the context of COVID-19: mechanisms, pathophysiology, and clinical outcomes. *Am J Reprod Immunol.* 2024;92(2):e13915. doi: 10.1111/aji.13915
- 109) Narang K, Enninga E, Gunaratne M, Ibirogbia E, Trad A, Elrefaei A, et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 during pregnancy: a multidisciplinary review. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(8):1750-1765. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.011
- 110) Fields N, Palmer K, Nisi A, Marshall S. Preeclampsia to COVID-19: a journey towards improved placental and vascular function using sulforaphane. *Placenta.* 2023;141:84-93. doi: 10.1016/j.placenta.2023.08.063

- 111) Karacaer C, Yaylaci S, Demirci T, Cekic D, Suner K, Cokluk E, et al. Association of mortality and endothelial dysfunction with serum ADMA level in COVID-19 patients. *Pak J Med Sci.* 2022;38(7):1808-1815. doi: 10.12669/pjms.38.7.5327
- 112) Chioh F, Fong S, Young B, Wu K, Siau A, Krishnan S, et al. Convalescent COVID-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation. *eLife.* 2021;10:e64909. doi: 10.7554/eLife.64909
- 113) Rakab M, Mirza I, Ali M, Khan A, Darbar D, Mahmoud A. Endothelial and cardiac dysfunction in long COVID with cardiovascular symptoms is associated with imbalance in the ADMA-DDAH-NOx pathway. *Front Cardiovasc Med.* 2026;13:1802359. doi: 10.3389/fcvm.2026.1802359
- 114) Manouchehrinia A, Piehl F, Hillert J, Kuhle J, Alfredsson L, Olsson T, Kockum I. Confounding effect of blood volume and body mass index on blood neurofilament light chain levels. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(1):139-43. doi:10.1002/acn3.50972
- 115) Borko TL, Ritchie A, Selva S, Sillau S, Engebretson E, Wolf AB, et al. Establishing demographic-based normative values for neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein in serum and plasma samples. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2026;12(3). doi:10.1177/20552173261466440
- 116) Akamine S, Marutani N, Kanayama D, et al. Renal function is associated with blood neurofilament light chain level in older adults. *Sci Rep.* 2020;10:20350. doi:10.1038/s41598-020-76990-7
- 117) Yalachkov Y, Schäfer JH, Jakob J, Friedauer L, Steffen F, Bittner S, et al. Effect of estimated blood volume and body mass index on GFAP and NfL levels in the serum and CSF of patients with multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2023;10(1):e200045. doi:10.1212/NXI.0000000000200045
- 118) Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, Frölich JC, Haller H, Ritz E, et al. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(1):170-6. doi:10.1681/ASN.V131170

- 119) Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, Frölich JC, Haller H, Ritz E, et al. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(1):170-6. doi:10.1681/ASN.V131170
- 120) Stühlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA*. 2002;287(11):1420-6. doi:10.1001/jama.287.11.1420
- 121) Stühlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation*. 2001;104(21):2569-75. doi:10.1161/hc4601.098514
- 122) Holden DP, Fickling SA, Whitley GS, Nussey SS. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine, a natural inhibitor of nitric oxide synthase, in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(3):551-6. doi:10.1016/s0002-9378(98)70437-5

11. ANEXOS

Anexo N°1: Operacionalización de variables

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Dominio	Escala de medición
Edad al embarazo	Años cumplidos desde el nacimiento	Años cumplidos al ingreso a control prenatal	Cuantitativa Discreta	Independiente	Razón
Edad actual	Años de nacimiento	Años cumplidos a la aplicación del cuestionario	Cuantitativa Discreta	Independiente	Razón
IMC	Medida que relaciona el peso y la estatura del cuerpo humano	Peos en kg, dividido por la altura en cm al cuadrado.	Cuantitativa Discreta	Independiente	Razón
Estado nutricional	Condición física que presenta una persona	Obesa Sobrepeso Normopeso Bajo peso	Cualitativa Ordinal	Independiente	Ordinal politómica
Paridez	Total de embarazos que ha tenido una persona	Número de embarazos hasta la actualidad	Cuantitativa Discreta	Independiente	Razón
Nivel de estudio	Grado más elevado de estudios realizados	Ninguno Educación básica Educación media, o educación industrial/comercial en liceo Educación técnica superior Educación universitaria Postgrado	Cualitativa Ordinal	Independiente	Ordinal politómica

Situación laboral	Actividad, profesión u oficio que desarrolla	Trabajadora dependiente Trabajadora independiente Trabajadora a contrata Cesante Dueña de casa o estudiante	Cualitativa Nominal	Independiente	Nominal politémica
Enfermedades crónicas previas	Enfermedad de larga duración y progresión lenta presente previa al embarazo	Sí No	Cualitativa Ordinal	Independiente	Nominal dicotómica
Seguimiento en Alto Riesgo Obstétrico	Atención en policlínico de alto riesgo obstétrico	Sí No	Cualitativa Ordinal	Independiente	Nominal dicotómica
Patología obstétrica	Complicación de salud que ocurre durante el embarazo, el parto o el puerperio (postparto) que afecta a la madre o al feto	Sí No	Cualitativa Ordinal	Independiente	Nominal dicotómica
Síntomas por SARS CoV-2	Presencia de síntomas secundarios a infección por SARS-CoV-2	Sí No	Cualitativa Ordinal	Independiente	Nominal dicotómica
Complicaciones por SARS-CoV-2	Desarrollo de complicaciones físicas secundarias a infección por SARS-CoV-2	Sí No	Cualitativa Ordinal	Independiente	Nominal dicotómica
Necesidad de hospitalización	Proceso de ingreso y permanencia de un paciente en un centro sanitario (hospital o clínica), por orden médica.	Sí No	Cualitativa Ordinal	Independiente	Nominal dicotómica
Días de hospitalización	Días de permanencia en un centro de atención terciaria.	Días transcurridos desde el primer día de hospitalización al alta	Cuantitativa Discreta	Independiente	Razón

Uso de soporte ventilatorio	Uso de técnica de soporte vital avanzado que emplea dispositivos (ventiladores/respiradores) para suplir o ayudar a la función respiratoria.	Sí No	Cualitativa Ordinal	Independiente	Nominal dicotómica
Momento de la infección	Momento en que se produce infección por SARS-CoV-2	6 meses previo al embarazo Durante el primer trimestre Durante el segundo trimestre Durante el tercer trimestre Entre el nacimiento y hoy	Cualitativa Nominal	Independiente	Nominal politómica
Edad gestacional al diagnóstico	Edad gestacional al momento del diagnóstico de SARS-CoV-2	Número de semanas de embarazo cumplidas al diagnóstico de SARS CoV-2	Cuantitativa Discreta	Independiente	Razón
Edad del hijo al diagnóstico	Años desde el nacimiento del hijo	Años del hijo cumplidos al momento diagnóstico	Cuantitativa Discreta	Independiente	Razón
Enfermedad crónica diagnosticada posterior	Desarrollo de enfermedad crónica después del diagnóstico de SARS-CoV-2	Sí No	Cualitativa Ordinal	Independiente	Ordinal dicotómica
Calidad del sueño	Impresión que posee cada un individuo sobre su desarrollo al dormir	Excelente Buena Regular Deficiente Muy mala	Cualitativa Ordinal	Independiente	Ordinal politómica

Uso de licencia médica	Uso de documento extendido por un médico-cirujano, cirujano-dentista o matrona, que acredita que un trabajador se encuentra incapacitado temporalmente para trabajar, e indica una cantidad de días de reposo total o parcial.	Sí No	Cualitativa Ordinal	Independiente	Ordinal dicotómica
Posibilidad de descanso real	Quietud, reposo o pausa en le trabajo o fatiga.	Sí, reposo absoluto Sí, la mayor parte del tiempo Sí, pero muy poco No	Cualitativa Ordinal	Independiente	Ordinal politómica
Cuidadora	Persona que proporciona ayuda para la realización de actividades diarias.	Sí No	Cualitativa Ordinal	Independiente	Ordinal dicotómica
Consumo de medicamentos previos al embarazo	Ingesta de medicamentos por prescripción previo al embarazo	Analgesicos Antiinflamatorios Antibióticos Otros No	Cualitativa Ordinal	Independiente	Ordinal dicotómica
Consumo de tabaco	Hábito de consumo de tabaco	Sí No	Cualitativa Ordinal	Independiente	Ordinal dicotómica
Ganancia de peso entre inicio y final de control	Aumento de peso en entre el primer y último control prenatal	Diferencia de masa o cantidad de peso de una persona, expresada en kilogramos entre el primer y último control prenatal			

Vacunas	Preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad	Sí No	Cualitativa Ordinal	Independiente	Ordinal dicotómica
---------	---	----------	------------------------	---------------	--------------------

Nivel de NfL	Concentración de NfL.	Concentración, en pg/mL, de NfL en muestra de plasma	Cuantitativa Continua	Dependiente	Intervalar
Nivel de GFAP	Concentración de GFAP	Concentración, en pg/mL, en muestra de plasma	Cuantitativa Continua	Dependiente	Intervalar
Nivel de ADMA	Concentración de ADMA	Concentración, en ng/mL en muestra de plasma	Cuantitativa Continua	Dependiente	Intervalar
Fatiga	Sensación de agotamiento extremo o falta de energía, que no mejora con el descanso y afecta de manera significativa las actividades diarias	Sí. No.	Cualitativa Ordinal	Dependiente	Ordinal dicótoma
Dolor de pecho	Sensación de malestar en el área entre el cuello y el abdomen	Sí. No.	Cualitativa Ordinal	Dependiente	Ordinal dicótoma
Visión borrosa	Pérdida de nitidez o agudeza visual que impide ver detalles finos.	Sí. No.	Cualitativa Ordinal	Dependiente	Ordinal dicótoma
Dolor articular	Dolor en una o más articulaciones que puede estar asociado con	Sí. No.	Cualitativa Ordinal	Dependiente	Ordinal dicótoma

	inflamación o sin ella.				
Taquicardia	Frecuencia excesiva del ritmo con contracciones cardiacas	Sí. No.	Cualitativa Ordinal	Dependiente	Ordinal dicótoma
Tinnitus	Percepción de un sonido que no proviene de una fuente externa y que solo la persona que lo padece puede escuchar.	Sí. No.	Cualitativa Ordinal	Dependiente	Ordinal dicótoma
Trastornos del sueño	Alteraciones en los patrones normales de sueño, que pueden incluir insomnio (dificultad para dormir), hipersomnia (exceso de sueño), o sueño no reparador.	Sí. No.	Cualitativa Ordinal	Dependiente	Ordinal dicótoma
Ansiedad	Estado emocional caracterizado por sentimientos de nerviosismo, preocupación excesiva, tensión, y miedo.	Sí. No.	Cualitativa Ordinal	Dependiente	Ordinal dicótoma
Pérdida del gusto	Pérdida total o parcial del sentido del gusto, que puede ser temporal o permanente.	Sí. No.	Cualitativa Ordinal	Dependiente	Ordinal dicótoma

Pérdida del olfato	Pérdida total o parcial del sentido del olfato, que puede ser temporal o permanente.	Sí. No.	Cualitativa Ordinal	Dependiente	Ordinal dicótoma
Momento de aparición del síntoma	Momento en el que se comienza a desarrollar el síntoma	Antes del diagnóstico Al mismo tiempo del diagnóstico A las semanas después del diagnóstico A los meses después del diagnóstico	Sí, reposo absoluto Sí, la mayor parte del tiempo Sí, pero muy poco No	Cualitativa Ordinal	Independiente

Anexo N°2: Cuestionario de recogida de información de ficha clínica electrónica

Confidential

Allostatic Load
Código ID Paciente 282
Page 4

Registro De Informacion Clinica Ficha

Datos de la madre (embarazada)

Talla de la madre (centímetros)

Resultados último PAP (Papanicolaou)

- ☐ Normal
☐ Alterada
☐ Sin dato

Pauta de Evaluación Psicosocial Abreviada (EPsA)

Semanas de gestación en la primera evaluación EPsA

Factores de riesgo detectados

- ☐ 1 Ingreso posterior a 20 semanas
☐ 2 Edad menor o igual a 17 años
☐ 3 Escolaridad menor o igual a 6to básico
☐ 4 Presencia de síntomas depresivos
☐ 5 Conflicto con la maternidad
☐ 6 Insuficiente apoyo social o familiar
☐ 7 Uso o abuso de sustancias
☐ 8 Violencia de género
☐ 9 Otro

Evaluación de riesgo inicial

- ☐ Alta
☐ Media
☐ Baja
☐ Sin riesgo

Semanas de gestación en la segunda evaluación EPsA

Factores de riesgo detectados en segunda aplicación

- ☐ 1 Ingreso posterior a 20 semanas
☐ 2 Edad menor o igual a 17 años
☐ 3 Escolaridad menor o igual a 6to básico
☐ 4 Presencia de síntomas depresivos
☐ 5 Conflicto con la maternidad
☐ 6 Insuficiente apoyo social o familiar
☐ 7 Uso o abuso de sustancias
☐ 8 Violencia de género
☐ 9 Otro

Segunda evaluación de riesgo

- ☐ Alta
☐ Media
☐ Baja

Edimburgo

Puntaje Edimburgo 1era evaluación embarazo (segundo control)

Confidential

Código ID Paciente 282
Page 5

Puntaje Edimburgo 2da evaluación embarazo

Puntaje Edimburgo 3era evaluación (2do mes postparto)

Puntaje Edimburgo 3era evaluación (6to mes postparto)

Exámenes de laboratorio primera aplicación

	Normal	Alterada
Orina completa	☐	☐
Urocultivo	☐	☐
Hematocrito /Hb	☐	☐
Glicemia	☐	☐
PTGO	☐	☐
Cultivo Streptococo	☐	☐

VDRL 1

VDRL 2

VDRL 3

VDRL 4

VIH

	Negativo	Positivo
Ingreso control prenatal	☐	☐
Semana gestacional 32-34	☐	☐

Insersión de la placenta

	Normal	Anormal
Eco1	☐	☐
Eco2	☐	☐
Eco3	☐	☐
Eco4	☐	☐

09-01-2025 23:39

projectredcap.org REDCap

09-01-2025 23:39

projectredcap.org REDCap

Registro de control prenatal inicial.

Se solicita llenar la siguiente sección con los datos del último control ocurrido entre las semanas 21 a 25 de gestación. Lo mismo si el embarazo fue clasificado como de Alto Riesgo Obstétrico.

Fecha de control prenatal inicial _____

Edad gestacional en el primer control _____

Peso en kilogramos de la embarazada en el control inicial (kg) _____

IMC al control inicial _____

Estado nutricional al control inicial
☐ Obesidad
☐ Sobrepeso
☐ Normopeso
☐ Riesgo de desnutrición
☐ Desnutrición

Presión arterial sistólica inicial _____

Presión arterial diastólica inicial _____

Embarazo con seguimiento como Alto Riesgo Obstétrico (ARO) ☐ Yes ☐ No

Registro de control prenatal final

Se solicita llenar la siguiente sección con los datos del último control ocurrido previo al parto. Lo mismo si el embarazo fue clasificado como de Alto Riesgo Obstétrico.

Fecha de control _____

Edad gestacional en semanas _____

Peso en kilogramos de la embarazada en el último control (kg) _____

IMC al control final _____

Estado nutricional al control final
☐ Obesidad
☐ Sobrepeso
☐ Normopeso
☐ Riesgo de desnutrición
☐ Desnutrición

Presión arterial sistólica final _____

Presión arterial diastólica final _____

Ganancia de peso entre primer y último control _____

Otros del embarazo actual

Durante el embarazo hizo retiro de Leche Purita Fortificada (Purita mamá) (PNAC) ☐ Yes ☐ No

Salud bucal: Presencia de caries ☐ Yes ☐ No

Salud bucal: riesgo de caries ☐ Alto ☐ Medio ☐ Bajo

Salud periodontal ☐ Yes ☐ No

Periodontitis ☐ Yes ☐ No

Gingivitis ☐ Yes ☐ No

Antecedentes de embarazos previos

Número de partos previos _____

Número de abortos _____

Número de partos pretérmino _____

Número de cesáreas _____

Causa de la última cesárea _____

Número de muertes perinatales en embarazos previos _____

Patologías ARO en embarazos previos _____

Hijos e hijas anteriores

Número de hijos e hijas anteriores _____

Número de nacidos vivos _____

Número de hijos e hijas vivos _____

Número de recién nacidos con peso bajo 2.500 gr _____

Número de recién nacidos con peso superior a 4.000 gr _____

Resultado del test de PCR para SARS-CoV2 durante el embarazo

- ☐ Positivo
☐ Negativo
☐ No registrado en la ficha

Anexo N°3: Encuesta síntomas síndrome post COVID-19 y características sociodemográficas.

Sobre usted

¿Cuál fue el último nivel de escolaridad que completó al momento del embarazo?

- ☐ Ninguno
- ☐ Educación básica
- ☐ Educación media, o educación industrial / comercial en liceo
- ☐ Educación técnica superior
- ☐ Educación universitaria
- ☐ Postgrado (diplomado o diploma)
- ☐ Postgrado (magíster o doctorado)
- ☐ no se indica en la ficha

¿Cuál era su situación laboral contractual al momento del embarazo?

- ☐ Trabajadora dependiente
- ☐ Trabajadora independiente
- ☐ Trabajadora a contrata (plazo fijo o por tareas)
- ☐ Cesante
- ☐ Sin trabajo y sin buscar uno (dueña de casa, estudiante u otro)

09-01-2025 23:39

Confidential

Código ID Paciente 282
Page 10

¿Cuál era su ocupación al momento del embarazo?

- ☐ Directores, gerentes y administradores
- ☐ Profesionales, científicos e intelectuales
- ☐ Técnicos y profesionales de nivel medio
- ☐ Personal de apoyo administrativo
- ☐ Trabajadores de los servicios y vendedores de comercios y mercados
- ☐ Agricultores y trabajadores calificados agropecuarios, forestales y pesqueros
- ☐ Artesanos y operarios de oficios
- ☐ Operadores de instalaciones, máquinas y ensambladores
- ☐ Ocupaciones elementales
- ☐ Ocupaciones de las Fuerzas Armadas

Sobre el embarazo que vivió en pandemia

¿Cuántas semanas de embarazo tenía cuando se enteró de que estaba embarazada?

Al momento del control de embarazo ¿usted fumaba?

- ☐ Yes
- ☐ No

Al momento del primer control de embarazo ¿Cuán frecuentemente consumía bebidas con alcohol?

- ☐ Nunca
- ☐ Casi nunca
- ☐ Ocasionalmente
- ☐ Casi siempre
- ☐ Siempre

Antecedentes familiares de morbilidad

	Padre	Madre	Abuelo/a	Hermano/a	Ninguno/a
Diabetes	☐	☐	☐	☐	☐
Hipertensión	☐	☐	☐	☐	☐
Cáncer de mama	☐	☐	☐	☐	☐
Cáncer cervicouterino	☐	☐	☐	☐	☐
Otros	☐	☐	☐	☐	☐

Otro antecedente familiar de morbilidad relevante

Antecedentes familiares de problemas de salud mental

	Padre	Madre	Abuelo/a	Hermano/a	Ninguno/a
Estrés	☐	☐	☐	☐	☐
Ansiedad	☐	☐	☐	☐	☐
Depresión	☐	☐	☐	☐	☐
Otros	☐	☐	☐	☐	☐

Otro antecedente familiar de problemas de salud mental

projectredcap.org



Confidential

Código ID Paciente 282
Page 11

Antecedentes de morbilidad de la embarazada

- ☐ Diabetes
- ☐ Hipotiroidismo
- ☐ Epilepsia
- ☐ Alergias
- ☐ Infertilidad
- ☐ Enfermedad al corazón
- ☐ Enfermedades infecciosas
- ☐ Tuberculosis pulmonar
- ☐ Hipertensión arterial
- ☐ Chagas
- ☐ Cáncer
- ☐ Alteración al colesterol
- ☐ Antecedentes de cirugías (anotar cuál)

Otros antecedente de morbilidad de la embarazada relevantes

¿Alguien la acompañó a sus controles prenatales?

- ☐ nunca
- ☐ casi nunca
- ☐ algunas veces
- ☐ casi siempre
- ☐ siempre

¿Asistió a al menos 1 taller de educación prenatal?

- ☐ Yes
- ☐ No

09-01-2025 23:39

projectredcap.org REDCap

09-01-2025 23:39

projectredcap.org REDCap

Durante el periodo de tiempo indicado, usted (marque la casilla SOLO si la respuesta es SI):

	Si, en los 6 meses previos a su embarazo	Si, durante el primer trimestre	Si, durante el segundo trimestre	Si, durante el tercer trimestre	Si, entre el nacimiento de mi hijo/a hasta hoy	NO, NUNCA
Se contagió de COVID-19 (confirmado o por sospecha)	☒	☐	☐	☐	☐	☐
Algún familiar o amigo cercano se contagió de COVID-19	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Murió algún familiar o cercano por COVID-19	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Murió algún familiar o allegado por otras causas	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Se separó o divorció de su pareja	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Cambió o perdió su trabajo	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Tuvo que cambiar de residencia	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Tuvo dificultades económicas	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Tuvo problemas legales	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Se sintió presionada en el trabajo	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Se sintió presionada en casa	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Tuvo problemas con los compañeros de trabajo	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Fue víctima de acoso, o presión interpersonal severa	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Tuvo problemas con su pareja u otros familiares	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Sintió tensión en casa	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Al menos un miembro de la familia estuvo o ha estado gravemente enfermo	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Dio a luz aislada	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Dio a luz sola (sin pareja o familiar)	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Tuvo la sensación de que la vida le pedía demasiado	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Durante el periodo de tiempo indicado, usted (marque la casilla SOLO si la respuesta es SI):

	Si, en los 6 meses previos a su embarazo	Si, durante el primer trimestre	Si, durante el segundo trimestre	Si, durante el tercer trimestre	Si, entre el nacimiento de mi hijo/a hasta hoy	NO, NUNCA
Le costaba mucho conciliar el sueño	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Se despertaba muchas veces durante la noche	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Se levantaba demasiado temprano sin poder volver a dormir	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Se sintió cansada, sin energía (más allá de lo propio de la condición de embarazo)	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Tuvo sensación de inestabilidad, mareos	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Se sintió nerviosa o ansiosa	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Se sintió irritable	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Se sintió triste o deprimida	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Se sintió desmoralizada	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Por favor evalúa su calidad del sueño (cuán bien dormiste) durante el embarazo que pasaste en pandemia	☐ Excelente ☐ Buena ☐ Regular ☐ Deficiente ☐ Muy mala					
Aproximadamente y en promedio ¿cuántas horas dormías por día durante tu embarazo?	☐ Más de 8 horas ☐ Entre 5 a 7 horas ☐ Entre 3 a 5 horas ☐ Menos de 3 horas					
Durante el embarazo que pasaste en pandemia ¿Estuviste criando o cuidando a un menor de 5 años?	☒ Si ☐ No					
Durante el embarazo que pasaste en pandemia ¿Estuviste cuidando a un adulto mayor o persona con movilidad reducida?	☐ Si ☐ No					
Mientras estabas embarazada ¿estabas con pareja?	☐ Si ☐ No					

Otros antecedentes de salud

Muchas gracias por contestar la encuesta!

¿Qué edad tienes actualmente (en años cumplidos)?	
¿En qué comuna vives?	☐ Concepción ☐ Chiguayante ☐ Talcahuano ☐ Penco ☐ Hualpén ☐ Santa Juana ☐ San Pedro
Antecedentes de contacto estrecho durante el embarazo	☐ Si, tuvo contacto estrecho ☐ No, no tuvo contacto estrecho
¿Estuviste hospitalizada debido a la infección por COVID?	☐ Si ☐ No
¿Pudiste hacer reposo cuando tuviste COVID? (Escoge la frase que mejor represente tu situación en ese momento)	☐ Si, hice reposo absoluto: pude descansar en cama ☐ Si, la mayor parte del tiempo: pude descansar hartito, pero tuve que ocuparme de algunas tareas de la casa ☐ Si, pero muy poco: tuve que hacerme cargo de gran parte de las tareas de la casa ☐ No tuve la oportunidad de descansar nada
Durante los años 2021 y 2022 ¿Te pusiste las vacunas contra SARS CoV 2 (COVID)?	☐ Si ☐ No
Durante el embarazo que tuviste en la pandemia ¿te fue diagnosticada diabetes gestacional?	☐ Si ☐ No
Durante el embarazo que tuviste en la pandemia ¿tuviste algún problema con tu presión arterial?	☐ Si ☐ No
Durante el embarazo que pasaste en pandemia ¿Tomaste alguno de los siguientes medicamentos (remedios)?	☐ Analgésicos (por ejemplo: dipirona, paracetamol, tapán, panadol, o algo para el dolor) ☐ Antiinflamatorios (por ejemplo: ibuprofeno, diclofenaco, ketorolaco, u otro para reducir inflamación) ☐ Antibióticos (por ejemplo: amoxicilina, ácido clavulánico u otro) ☐ Otros no mencionados ☐ No tomé ningún medicamento
Durante el embarazo ¿fumaste?	☐ Si, tabaco ☐ Si, marihuana ☐ Si, ambos ☐ No fumé

Después del nacimiento de tu hijo o hija cuyo embarazo pasaste en pandemia ¿Te fue diagnosticado o tuviste alguna de los siguientes problemas de salud?	☐ Diabetes ☐ Hipotiroidismo ☐ Epilepsia ☐ Alergias ☐ Infertilidad ☐ Enfermedad al corazón ☐ Enfermedades infecciosas ☐ Tuberculosis pulmonar ☐ Hipertensión arterial ☐ Chagas ☐ Cáncer ☐ Alteración al colesterol ☐ Cirugías u operaciones (anotar cuál)
---	---

Actualmente presentas alguno de los siguientes problemas o síntomas	Si	No
Fatiga (sensación extrema de cansancio y falta de energía)	☐	☐
Pérdida del gusto (no le encuentra sabor a las comidas)	☐	☐
Pérdida del olfato (no siente olores)	☐	☐
Episodios de dolor de pecho	☐	☐
Episodios de visión borrosa	☐	☐
Episodios de pérdida de conciencia	☐	☐
Episodios de dolor en las articulaciones	☐	☐
Episodios de alteraciones en el sueño	☐	☐
Episodios de taquicardia	☐	☐
Episodios de ansiedad	☐	☐
Episodios de tinitus (ruidos como zumbidos, repiques, campanileo, chasquidos o pulsaciones sin ruido que lo justifique)	☐	☐

Anexo N°4: Comité Ético Científico Servicio de Salud Concepción



ACTA DE EVALUACIÓN COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO

COMITÉ CONSTITUIDO EN CONFORMIDAD A LA R. EX N°2444 / 14.08.2012
RE ACREDITADO POR LA SEREMI SALUD DEL BIOBIO EN CONFORMIDAD A LA RES. N° 2308482467_13 dic 2023

Concepción, 13 de mayo 2024

Dr. Marcelo Gonzalez
Investigador Responsable
Presente.

Ref: La sobrecarga alostática en el embarazo durante la pandemia de COVID-19 y sus posibles efectos en la salud de la diada madre-hijo / The allostatic overload in pregnancy during the COVID-19 pandemic and potential effects on the health of mother-child.

Código CEC-SSC: 24-03-10

Estimado investigador

Junto con saludar, nos permitimos informar a usted que el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Concepción, en reunión de fecha 07 de mayo 2024, tomó conocimiento de respuesta a observaciones planteadas por el comité en reunión de fecha 19 de marzo 2024.

Miembros del Comité Ético Científico que participaron en la sesión del 07 de mayo 2024

Q: 08 / 08

Nombre y apellidos	Profesión/Institución	Cargo CEC
Claudio Bustos	Psicólogo	Integrante permanente / externo
Felipe León M.	Abogado / SSC	Integrante permanente / Abogado / Vice presidente
Nelson Pérez T	Médico Psiquiatra / HGGB	Integrante permanente / Presidente
Maria Cristina Fellay	Bióloga	Integrante permanente / Representante comunidad
Catalina Márquez Z.	Químico Farmacéutico / HGGB	Integrante permanente
Eliana Eriz S.	Médico/Centro de Sangre Concepción	Integrante permanente
Francisco Guede R.	Kinesiólogo / UNAB	Integrante permanente / externo
Ricardo Saldías	Ingeniero comercial /HGG	Integrante permanente / Secretario

Documentos recepcionados:

- Carta respuesta a observaciones
- Protocolo de estudio: La sobrecarga alostática en el embarazo durante la pandemia de COVID-19 y sus posibles efectos en la salud de la diada madre-hijo. Versión 2, 26/04/2024 _ (The allostatic overload in pregnancy during the COVID-19 pandemic and potential effects on the health of mother-child. 2024 Regular National Competition) _Con control de cambio y final.
 - Anexo 1: Carta de apoyo DAS Concepción
 - Anexo 2: Carta apoyo CESFAM Lirquén
 - Anexo 3: Carta de apoyo CESFAM O'Higgins
 - Anexo 4: Carta de apoyo CESFAM Lorenzo Arenas
 - Anexo 5: Carta de apoyo CESFAM Pedro de Valdivia
 - Anexo 6: Carta de apoyo CESFAM Victor Manuel Fernandez
 - Anexo 7: Entrevista semiestructurada: "Entrevista diagnóstica para la determinación de sobrecarga alostática"
- Documento Consentimiento Informado V2, 26 de abril 2024. Con control de cambio y final.
- Formulario solicitud de dispensa Documento consentimiento informado, fechado 12/04/2024

EN CASO DE CUALQUIER DUDA SE LE SOLICITA CONTACTARSE CON EL CEC DEL SSC. Página 1
ESTE COMITÉ CUMPLE CON LAS GUÍAS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA DEFINIDAS POR LA CONFERENCIA INTERNACIONAL DE ARMONIZACIÓN (GCP-ICH); CON LAS LEYES CHILENAS N° 20.120 Y N° 19.628 Y CON LAS NORMAS INSTITUCIONALES DEL SERVICIO DE SALUD CONCEPCIÓN



ACTA DE EVALUACIÓN COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO

COMITÉ CONSTITUIDO EN CONFORMIDAD A LA R. EX N°2444 / 14.08.2012
RE ACREDITADO POR LA SEREMI SALUD DEL BIOBIO EN CONFORMIDAD A LA RES. N° 2308482467_13 dic 2023

CONCLUSION: Con fecha 07 de mayo 2024, el Comité aprueba el estudio y procede a timbrar los siguientes documentos:

- Protocolo de estudio: La sobrecarga alostática en el embarazo durante la pandemia de COVID-19 y sus posibles efectos en la salud de la diada madre-hijo. Versión 2, 26/04/2024 _ (The allostatic overload in pregnancy during the COVID-19 pandemic and potential effects on the health of mother-child. 2024 Regular National Competition)
 - Anexo 1: Carta de apoyo DAS Concepción
 - Anexo 2: Carta apoyo CESFAM Lirquén
 - Anexo 3: Carta de apoyo CESFAM O'Higgins
 - Anexo 4: Carta de apoyo CESFAM Lorenzo Arenas
 - Anexo 5: Carta de apoyo CESFAM Pedro de Valdivia
 - Anexo 6: Carta de apoyo CESFAM Victor Manuel Fernandez
 - Anexo 7: Entrevista semiestructurada: "Entrevista diagnóstica para la determinación de sobrecarga alostática"
- Documento Consentimiento Informado V2, 26 de abril 2024.
- Formulario solicitud de dispensa Documento consentimiento informado, fechado 12/04/2024
- Registro de información clínica para formación de cohorte histórica

Además, este Comité solicita que:

1. El investigador utilice el formulario de consentimiento informado con el timbre y fecha de aprobación del comité en los pacientes que serán enrolados en su institución.
2. El Investigador responsable debe cumplir con el adecuado manejo de la información, asegurando la no utilización de datos que pueda identificar a los participantes.
3. Las enmiendas, reportes de eventos adversos y desvíos de protocolo se entreguen al comité en conjunto con una opinión personal del investigador, sobre la relevancia de ellos en el proyecto.
4. Informar a lo menos una vez al año de su estado de desarrollo, como también de cualquier publicación o presentación a congresos que de él se generen
5. La validez de esta aprobación es por un año.
6. Una vez finalizado el proyecto, el comité deberá ser informado de los resultados del estudio.
7. Conservar toda la documentación en su poder por lo menos hasta quince años cerrado el estudio
8. En toda futura correspondencia hacer referencia al número de código asignado
9. Cumplir con la normativa y protocolos de seguridad del establecimiento y/o centro de investigación.
10. Para iniciar el estudio debe tener la autorización del Director del centro

Atentamente,


Ing. Ricardo Saldías Cerda
Secretario CEC-SSC
CC: CEC-SSC



Firma electrónica avanzada
NELSON IGOR PEREZ
TERAN
2024.05.15 14:44:00 -0400

Dr. Nelson Perez Terán
Presidente CEC-SSC

EN CASO DE CUALQUIER DUDA SE LE SOLICITA CONTACTARSE CON EL CEC DEL SSC. Página 2
ESTE COMITÉ CUMPLE CON LAS GUÍAS DE BUENA PRACTICA CLINICA DEFINIDAS POR LA CONFERENCIA INTERNACIONAL DE ARMONIZACION(GCP-ICH); CON LAS LEYES CHILENAS N° 20.120 Y N° 19.628 Y CON LAS NORMAS INSTITUCIONALES DEL SERVICIO DE SALUD CONCEPCIÓN

Anexo N°5: Comité Ético Científico Facultad de Medicina, Universidad de Concepción



Campus Concepción
Chacabuco esq. Janequeo S/N, Concepción
Casilla 160 C – Correo 3
T: (56-41) 2204407

CONCEPCIÓN, 18 de abril 2024
CEC 6/2024

Dr. Marcelo González Ortiz
Dpto. de Ginecología
Facultad de Medicina
Universidad de Concepción
Presente

Estimado Dr. González:

Junto con saludar, informamos a Ud., que su proyecto titulado **“Proyecto Fondecyt: The allstatic over load in pregnancy during the COVID-19 pandemic and potential effects on the health of mother-child (la sobrecarga olostática en el embarazo durante la pandemia de COVID-19 y sus posibles efectos en la salud de la diada madre-hijo)”**, ha sido **APROBADO** por este Comité.

Como paso siguiente, de acuerdo a la Ley 20.120 y al reglamento 2017/083 de la Universidad de Concepción, este proyecto debe ser enviado para su evaluación al Comité de Ética, Bioética y Bioseguridad de la Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo de la Universidad de Concepción.

Se despide cordialmente,

Dr. Alexis González Burboa
Presidente
Comité Ético Científico
Facultad de Medicina
Universidad de Concepción

Anexo N°6: Comité de ética, bioética y bioseguridad de la Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo de la Universidad de Concepción



Universidad de Concepción
Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo
Comité de Ética, Bioética y Bioseguridad

CEBB 1689-2024

Concepción, mayo de 2024.

CERTIFICADO

El Comité de Ética, Bioética y Bioseguridad de la Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo de la Universidad de Concepción ha revisado y evaluado el **PROYECTO N° 1241905**, aprobado en el **CONCURSO FONDECYT REGULAR 2024**, titulado **"THE ALLOSTATIC OVER LOOD IN PREGNANCY DURING THE COVID-19 PANDEMIC AND POTENTIAL EFFECTS ON THE HEALTH OF MOTHER-CHILD"**, postulado por el Bioquímico **DR. MARCELO ANDRÉS GONZÁLEZ ORTIZ** en calidad de Investigador Responsable, adscrito a la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción, y ha comprobado que cumple con las normas y procedimientos éticos, bioéticos y de bioseguridad establecidos nacional e internacionalmente para investigación que involucra personas.

La pandemia de COVID-19 expuso a las mujeres embarazadas a un nivel sin precedentes de estrés e imprevisibilidad, asociado con niveles más altos de trastornos de salud mental durante los confinamientos y el primer período, lo que implica una carga alostática relevante reconocida como una carga acumulativa de estrés y eventos adversos, que involucra la interacción de diferentes sistemas fisiológicos.

El objetivo general propuesto en el **PROYECTO N° 1241905** plantea evaluar el impacto de la sobrecarga alostática durante el embarazo, en el contexto de la pandemia de COVID-19, sobre la salud cardiovascular de las madres, el neurodesarrollo de los hijos y la relación y vínculo entre la diada madre e hijo.

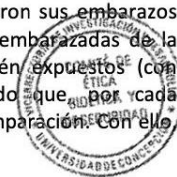
El desarrollo metodológico de esta investigación se estructura en base a 03 (tres) objetivos específicos que buscan (1) evaluar la sobrecarga alostática experimentada por las mujeres durante el embarazo en el contexto de la pandemia COVID-19; en segundo término, (2) evaluar la salud cardiovascular de las madres, el neurodesarrollo de los niños y el vínculo entre la diada madre-hijo y, finalmente, (3) evaluar las asociaciones causales entre la exposición y los resultados, así como los modelos predictivos posteriores.

En las actividades contempladas para dar cumplimiento a los objetivos específicos, se extraerá muestras de sangre de origen humano (madres), para un trabajo científico consistente complementado con entrevistas psicosociales, aplicación de test y evaluación de material recogido en los registros clínicos.

Este estudio adoptará un diseño de cohorte histórica, centrándose en mujeres embarazadas durante el período de la pandemia de COVID-19 (2020-2022). El bienestar psicosocial de las participantes se evaluará previamente mediante controles prenatales, incluida la utilización de la escala de Edimburgo y una entrevista psicosocial para identificar factores de riesgo. Así también para caracterizar la sobrecarga alostática se evaluará retrospectivamente mediante una entrevista semiestructurada en combinación con datos obtenidos de los registros clínicos.

La muestra para este estudio estará constituida por madres que desarrollaron sus embarazos entre 2020 y 2022, durante la pandemia de COVID-19, con especial atención en embarazadas de la Región del Biobío lo que implica realizar un estudio con participantes que estén expuestos (con sobrecarga alostática) o no expuestos (sin sobrecarga alostática), considerando que por cada participante expuesto, se incluirá dos participantes no expuestos como grupo de comparación. Con ello

Barrio Universitario s/n,
Edificio Empreudec
Fono (56-41) 2204302
Casilla 160 C – Correo 3, secrevrid@udec.cl
Concepción, Chile





Universidad de Concepción
Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo
Comité de Ética, Bioética y Bioseguridad

se propone un n=96 mujeres, de las cuales serán 32 participantes expuestas y 64 no expuestas. Todo lo anterior está detalladamente descrito en la sección "*Methodology*" de la formulación adjudicada.

La custodia de la información y de los resultados de los estudios enmarcados en este proyecto, serán de responsabilidad del Investigador Responsable **DR. MARCELO ANDRÉS GONZÁLEZ ORTIZ**.

Para el análisis de los datos se empleará un programa estadístico adecuado para obtener los resultados, con lo cual responder al objetivo planteado, estando todo debidamente detallado en la formulación del proyecto en pauta.

Cabe destacar que este Comité revisó las actividades que competen a la Universidad de Concepción en cuanto al uso de la infraestructura física y patrimonial de sus dependencias y por personal de apoyo vinculado laboralmente a la misma. En consecuencia, toda materia que eventualmente pueda contemplar la introducción o transferencia de material biológico y químico o la participación de personas o de muestras biológicas de origen humana, deberán ser sometidas a evaluación del organismo competente.

La ejecución de las actividades descritas en este proyecto asegura que no vulnera los derechos y la dignidad de los sujetos participantes en la investigación, garantizando la voluntariedad y la privacidad de los mismos, presentando para ello los métodos de protección que aseguran la confidencialidad de los datos de investigación y de custodia estricta de la información obtenida, con estricta observancia de todas las características formales y necesarias para su validez.

El Comité de Ética, Bioética y Bioseguridad de la Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo de la Universidad de Concepción, considera que el proyecto presentado observa los derechos y principios de la Declaración Universal de los Derechos Humanos y de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, las normas éticas de la Organización Panamericana de la Salud para Investigaciones con Sujetos Humanos, la Constitución Política de la República de Chile, la Ley N° 20.120 sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma y prohíbe la clonación humana, la Ley N° 19.628, sobre protección de la vida privada, la Ley N° 20.393, que establece la responsabilidad penal de las personas jurídicas en los delitos que indica, y Ley N° 21.369, que regula el acoso sexual, la violencia y la discriminación de género en el ámbito de la educación superior. Así también, sigue las Sugerencias para Escribir un Consentimiento Informado en Estudios con Personas, del Comité Asesor de Bioética FONDECYT/CONICYT.

Considerando que el **PROYECTO N° 1241905** titulado "**THE ALLOSTATIC OVER LOOD IN PREGNANCY DURING THE COVID-19 PANDEMIC AND POTENTIAL EFFECTS ON THE HEALTH OF MOTHER-CHILD**", postulado por el **DR. MARCELO ANDRÉS GONZÁLEZ ORTIZ** en calidad de Investigador Responsable, no muestra elementos que puedan transgredir las normas y principios éticos y bioéticos de la investigación que considera la participación de personas, así como también pautas éticas y bioéticas rectoras de nuestra Institución Universitaria los principios rectores de nuestra Institución Universitaria, los delineados en la Declaración de Singapur sobre la Integridad en la Investigación (Resolución Exenta N° 157, de 2013, CONICYT) y las normas relativas formalizadas por la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica y adoptadas por la Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo del Ministerio de Ciencia, Tecnología, Conocimiento e Innovación del Gobierno de Chile, este Comité resuelve aprobarlo, confiriendo el presente Certificado.


DRA. M. ANDREA RODRÍGUEZ TASTETS
PRESIDENTA

COMITÉ DE ÉTICA, BIOÉTICA Y BIOSEGURIDAD
VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO
UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN

Barrio Universitario s/n,
Edificio Empreudec
Fono (56-41) 2204302
Casilla 160 C – Correo 3, secrevrid@udec.cl
Concepción, Chile



Este documento ha sido firmado electrónicamente por:
Maria Andrea Rodríguez Tastets <andrea@udec.cl>
Certificado por E-Sign S.A. en conformidad a la Ley 19.799

Anexo N°7: Consentimiento informado – ficha informativa.

Versión 2

26 de abril de 2024

1



Departamento de Obstetricia y Ginecología
Facultad de Medicina
Universidad de Concepción

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

“La sobrecarga alostática en el embarazo durante la pandemia de COVID-19 y sus posibles efectos en la salud de la diada madre-hijo”

Investigador Principal: Dr. Marcelo González Ortiz

Equipo de investigación: Dr. Pablo Vergara (Psicólogo), Dr. Carlos Escudero (Médico), Dr. Enrique Guzmán (Tecnólogo Médico), Dr. Patricio Castro (Bioquímico), Dra. Patricia Huerta (Antropóloga).

Centro: Laboratorio de Investigación Materno Fetal (LIMaF)

El Laboratorio de Investigación Materno-Fetal del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Concepción, liderado por el Dr. Marcelo González la invita a participar en un proyecto de investigación que pretende analizar las consecuencias de la pandemia de COVID-19 en la salud de las madres y sus hijos. Técnicamente el estudio se titula **“La sobrecarga alostática en el embarazo durante la pandemia de COVID-19 y sus posibles efectos en la salud de la diada madre-hijo”**.

Este estudio tiene como objetivo determinar si el haber desarrollado el embarazo durante la pandemia por COVID-19, previo a la vacunación, podría haber generado mayor estrés durante el embarazo. También queremos describir su salud cardiovascular actual así como el desarrollo de su hijo o hija.

A través de este documento, o consentimiento informado, le invitamos a participar activamente en esta investigación. En la cual, requerimos de su participación y la de su hijo o hija. La razón por la cual la estamos invitando, es porque su embarazo curso precisamente durante la etapa de la pandemia por COVID-19.

Si decide aceptar esta invitación, ello se traduciría en las siguientes actividades que son **esenciales** para nuestro estudio. Se requerirá: 1) revisar la información que se encuentra en su ficha clínica respecto a la evolución y desenlace de su

Versión 2

26 de abril de 2024

embarazo. 2) Realizar una entrevista con usted, para conocer ciertos detalles relevantes sobre el periodo de su embarazo y sobre la relación con su hijo o hija. 3) Tomar una muestra de sangre de Ud. (no de su hijo o hija) para realización de análisis bioquímicos. 4) Evaluar los parámetros fisiológicos de salud cardiovascular (como un electrograma, presión arterial, entre los más conocidos) en Ud (no en su hijo o hija). 5) Evaluación del desarrollo infantil de su hijo o hija a través del instrumento clínico validado (conocido como TADI).

En este estudio es importante que usted conozca lo siguiente:

Voluntario

Su participación y la de su hijo o hija es voluntaria. Por tanto, tanto Usted como su hijo o hija están en plena libertad de aceptar o no participar en este estudio. O decidir participar, y luego cambiar de opinión. En todos los casos su decisión y la de su hijo o hija serán respetadas. Su decisión no afectará el normal manejo clínico de usted o de su hijo o hija en el centro de salud en el cual se están atendiendo.

Puede abandonar el estudio y revocar este consentimiento sin dar explicaciones, lo que no tendrá ninguna implicancia para sus controles y tratamiento habitual de salud. Solamente le pedimos que nos informe oficialmente (por escrito) su decisión de no seguir en el estudio. Esto nos ayudará a tener un registro tangible de su decisión. En caso de que usted decida retirar su consentimiento, la información recogida de Usted y su hijo/a no será utilizada en ningún estudio posterior a su decisión. En caso de que ya se haya producido una publicación científica previamente a su decisión de retiro, la información, no podrá ser retirada de la misma

Las entrevistas y evaluaciones se realizarán, idealmente, en dos sesiones que serán agendadas de mutuo acuerdo y coordinación con el equipo del CESFAM en que se atiende usted y su hijo/a. Buscaremos la forma de optimizar los recursos humanos y de infraestructura que existe en el CESFAM que usted atiende, previa a la coordinación con la respectiva jefatura. La primera de estas sesiones, la entrevista, proponemos poder hacerla de forma virtual (por videollamada) en caso de resultar más factible para Ud. La segunda sesión será para realizar la evaluación de desarrollo de su hijo y para la toma de muestra y evaluaciones de salud cardiovascular de Ud.

Si Usted o su hijo/a necesitan movilización para acudir a la cita con el equipo de investigación, usted podrá solicitar un apoyo a nuestro equipo. El cual consistiría en facilitar su movilización hasta el sitio de la entrevista o



Versión 2

26 de abril de 2024

evaluación, con una ayuda económica equivalente a sus pasajes.

Si lo considera necesario usted puede consultar previamente con alguna otra persona de su confianza, antes de decidir participar en este estudio.



Entrevistas y datos personales

Se le solicitarán datos de su historia clínica, específicamente diagnósticos durante el embarazo y datos clínicos de la gestación y parto.

Se resguardará la confidencialidad de la información que identifica a cada participante, mediante codificación de muestras y documentos. De esta manera, la información estará asociada a un código para mantener el anonimato y la confidencialidad de la información recolectada. Los datos serán almacenados en un disco duro externo (similar a un pendrive) y cuando requieran ser analizados serán operados en un computador sin acceso a internet para reducir el riesgo de filtración de datos sensibles a la web.

El acceso a la base de datos generada será resguardada con clave. Únicamente los investigadores que participan en el análisis de los datos tendrán acceso a la base de datos.

Pese a las medidas que tomemos, en este tiempo de gran acceso a la información, es imposible asegurar un resguardo absoluto de la información. Sin embargo, sí podemos indicar que dada la codificación de la misma, se prevé que no sería posible asociar los datos a una persona en particular.

Realizaremos una entrevista personal en el lugar que previamente acordemos sea más cómodo para usted (se considera la opción de una entrevista no presencial, por videollamada). Esta entrevista será llevada a cabo por un profesional capacitado para realizar la misma, y será una conversación abierta sobre los antecedentes de su embarazo y su relación con su hijo/a. En esta entrevista nos gustaría conocer más detalles sobre las dificultades o situaciones especiales que vivió durante su embarazo o que haya observado en el progreso de su hijo/a. Esta entrevista tendrá una pauta, y en total durará no más de 1 hora. Si está de acuerdo, requerimos tener un registro de audio de esta conversación a fin de realizar un posterior análisis de los datos que usted nos entrega. Esta grabación solo será utilizada para los fines del estudio. Posterior a ello, esta grabación será eliminada.

Muestras de sangre

Se realizará una toma de muestra de sangre en Usted (madre). Procedimiento que será realizado por personal de salud capacitado para estos procedimientos.

Se tomará una muestra de 5 ml de sangre, lo que equivale a 1-2 cucharaditas de té, aproximadamente.

Las muestras de sangre serán analizadas en forma confidencial en el Laboratorio de Investigación Materno-Fetal. Dado que se trata de un estudio, las muestras serán analizadas en una sola oportunidad cuando el grupo total de mujeres a estudiar haya sido completado. Por lo mismo, las muestras se almacenarán en un banco de muestras generado en nuestro laboratorio, ubicado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción. Para ello tomaremos las medidas de seguridad tanto para la correcta identificación, acceso y mantenimiento de las mismas. La mantención de estas muestras estarán sujetas a nuestro plan institucional de "Manejo de Sustancias y Residuos Peligrosos".

Dado la importancia científica de las muestras de sangre suyas, el almacenamiento de las mismas se realizará por un periodo indefinido. En caso de que surgiera una nueva investigación, el o los proyectos venideros deberán también ser aprobados por un comité de bioética.

Sus muestras y datos serán usadas y almacenadas sólo para los fines del presente estudio, cualquier otro uso posterior requerirá que usted firme un nuevo Consentimiento Informado.

Se excluyen expresamente cualquier tipo de análisis genético. Únicamente, utilizaremos la muestra para la identificación de marcadores propios de salud cardiovascular y otros aspectos relacionados con los efectos de largo plazo del COVID-19.

Pruebas clínicas

Se realizarán evaluaciones de rutina clínica para saber su estado de salud cardiovascular. Esto incluye la realización de un electrocardiograma, el análisis de la función de sus vasos sanguíneos y la toma de presión arterial. Estos procedimientos se realizarán con equipamiento portátil y son todos similares al de la toma de la presión, que no presenta mayor incomodidad. Se requiere de que esté sentada y en reposo por un tiempo de unos 5 a 10



Versión 2

26 de abril de 2024

minutos. Estas evaluaciones no presentan en sí mismo ningún riesgo para su integridad.

Evaluación del desarrollo infantil de su hijo o hija

Realizaremos una evaluación llamada TADI (Test de aprendizaje y desarrollo infantil), que es una escala estandarizada que permite evaluar el desarrollo y aprendizaje de niños y niñas.

Debe conocer además que esta evaluación de desarrollo en su hijo se hace a partir de actividades y de observación, que no implican ningún riesgo para la integridad física. Es una prueba breve (15-20 minutos) y de fácil aplicación.

Beneficios

Si decide firmar este consentimiento informado, Usted no obtendrá ningún beneficio económico o pago asociado. Los beneficios directos de su participación será que Usted y su hijo/a tendrán los resultados e informes de sus exámenes.

Al mismo tiempo, las evaluaciones y la información que se recolecta podrían ser de utilidad para potenciales diagnósticos y derivaciones médicas oportunas tanto para Ud. como para su hijo o hija.

No existe costo económico para los participantes. Asimismo, tampoco se contempla pago alguno por participar. Todos los gastos de la investigación serán cubiertos por la Universidad de Concepción a través de los proyectos involucrados.

Es posible que durante las investigaciones surjan conocimientos nuevos que podrían tener implicancias sobre su salud. En cuyo caso, el equipo de investigación está comprometido a revelar, directamente a Ud., la información que pudiera tener alguna utilidad clínica inmediata.

Riesgos

La toma de muestra de sangre puede conllevar molestias, malestar y dolor local en la zona de la punción.

A pesar de los resguardos que se consideran, existe riesgo en relación con el resguardo de privacidad de los datos clínicos que se solicitan para este



Versión 2
estudio.

26 de abril de 2024

6

En la entrevista personal existe la opción que al evocar recuerdos que no hayan sido gratos, esto le provoque algún tipo de incomodidad, tristeza o malestar. Como resguardo, se dispondrá que el entrevistador esté capacitado para realizar la intervención de contención, de ser necesario.

En la realización de TADI al niño/a, puede existir reticencia o manifestación de incomodidad por parte del menor, situación que será abordada adecuadamente por los investigadores responsables, siempre en presencia de la madre y/o cuidador/a. En caso de persistir esta reticencia, la prueba será suspendida.

Uso de la información

La información recogida será utilizada para realizar reportes de investigación, charlas informativas a la comunidad científica y general. Todo ello, respetando la confidencialidad de la información y en ningún caso individualizando a los sujetos de estudio.

Investigador responsable a quien solicitar información adicional o referirse

Si Ud. Si quiere conocer los resultados del estudio, los puede solicitar al equipo de investigación. Para ello, consulté al Dr. Marcelo González, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción (Teléfono: 41-2204812 / 56-946481332) quien es el investigador responsable de este estudio.

En caso de denuncias le indicamos que el proyecto ha sido revisado y autorizado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Concepción. Si tiene alguna pregunta o denuncia que realizar relacionadas con el estudio lo puede realizar contactándose el Dr. Nelson Pérez, Presidente del Comité Ético Científico del Servicio de Salud Concepción, ubicado en Av. Roosevelt 1582 (1° piso - Ex Traumatológico), Concepción, al teléfono 41 3270867 - red. Minsal 410867.

"ESTE DOCUMENTO SE FIRMARÁ POR DUPLICADO QUEDANDO UNA COPIA CON EL INVESTIGADOR Y OTRA EN MANOS DE LA VOLUNTARIA, LA QUE DEBE CONSERVAR MIENTRAS SE LLEVE A CABO EL ESTUDIO"



Versión 2

26 de abril de 2024

CONSENTIMIENTO INFORMADO



Fecha: _____

AUTORIZACIÓN

He leído el (los) procedimiento descrito. El (la) investigador (a) me ha explicado el estudio y ha contestado mis preguntas. Voluntariamente yo, _____ doy mi consentimiento para participar y acepto mi colaboración para la aplicación del Test de Aprendizaje y Desarrollo Infantil TADI a mi hijo/a, en el marco del estudio **“La sobrecarga alostática en el embarazo durante la pandemia de COVID-19 y sus posibles efectos en la salud de la diada madre-hijo”**

Recibiré una copia firmada de este consentimiento, y sé que puedo revocar mi autorización en cualquier momento, sin dar explicaciones.

NOMBRE Y FIRMA DE LA PARTICIPANTE

Fecha

NOMBRE DEL HIJO/A

Fecha

He explicado a la Señora _____ la naturaleza y propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación en esta investigación. He contestado a sus preguntas y aclarado sus dudas en la medida de lo posible. Acepto que he leído y conozco la normativa correspondiente para realizar investigaciones con seres humanos y me apego a la normativa vigente.

Nombre y Firma Investigador Responsable

Fecha

Nombre y Firma Director del centro o su delegado

Fecha