

Factores de riesgo asociados a pérdidas fetales en periodo pre y pandémico analizados en el servicio de patología en el Hospital Universitario de Santander ESE

Juan Sebastián Martínez Martínez

Trabajo de grado para optar por el título de
Especialista en Patología

Director

Diana Katherine Sandoval Martínez

MD Patóloga

Asesora Epidemiológica

Tania Mendoza Herrera

MD Internista – Epidemióloga

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Salud

Escuela de Medicina

Especialización en Patología

Bucaramanga

2024

Tabla de contenido

Introducción	10
1. Justificación	12
2. Objetivos	13
2.1 Objetivo General	13
2.2 Objetivos Específicos	13
3. Marco Teórico	14
3.1 Mortalidad fetal en el periodo prepandémico	14
3.2 Inicio de la pandemia por covid-19 y comportamiento de la mortalidad fetal	18
4. Diseño Metodológico	22
4.1 Pregunta de investigación	22
4.2 Hipótesis Alterna	22
4.3 Hipótesis Nula	22
4.4 Tipo de estudio	23
4.5 Población	23
4.5.1 <i>Población de estudio y tamaño de muestra</i>	23
4.5.1.1 Población.	23
4.5.1.2 Cálculo de la muestra.	23
4.6 Criterios de inclusión	24
4.7 Criterios de exclusión	25
4.8 Fases del Estudio	25
4.9 Análisis Bivariado	26

4.10 Definición de Variables	26
5. Evaluación Crítica del Protocolo	44
5.1 Ventajas del Diseño	44
5.2 Desventajas del Diseño	45
6. Consideraciones éticas	46
6.1 Principio de Beneficencia	46
6.2 Principio de respeto a las personas	47
6.3 Principio de justicia	47
6.4 Tratamiento de los datos personales	47
6.5 Clasificación del riesgo de la investigación	48
6.6 Riesgos para los participantes e investigadores	48
6.7 Consentimiento informado	48
7. Cronograma	50
8. Presupuesto	51
9. Resultados	52
9.1 Proporción de mortalidad fetal	52
9.2 Caracterización de hallazgos anatomopatológicos estratificados por causa de muerte	53
9.3 Caracterización de los hallazgos anatomopatológicos en óbitos productos de madre con infección comprobada por SARS-Cov2 (Prueba PCR).	55
9.4 Caracterización de relación de las características sociodemográficas maternas con los cambios en las causas de mortalidad fetal durante el periodo prepandemia (2018-2019) y los dos primeros años de pandemia por SARS-Cov2 (2020-2021).	56
9.4.1 Características sociodemográficas y clínicas	56

<i>9.4.2 Muertes fetales prepandemia y pandemia</i>	58
<i>9.4.3 Análisis bivariado de Hipoxia fetal extrínseca.</i>	61
<i>9.4.4 Análisis bivariado de trastorno hipertensivo asociado al embarazo (THAE).</i>	63
<i>9.4.5 Análisis bivariado Infección Ovular ascendente.</i>	66
<i>9.4.6 Análisis bivariado Defectos cromosómicos.</i>	68
<i>9.4.7 Análisis de defectos de otros órganos y sistemas.</i>	70
<i>9.4.8 Modelos de regresión logística para análisis de causas y subcausas de muerte fetal.</i>	73
10. Discusión y Conclusiones	79
11. Conflicto de intereses	84
Referencias Bibliográficas	85
Apéndices	89

Lista de figuras

Figura 1. *Cálculo del tamaño de muestra*

24

Lista de tablas

Tabla 1. <i>Definición de variables</i>	26
Tabla 2. <i>Cronograma</i>	50
Tabla 3. <i>Presupuesto</i>	51
Tabla 4. <i>Nacidos vivos, muertes fetales y proporción de la mortalidad fetal</i>	52
Tabla 5. <i>Hallazgos anatomopatológicos en muertes fetales, estratificados por causa de muerte (Recode-Ovalle).</i>	53
Tabla 6. <i>Causas de muerte fetal y edad gestacional.</i>	54
Tabla 7. <i>Análisis de las características sociodemográficas y clínicas.</i>	57
Tabla 8. <i>Comparativo de muertes fetales prepandemia y en pandemia</i>	59
Tabla 9. <i>Fallecidos por Hipoxia fetal extrínseca.</i>	62
Tabla 10. <i>Fallecidos por THAE dentro del grupo de HFE.</i>	64
Tabla 11. <i>Fallecidos por Infección ovular ascendente.</i>	67
Tabla 12. <i>Fallecidos por defectos cromosómicos.</i>	69
Tabla 13. <i>Fallecidos por defectos de otros órganos y sistemas.</i>	71
Tabla 14. <i>Modelo de regresión logística para causas y subcausas de muerte fetal 2018-2021.</i>	74

Lista de apéndices

Apéndice 1. Instrumento para construcción de base de datos

90

Resumen

Título: Factores de riesgo asociados a pérdidas fetales en periodo pre y pandémico analizados en el servicio de patología en el Hospital Universitario de Santander ESE*

Autor: Juan Sebastián Martínez Martínez**

Palabras Clave: Muerte fetal, autopsia fetal, pandemia, Sars-Cov2.

Descripción

En marzo de 2020 la OMS declaró la infección por Coronavirus tipo 2 como una pandemia. En distintos países se ha reportado un aumento en la proporción de mortalidad fetal intrauterina por el contexto de este suceso. En el presente estudio se calcula la proporción de mortalidad fetal ocurrida en los años 2018-2021, además de evaluar diferentes variables sociodemográficas y clínicas y su relación con las distintas causas de muerte fetal en el periodo de 2018-2021, analizando en un punto los cambios en estos desenlaces al comparar el periodo antes de la pandemia (2018-2019) con los dos primeros años de pandemia (2020-2021). El presente es un estudio observacional analítico tipo corte transversal en óbitos fetales recibidos para análisis anatomopatológico en el servicio de Patología del Hospital Universitario de Santander (HUS) ESE de 2018-2021. 345 fetos cumplieron criterios de selección, las causas más frecuentes de muerte fueron Hipoxia fetal extrínseca (44,64%) e infección intraamniótica ascendente (26,96%). Respecto al grupo de hipoxia fetal extrínseca, el peso fetal por debajo para Edad Gestacional (EG) (OR 2,20, IC95% 1,10-4,38, p=0,026) y percentil de peso placentario <10 (OR=4,03, IC95% 1,75-9,23, p=0,001) son factores de riesgo asociado a muertes fetales por trastorno hipertensivo asociado al embarazo (THAE). En los fallecidos por infección ovular ascendente, se encontró mayor riesgo en las multigestantes (OR=2,94, IC95% 1,57-5,52, p=0,001), con EG menor a 28 semanas (OR 2,99, IC95% 1,11-8,03, p=0,029) y como factor protector tener más de cuatro controles prenatales (OR 0,43, IC95% 0,21-0,89, p=0,025).

En las muertes por defectos cromosómicos se encontró una asociación con el peso elevado para la EG (OR=4,59, IC95% 1,58-13,34, p=0,005).

Las variables clínicas EG, número de gestaciones, peso fetal, percentil de peso placentario y número de controles prenatales, tienen asociación directa con algunas causas de muerte en óbitos en este estudio. La proporción de mortalidad fetal en el HUS tuvo un incremento relativo durante el periodo de pandemia.

* Trabajo de Grado.

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Departamento de Patología. Directora Dra. Diana K. Sandoval M. Asesora epidemiológica Dra. Tania Mendoza Herrera.

Abstract

Title: Risk factors associated with fetal demises in the pre- and pandemic period analyzed in the pathology service at the Hospital Universitario de Santander ESE*

Author: Juan Sebastián Martínez Martínez**

Keywords: Fetal death/demises, fetal autopsy, pandemic, Sars-Cov2

Description

In March 2020, the WHO declared Coronavirus type 2 infection as a pandemic. In different countries, an increase in the proportion of intrauterine fetal mortality has been reported due to the context of this event. In the present study, the proportion of fetal mortality that occurred in the years 2018-2021 is calculated, in addition to evaluating different sociodemographic and clinical variables and their relationship with the different causes of fetal demise in the period 2018-2021, analyzing at one point the changes in these outcomes when comparing the period before the pandemic (2018-2019) with the first two years of the pandemic (2020-2021). This is a cross-sectional analytical observational study in fetal deaths received for anatomopathological analysis in the Pathology service of the Hospital Universitario de Santander (HUS) ESE from 2018-2021. 345 fetuses met selection criteria, the most frequent causes of demise were extrinsic fetal hypoxia (44.64%) and ascending intra-amniotic infection (26.96%). Regarding the extrinsic fetal hypoxia group, fetal weight below Gestational Age (GA) (OR 2.20, 95% CI 1.10-4.38, p=0.026) and placental weight percentile <10 (OR=4.03, 95% CI 1.75-9.23, p=0.001) are risk factors associated with fetal deaths due to Hypertensive Disorders in pregnancy (HDP). In those who died due to ascending ovular infection, a higher risk was found in multipregnant women (OR=2.94, 95%CI 1.57-5.52, p=0.001), with GA less than 28 weeks (OR 2.99, 95%CI % 1.11-8.03, p=0.029) and as a protective factor having more than four prenatal care check-ups (OR 0.43, 95% CI 0.21-0.89, p=0.025).

In deaths due to chromosomal defects, an association was found with high weight for GA (OR=4.59, 95% CI 1.58-13.34, p=0.005).

The clinical variables GA, number of pregnancies, fetal weight, placental weight percentile and number of prenatal care check-ups have a direct association with some causes of death in deaths in this study. The proportion of fetal demise in the HUS had a relative increase during the pandemic period.

* Bachelor Thesis.

** Faculty of Health. Medicine School. Department of Pathology. Director Dr. Diana K.Sandoval M., epidemiological consultant Dra. Tania Mendoza Herrera

Introducción

En diciembre del año 2019, se presentó un brote de neumonía en Wuhan, Provincia de Hubei en China, se identificó al agente etiológico como Coronavirus tipo 2 o nuevo coronavirus (2019-nCoV) como causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y se denominó a la enfermedad COVID-19 por parte de la organización mundial de la salud quien además declaró la pandemia en marzo de 2020 (1).

Las mujeres embarazadas, se consideran más susceptibles a los agentes infecciosos debido al estado de inmunomodulación a que están sujetas durante el embarazo, sin embargo, se han realizado múltiples análisis de casos donde se demostró que los productos de madres infectadas con COVID-19 no tienen desenlaces adversos como muerte intrauterina o muerte neonatal y en aquellos casos donde han ocurrido óbitos, el desenlace se debe a enfermedad grave sistémica materna. De igual forma se ha demostrado que la transmisión vertical es poco probable incluso si la placenta se encuentra infectada por el nuevo coronavirus (1).

Análisis epidemiológicos realizados en Londres encontraron que la proporción de mortalidad fetal se incrementó durante el periodo de pandemia comparado con periodos prepandémicos, curiosamente los óbitos no estaban relacionados con COVID-19. Sin embargo, pudiese ser un efecto indirecto de la pandemia por falta de consulta a tiempo por parte de las gestantes ante signos de alarma por miedo a contagio en los servicios de salud (2).

Estudios en Suecia compararon el riesgo de nacimiento pretérmino y muerte fetal intraútero en el periodo de abril y mayo del periodo pandémico, con el mismo periodo en los años 2019 y 2015 combinados, como conclusión no encontraron incremento en los casos de óbitos, contrario al estudio del hospital de Londres previamente mencionado, sin embargo, una hipótesis

que los autores mencionaron para explicar este comportamiento, fue el desarrollo de estrictas políticas de Salud pública en Suecia más rigurosas, para evitar la expansión de la pandemia (3).

Debido a que los reportes iniciales indican que la proporción de mortalidad fetal intraútero pueden variar entre países, es importante determinar los cambios en la incidencia de óbitos en el la Empresa social del estado (ESE) Hospital universitario de Santander (HUS) durante la pandemia, para establecer el perfil de mortalidad en esta población y con base en el análisis que se realice, se identifiquen variables que impactan las estrategias de salud pública, teniendo en cuenta que la muerte perinatal es un evento de notificación obligatoria e interés epidemiológico, de acuerdo a las directrices del Instituto Nacional de Salud de Colombia.

1. Justificación

La aparición de la pandemia por el nuevo coronavirus (2019-nCoV) y su espectro tan amplia de presentación clínica, se convirtieron en un reto para la comunidad científica, que buscó caracterizar los mecanismos fisiopatológicos de esta entidad con el fin de desarrollar vacunas para frenar el avance de la enfermedad.

Las estadísticas mundiales de la pandemia a diciembre de 2023, reportan más de 772 millones de infectados y cerca de 7 millones de muertes por Covid-19 (4).

Desde el inicio de la pandemia al día de hoy, no están claros los efectos sobre la salud humana que a corto, mediano y largo plazo pueden generarse como consecuencia de la infección por el nuevo coronavirus. De igual forma, es importante establecer su impacto en el incremento de la mortalidad fetal en relación directa e indirecta a la infección por SARS-Cov2.

En la literatura médica en Colombia, no existen estudios basados en la evidencia que analicen el desenlace de mortalidad fetal en los periodos pre y pandémico por Covid-19, relacionado con el contexto sociodemográfico de las gestantes. El propósito de este estudio es generar conocimiento que permita identificar factores de riesgo para establecer estrategias que permitan abordar poblaciones susceptibles.

2. Objetivos

2.1 Objetivo General

Establecer las variables clínicas y morfológicas relacionadas con las causas de muerte fetal intrauterina antes y durante los dos primeros años de la pandemia por SARS-Cov2, en fetos recibidos para análisis anatomopatológico en el servicio de Patología del Hospital Universitario de Santander ESE en el periodo de tiempo de 2018-2021.

2.2 Objetivos Específicos

- Determinar la proporción de mortalidad fetal en el periodo prepandémico (2018-2019), y el periodo pandémico por SARS-Cov2 (2020-2021).
- Caracterizar los hallazgos anatomopatológicos en muertes fetales, estratificados por causa de muerte.
- Describir los hallazgos anatomopatológicos en óbitos producto de madres con infección comprobada por SARS-Cov2 (Prueba PCR).
- Establecer la relación de las características sociodemográficas maternas con los cambios en las causas de mortalidad fetal durante los dos primeros años de pandemia por SARS- Cov2.

3. Marco Teórico

3.1 Mortalidad fetal en el periodo prepandémico

La mejora en la atención a mujeres embarazadas ha logrado una reducción importante de los mortinatos en los países del primer mundo; pero en el tercer mundo se ha convertido en los últimos años en un problema de salud pública. La mortalidad en los fetos es un campo desconocido en muertes perinatales por carecer de un estudio histopatológico completo que incluya análisis del feto y la placenta. En el mundo, la mortalidad intrauterina de fetos viables es de cerca de 2.600.000 cada año; en los países desarrollados estas cifras son de 3 a 5 por cada 1000 nacidos vivos y de 45 por cada 1000 nacidos vivos en países en vía de desarrollo (5).

En los países del tercer mundo la información es limitada, uno de los estudios más representativos sobre causas de muerte fetal fue realizado en Uruguay en un periodo de 12 años con una serie de casos de 845 autopsias a mortinatos, con una edad gestacional mayor o igual a 22 semanas de gestación o peso mayor o igual a 500 gramos (parámetros internacionalmente definidos para fetos viables); allí se encontraron 259 casos de muerte fetal intermedia (semanas 22 a 28 de gestación) y 586 casos de muerte fetal tardía (mayores a 28 semanas de gestación). Este estudio es relevante porque resalta la importancia de realizar la autopsia completa que incluya mortinato y placenta para obtener datos que permiten establecer la causa muerte y brindan información para la planificación de futuros embarazos, además de ser indicadores de salud pública de gran utilidad para el diseño de estrategias y toma de decisiones (6).

En países desarrollados se ha encontrado que la infección ascendente (corioamnionitis) está presente en el 24% de los mortinatos (7), en contraste, en las Américas, otras enfermedades

como la sífilis, la lesión hipóxico-isquémica, el bajo flujo placentario, la corioamnionitis, la exposición a meconio y los accidentes del cordón son causas frecuentes de mortinatos (8).

En Uruguay, Beltramo y colaboradores observaron que hasta en el 50,4% de los fetos estudiados no hubo alteraciones en la autopsia que explicaran la causa de muerte (6); sin embargo, en estos casos, el estudio complementario de la placenta reveló que hasta un 90% tenía alteraciones histopatológicas que se relacionaban con la muerte fetal intrauterina, por lo que, al estudiar mortinatos, el examen de la placenta tiene un papel fundamental en el momento de dilucidar la causa de muerte (9). Por ejemplo, situaciones como el bajo flujo útero placentario se convierte en la expresión morfológica de enfermedades como el trastorno hipertensivo asociado al embarazo que incluye preeclampsia - eclampsia y explica el bajo peso para la edad gestacional en mortinatos; que se ha relacionado como factor de riesgo de aumento de la mortalidad fetal (6).

Otro hallazgo en el estudio uruguayo, fue el hematoma retroplacentario como causa importante de mortalidad encontrándose hasta en un 26,6% de los óbitos analizados, 31% de estos casos tenían además infección ovular ascendente asociada (6).

Los hematomas que afectan más del 50% de la superficie placentaria producen alteraciones fetales como asfixia aguda, que se presentan como hemorragias petequiales dentro del tórax del mortinato; en contraste, los desprendimientos pequeños generan asfixia menos severa, siendo las petequias menos frecuentes en el examen de autopsia (10). Otras enfermedades como la mal perfusión vascular fetal de alto grado asociada a trombofilia materna o fetal, restricción del crecimiento intrauterino, patologías del cordón umbilical, asfixia perinatal, enfermedades en el hígado del recién nacido, atresias en el tracto gastrointestinal y daño en el sistema nervioso central; se observaron en el 5% de las placentas de niños con hipoplasia placentaria (11).

Respecto a las muertes por causas infecciosas, Beltramo y colaboradores encontraron que un 30,5% de las placentas estudiadas presentaban infección ovular ascendente; en embarazos menores de 28 semanas de gestación la cifra ascendió hasta un 37,5 % y en los mayores de 28 semanas la infección estaba presente en un 27,5% de los casos (6). En otras publicaciones de series de casos la frecuencia de corioamnionitis fue también superior en gestaciones de menos de 28 semanas (7). La corioamnionitis aguda en varias series de casos se ha establecido como la causa más frecuente de partos prematuros en países de Latinoamérica (12), adicionalmente, si hay respuesta inflamatoria fetal se relaciona con parálisis cerebral en recién nacidos vivos (11).

Otras entidades como la vellositis crónica se ha documentado como un hallazgo característico de las infecciones que se diseminan por vía hematógena en todo el mundo y más de la mitad de los casos se relacionan con TORCHS y en los casos de placentas con sífilis, el hallazgo histopatológico predominante es la vellositis mixta (6).

La presencia de meconio en el amnios de las placentas es un hallazgo histopatológico evidenciable en cuadros de hipoxia fetal de hasta 3 horas de evolución, después de este tiempo es esperable encontrar tinte meconial en los macrófagos placentarios y cuando el proceso lleva a necrosis vascular en la placa coriónica y en el cordón umbilical, se asocia a daño neurológico en el feto (6).

Por otra parte, las malformaciones congénitas se encontraron en el 17,5% de las autopsias realizadas en Montevideo, que concuerda con datos de otros estudios que informan estas anomalías en el 10 al 20% de los óbitos fetales estudiados (6).

En las muertes fetales relacionadas con enfermedades maternas como diabetes mellitus pregestacional y gestacional, es usual encontrar retardo en la maduración de placentaria y se asocia fuertemente a pérdidas fetales en embarazos mayores de 37 semanas (13).

Otros hallazgos histopatológicos menos frecuentes encontrados como causa de muerte fetal fueron las patologías puras placentarias como depósitos de fibrina difuso, infartos de piso placentario, trombosis en los vasos de la placa coriónica, trombosis intervellosa y de embarazos gemelares donde los monocoriales presentan un riesgo más grande de mortalidad en la serie de casos de Beltramo y colaboradores en 2018 (6).

La muerte fetal de causa indeterminada fue del 4,9% de la serie casos estudiada en Montevideo(6), otras series de casos reportan hasta un 16%; sin embargo, cuando la autopsia es realizada por un experto y se incluye el estudio de la placenta, la causa de muerte puede ser encontrada hasta en un 94% de casos (6,14). Las causas indeterminadas pueden ser explicadas por eventos como alteraciones del ritmo cardiaco, que no dejan evidencia histopatológica al momento de realizar la autopsia (6).

La tasa de mortinatos en la serie de casos de Beltramo, fue de 12 por cada 1.000 nacidos vivos en el periodo de tiempo 2006 a 2010 y en el periodo 2012 a 2016 fue de 10,4 por cada 1000 recién nacidos vivos, datos que concuerdan con la epidemiología reportada en países de bajos ingresos (6).

Estudios previos en países desarrollados realizados en el periodo prepandemia sobre los óbitos fetales, han mostrado series de casos como la expuesta por J.Man y colaboradores en 2016, donde estudiaron 1064 autopsias realizadas a mortinatos en El Reino Unido; en el periodo de tiempo de 2005 a 2013 encontrando: 246 muertes fetales tempranas (menores a 20 semanas), 179 muertes fetales tardías (entre 20 y 24 semanas) y 639 mortinatos (más de 24 semanas); luego de realizar el estudio histopatológico completo; el 40% de los casos reveló una causa de muerte clara y en el 60% de los casos no se logró establecer. En las muertes fetales tempranas, en el 66% de los casos no se encontró una causa específica; en el 24% hubo infección ovular ascendente; en el

4% se encontraron malformaciones congénitas; en el 3% complicaciones con embarazos gemelares y en el 2% restricción en el crecimiento intrauterino. En los casos de autopsia de muerte fetal tardía, en el 51% no hubo causa explicada; en el 33% se evidenció infección ovular ascendente; en el 3% abrupcio placentario; en el 3% anormalidades congénitas y en el 3% restricción en el crecimiento intrauterino. Por otra parte, al estudiar los mortinatos (más de 24 semanas) no se encontró causa de muerte conocida 66%; en el 9% infección ascendente; en el 9% lesiones placentarias; en el 6% anormalidades congénitas y en el 5% abrupcio placentario. Finalmente, en el estudio inglés, se encontró que, en mujeres de raza negra y asiática, la infección ovular ascendente es más frecuente; en contraste con las mujeres mayores de 40 años, donde la causa de muerte intrauterina se relaciona más con alteraciones placentarias no infecciosas (15).

3.2 Inicio de la pandemia por covid-19 y comportamiento de la mortalidad fetal

Luego de declararse la pandemia por Sars-Cov2 en marzo de 2020, se iniciaron estudios sobre el efecto del virus en el embarazo (1). Satoshi y colaboradores en 2020 en Japón concluyeron en su estudio que el Covid-19 no incrementa la tasa de muertes neonatales, óbitos, partos pretérminos o de teratogenicidad (16).

Ashish y colaboradores en 2020 en Nepal realizaron un estudio prospectivo en el periodo de tiempo de enero 1 a mayo 30 de 2020; en 9 hospitales de Nepal, donde reclutaron a 20.354 mujeres embarazadas; de estas, 13.189 dieron a luz antes del aislamiento y 7.165 durante el aislamiento; encontrando que la tasa de óbitos se incrementó de 14 por cada 1000 nacidos vivos antes del aislamiento a 21 por cada 1000 nacidos vivos durante el aislamiento. Durante el periodo de aislamiento los nacimientos intrahospitalarios se redujeron a la mitad, comparado con

el inicio del estudio. Se identificó una disminución en el uso de las instituciones de salud que inició antes del aislamiento; situación que pudo ser explicada por el miedo exagerado al contagio de la enfermedad, que se sumó a las restricciones en la movilidad y el transporte público que se implementaron en todos los países por la aparición de la pandemia (17). El aumento de las mujeres admitidas en los servicios de salud que incluían partos pretérminos durante el periodo de aislamiento sugiere que las mujeres con alto riesgo de complicaciones fueron atendidas desproporcionadamente en las instituciones o que los casos complicados se incrementaron por retrasos en momento de la consulta. En un estudio similar en Canadá, Shapiro y colaboradores reportaron un aumento de los partos pretérmino en relación con el estrés psicosocial y las restricciones durante la pandemia (18).

Estudios realizados en Reino Unido por Asma Khalil y cols. mostraron altas tasas de partos pretérmino y partos por cesárea en mujeres con enfermedad respiratoria por Covid-19, pero estos estudios no tienen evidencia suficiente para establecer la infección por Covid-19 como causa directa de muerte en los productos obitados (19). El sistema de supervivencia obstétrica de Reino Unido informó solo 3 mortinatos de 247 embarazos llevados a término en mujeres con enfermedad confirmada por Covid-19 (19). Se debe tener en cuenta que la definición de mortinato en este país es la muerte intrauterina luego de 24 semanas de gestación, definición que difiere del punto de corte a nivel latinoamericano.

Khalil, comparó el cambio en la incidencia de mortinatos y parto pretérmino del periodo prepandémico versus pandémico; encontrando que la incidencia de mortinatos fue significativamente más alta durante el periodo pandémico con una tasa de 9,31 cada 1.000 nacidos vivos, comparada con el periodo prepandémico que mostró una tasa de 2,38 por cada 1.000 nacidos vivos; sin embargo, ninguno de los mortinatos fue asociado a infección por Covid-19. Otras

posibles explicaciones con relación al aumento de mortinatos que fueron consideradas son: el retraso a la consulta en los servicios de salud en ausencia de movimientos fetales, el miedo a contraer la infección o la renuencia a asistir a los servicios de salud (2).

Italia fue el primer país en Europa afectado de forma severa por la pandemia del Covid-19, un aislamiento de 3 meses fue necesario y efectivo para frenar el avance de la infección. Posteriormente, estudios retrospectivos analizaron información perinatal durante el periodo de aislamiento y lo compararon con 2019; es así como se escogió la región de Lazio donde ocurren el 10% de todos nacimientos (pretérmino, pretérmino tardío, a término, a término tardío, mortinatos y parto por cesárea) en Italia y se encontró que la tasa de incidencia de mujeres que dieron a luz siendo positivas para la SARS-Cov-2 fue de 1 por cada 1000 nacidos vivos. Además, el incremento en la tasa de mortinatos observada comparada 2019-2020 fue de 10 por cada 1000 nacidos vivos a 26 por cada 1000 nacidos vivos, y no se estableció como una consecuencia directa de la infección por el nuevo coronavirus. Los investigadores consideran que es resultado de la inducción a cambios del estilo de vida durante el aislamiento y en particular causado por la reducción de las visitas a los hospitales por el miedo de adquirir la infección. Este comportamiento ha retrasado o suspendido los controles médicos por parte de las mujeres embarazadas (20).

Estudios en otras latitudes como el realizado por Matan Mor y colaboradores en Israel en 2020, reportan que hay evidencia limitada del impacto directo e indirecto de la pandemia por Covid-19 en mujeres embarazadas. Por lo anterior, realizaron un estudio de cohorte retrospectivo donde compararon los nacimientos en un periodo de tiempo de febrero a abril de 2020, con un mismo periodo de tiempo en los años de 2017 a 2019 (periodo prepandémico). Se encontró una tasa significativamente más alta de mortinatos en el grupo de estudio de 2020 versus el grupo control de 2017 a 2019, de 0,4% y 0,1% respectivamente (21).

Un estudio de cohorte nacional realizado en Suecia por Pasternak y colaboradores en 2021 investigó el comportamiento de los mortinatos y partos pretérminos durante el periodo de pandemia en este país. Curiosamente, en este estudio, se evidenció una disminución en la tasa de mortinatos durante el periodo de abril a mayo del 2020 con un 2,6 por cada 1000 nacidos vivos que fue inferior a la reportada durante los meses de abril a mayo de 2015 a 2019 que fue de 3,3 por cada 1000 nacidos vivos (3).

En Colombia, los datos reportados por el Departamento Nacional de Estadística DANE para los años 2019 y 2020 informan 37.875 y 33.108 muertes fetales respectivamente, lo que sugiere una disminución en el número de casos, no obstante, en los informes encontrados no está reportada la tasa de mortalidad fetal, que constituye el dato ajustado real para el análisis del comportamiento de mortalidad. A nivel departamental para los años 2019 y 2020 las muertes fetales fueron de 1.378y 1.203 respectivamente [22].

Por su parte, en el Hospital Universitario de Santander ESE, el comportamiento del número demuertes fetales fue de 87 en 2018, 83 en 2019, 87 en 2020 y 88 en 2021.

4. Diseño Metodológico

4.1 Pregunta de investigación

¿Existe un cambio en la caracterización de las muertes fetales intrauterinas en el periodo prepandémico comparado con los dos primeros años de la pandemia por SARS-Cov-2, en los fetos recibidos para estudio anatomopatológico en el Hospital universitario de Santander?

4.2 Hipótesis Alternativa

Se observa asociación estadísticamente significativa de las variables clínicas, morfológicas y biopsicosociales relacionadas con el cambio en las causas de mortalidad fetal intrauterina al compararse dos años del periodo prepandémico con los dos años iniciales de la aparición de la pandemia por SARS-Cov-2.

4.3 Hipótesis Nula

No hay asociación estadísticamente significativa de las variables clínicas, morfológicas y biopsicosociales relacionadas con el cambio en las causas de mortalidad fetal intrauterina al compararse dos años del periodo prepandémico con los dos años iniciales de la aparición de la pandemia por SARS-Cov-2.

4.4 Tipo de estudio

Estudio observacional analítico tipo corte transversal en fetos recibidos para análisis anatomopatológico en el servicio de Patología del Hospital Universitario de Santander ESE en el periodo de tiempo de 2018-2021.

4.5 Población

4.5.1 Población de estudio y tamaño de muestra

4.5.1.1 Población. Total de solicitudes de autopsia de muerte perinatal recibidos para análisis anatomopatológico en el servicio de Patología del Hospital Universitario de Santander ESE en el periodo de tiempo de 2018-2021.

4.5.1.2 Cálculo de la muestra. Teniendo en cuenta los datos del estudio de Beltramo y colaboradores (6), se calcula el tamaño de la muestra teniendo en cuenta su variable etiológica más prevalente que es la infección obteniéndose un total de 318 pacientes de muestra más un 10% de probabilidad de pérdidas de información, para un total de muestra de 350 óbitos fetales, el cálculo correspondiente se observa en la figura 1.

Figura 1.*Cálculo del tamaño de muestra*

Inicio	Introducir datos	Resultados	Ejemplos	Ayuda
Tamaño muestral: transversal, de cohorte, y ensayo clínico				
Nivel de significación de dos lados(1-alpha)		95		
Potencia (1-beta,% probabilidad de detección)		80		
Razón de tamaño de la muestra, Expuesto/No Expuesto		1		
Porcentaje de No Expuestos positivos		57		
Porcentaje de Expuestos positivos		73		
Odds Ratio:		2		
Razón de riesgo/prevalencia		1.3		
Diferencia riesgo/prevalencia		16		
			Kelsey	Fleiss
				Fleiss con CC
Tamaño de la muestra - Expuestos			147	146
Tamaño de la muestra- No expuestos			147	146
Tamaño total de la muestra			294	292
			318	
Referencias				
Kelsey y otros, Métodos en Epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15				
Fleiss, Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones, fórmulas 3.18&, 3.19				
CC= corrección de continuidad				
Los resultados se redondean por el entero más cercano				
Imprima desde el menú del navegador o seleccione copiar y pegar a otros programas.				
Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abiertoSSCohort				
Imprimir desde el navegador con ctrl-P				
o seleccione el texto a copiar y pegar en otro programa				

Grupo no expuesto n=231, porcentaje 57%. Grupo expuesto n= 172, porcentaje 43%.

4.6 Criterios de inclusión

- Estudios anatomopatológicos de productos de la gestación obitados, que provienen de mujeres mayores de 18 años, recibidos en el servicio de patología del Hospital universitario ESE en el periodo de tiempo 2018-2021.

- Reportes de autopsia de fetos mayores a 16 semanas de edad gestacional recibidos en el servicio de patología del Hospital universitario ESE en el periodo de tiempo 2018-2021.

4.7 Criterios de exclusión

- Ausencia de disco placentario para estudio anatomopatológico (con única excepción de fetos que provengan de madres con infección por SARS-Cov2).
- Ausencia información de los datos clínicos requeridos para el análisis del presente estudio.

4.8 Fases del Estudio

Fase 1: En la primera etapa se revisaron los resultados de necropsias de fetos con edad gestacional mayor a 16 semanas hasta el término, durante los años 2018 y 2019 y los dos primeros años de pandemia, recibidos para estudio anatomopatológico en el Hospital Universitario de Santander ESE (2020 y 2021). El tiempo utilizado fueron 3 meses.

Fase 2: En la segunda etapa se diligenció el instrumento (Anexo 1) con las variables establecidas y se alimentó la base de datos en hoja de Excel, para la clasificación de las causas de muerte se establecieron las categorías propuestas por Ovalle (23). Esta fase tuvo una duración de 4 meses

Fase 3: En la tercera fase (Análisis de datos), la información obtenida en la base de datos de Excel se analizó con STATA 12.0 para realizar los análisis estadísticos. El análisis descriptivo de las variables cualitativas de la base de datos “Muerte fetal 2018-2021” se realizó utilizando porcentajes y frecuencias absolutas. Las variables continuas se describieron utilizando medidas de tendencia central como media y de dispersión como desviación estándar para variables de distribución normal y mediana, recorrido y percentiles para las de distribución no normal. El

análisis de normalidad se realizó con Pruebas de shapiro wilk, shapiro francia, rechazando la hipótesis nula con un error alfa del 0,05. Esta fase tuvo una duración de 3 meses.

4.9 Análisis Bivariado

Se realizó un análisis bivariado para establecer la asociación entre cada una de las variables independientes y la presencia de muerte fetal intrauterina (óbitos) empleando para tal efecto la regresión logística, que determinó el cálculo de medidas de efecto como el Odds Ratio (OR) en todas las variables de interés con sus respectivos IC-95%, de las cuales se tomaron en cuenta, aquellas con una asociación definida a través de un valor de p menor o igual a 0,05.

4.10 Definición de Variables

Las variables estudiadas y su operacionalización se describen en la tabla 1.

Tabla 1.

Definición de variables

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de medición
Edad materna (independiente)	Edad confirmada en años por cédula o documento de identificación.	Intervalos en <20, 21-34, >= 35 años.	Cuantitativo, discreto, politómica.
Gestaciones	Es el antecedente ginecobstétrico de la	Agrupado como primigestante,	Cualitativo, nominal, dicotómica.

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de medición
	madre en relación con el número de gestaciones, la vía y número de partos y las pérdidas (abortos, óbitos), así como condiciones especiales como embarazo gemelar y enfermedad trofoblástica gestacional.	multigestante.	
Procedencia (independiente)	Lugar de nacimiento u origen de la madre.	El sitio que se reporta en el resumen de historia clínica consignado en el estudio histopatológico. Se agrupa como migrante o no migrante.	Cualitativa, nominal dicotómica.
Residencia (independiente)	Lugar donde actualmente recibe la madre.	El sitio que se reporta en el resumen de historia clínica consignado en el estudio histopatológico. Se agrupa como área	Cualitativa, nominal, politómica

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala demedición
		metropolitanade Bucaramanga Urbano o rural, Santander urbano o rural, otro municipio urbano o rural, caminante o habitante de calle.	
Número de controles prenatales (independiente)	Citas médicas duranteel periodo de gestación para seguimiento del desarrollo y vitalidad del producto de la gestación.	El número de controles que se reporta en el resumen de historia clínica consignado en elestudio histopatológico. Se agruparon enmenos de 4 controles y 4 o más controles.	Cuantitativadiscreto, dicotómica.
Escolaridad materna (independiente)	Años de estudio cursados.	Grados de escolaridad.	Cualitativa, nominal, ordinal, politómica.
Edad gestacional (independiente)	Semanas de gestación calculadas y ajustadas por ginecólogo tratante	Número no entero en semanas y días,se categoriza en 3 intervalos, menor a 28 semanas,	Cuantitativa,continua, politómica.

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala demedición
Pandemia	Periodo anterior a la pandemia (2018- 2019), periodo de pandemia (2020-2021)	28- 36,6 semanas y >= 37 semanas. Se divide la población en sí estuvo o no en periodo de pandemia.	Cualitativa, dicotómica.
Malformaciones congénitas en embarazos previos (independiente)	Número de gestaciones anteriorescon diagnóstico de malformación congénita.	Antecedentes de embarazos previos tomados del resumen de historia clínica consignado en el estudio histopatológico.	Cualitativa,nominal politómica.
TORCHS (independiente)	Enfermedades infecciosas adquiridas durante la gestación con la capacidad de producir complicaciones fetales.	Información tomada del resumen de historia clínica consignado en el estudio histopatológico.	Cualitativa,nominal politómica.
Infecciones maternas No Covid (independiente)	Infecciones del tracto genitourinario, sistema respiratorio, sistema gastrointestinal, tejidos blandos y sistema neurológico.	Información tomada del resumen de historia clínica consignado en el estudio histopatológico.	Cualitativa,nominal politómica.

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de medición
Infección por Covid-19 (independiente)	Enfermedad confirmada con método molecular por Covid-19, sin distinción de la gravedad del cuadro clínico.	Información tomada del resumen de historia clínica consignado en el estudio histopatológico.	Cualitativa, nominal politómica.
Medicamentos durante la gestación (independiente)	Fármacos que puedan influir en el desarrollo del feto o la gestación	Información tomada del resumen de historia clínica consignado en el estudio histopatológico.	Cualitativa, nominal politómica.
Hipertensión arterial crónica.	Cifras de tensión arterial materna mayores a 140/90 antes de la semana 20 o previa a la gestación. Dato suministrado por ginecólogo tratante.	Información tomada del resumen de historia clínica consignado en el estudio histopatológico.	Cualitativa nominal dicotómica.
Trastorno Hipertensivo asociado al embarazo (independiente)	Cifras de tensión arterial materna mayores a 140/90 luego de la semana 20 de gestación. Dato suministrado por ginecólogo tratante.	Información tomada del resumen de historia clínica consignado en el estudio histopatológico.	Cualitativa nominal dicotómica

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala demedición
Preeclampsia (independiente)	Cifras de tensión arterial materna mayores a 140/90 luego de la semana 20 de gestación con uno o más de los siguientes: Proteinuria, datos de falla renal, alteraciones en la función hepática, alteraciones neurológicas, alteraciones hematológicas o alteración fetoplacentaria.	Información tomada del resumen de historia clínica consignado en el estudio histopatológico.	Cualitativa nominal dicotómica
Eclampsia (independiente)	Convulsiones durante el trastorno de preeclampsia. Dato suministrado por ginecólogo tratante.	Información tomada del resumen de historia clínica consignado en el estudio histopatológico.	Cualitativa nominal dicotómica
Síndrome HELLP (independiente)	Preeclampsia que presente Plaquetas <150.000/mm ³ AST y/o ALT >70UI/L LDH >600 UI/L. Dato	Información tomada del resumen de historia clínica consignado en el estudio	Cualitativa nominal dicotómica

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de medición
	suministrado por ginecólogo tratante.	histopatológico.	
Diabetes Mellitus Gestacional (independiente)	Glucosa materna sérica plasmática ayuno mayor a 92 mg/dl, PTOG 75 gr, 1 hora > 180 mg/dl, 2h > 153	Información tomada del resumen de historia clínica consignado en el estudio histopatológico.	Cualitativa nominal dicotómica
Riesgo de isoimmunización materna (independiente)	Riesgo de isoimmunización por incompatibilidad de grupo sanguíneo madre-feto	Información tomada del resumen de historia clínica consignado en el estudio histopatológico.	Cualitativa, nominal dicotómica.
Trombofilia materna (independiente)	Alteraciones en los mecanismos de coagulación materna.	Información tomada del resumen de historia clínica consignado en el estudio histopatológico.	Cualitativa nominal dicotómica
Sexo del feto (independiente)	Sexo del óbito	Información tomada del resumen de historia clínica consignado en el estudio histopatológico.	Cualitativa nominal dicotómica.

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de medición
Peso fetal (independiente)	Peso fetal expresado en gramos	Información tomada del resumen de historia clínica consignado en el estudio histopatológico, se agrupa en peso adecuado para la edad gestacional, peso por debajo para la edad gestacional o peso por encima para la edad gestacional.	Cuantitativa, discreta, politómica.
Talla (independiente)	Longitud expresada en centímetros medida desde la corona hasta el talón	Información tomada del resumen de historia clínica consignado en el estudio histopatológico.	Cuantitativa, discreto.
Perímetro cefálico (independiente)	Perímetro de la cabeza expresado en centímetros medido desde zona más prominente del occipucio	Información tomada del resumen de historia clínica consignado en el estudio histopatológico.	Cuantitativa, discreto.

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala demedición
Perímetro torácico (independiente)	Perímetro del tórax expresado en centímetros medido a nivel de la línea intermamilar	Información tomada del resumen de historia clínica consignado en el estudio histopatológico.	Cuantitativa,discreto.
Perímetro abdominal (independiente)	Perímetro del abdomen expresado encentímetros medido a nivel del cordón umbilical.	Información tomada del resumen de historia clínica consignado en el Estudio histopatológico	Cuantitativa,discreto.
Peso placentario (independiente)	Valor en gramos obtenido cuando se procesa la placenta	Información tomada del resumen de historia clínica consignado en el estudio histopatológico. Se agrupa en 3 categorías, menora percentil 10, percentil 10-90 y percentil >90	Cuantitativa,discreta, politómica.
Categoría 1 de muerte: Hipoxia fetal Extrínseca (HFE) (dependiente)	Asfixia aguda por interrupción del intercambio gaseoso	Información tomada del resumen de historia clínica	Cualitativa, politómica.

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala demedición
	materno fetal y shock alteración hemodinámica. Dentrode esta categoría de causa de muerte se incluyen: a) patologías de placenta, b) patologías del cordón y c) enfermedades maternas. (23)	consignado en el estudio histopatológico.	
Subcategoría 1: (HFE) Patologías de placenta	Consta de cada uno de los hallazgos de las categorías consignadasen el protocolo de Ámsterdam; incluyen mal perfusión vascular materna (infarto, maduración vellosa acelerada, hipoplasia vellosa distal, aglutinación), Arteriopatía decidual materna (vasos sin transformar, necrosis vascular fibrinoide,	Información tomada del resumen de historia clínica consignado en el estudio histopatológico.	Cualitativadicotómica

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala demedición
	aterosclerosis y perivasculitis), Acretismo placentario, Retraso en la maduración vellositaria, Mal perfusión vascular fetal, Desprendimiento placentario, Fibrinoide, Inflamación crónica y Otros.		
Hematoma/hemorragia, Desprendimiento placentario (Dependiente)	Acumulación de sangre que diseca la decidua y comprime el espacio intervelloso	Información tomada del resumen de historia clínica consignado en el estudio histopatológico.	Cualitativa dicotómica
Subcategoría 2: (HFE) Enfermedades maternas	Comorbilidades maternas por las que se explica la muerte fetal, éstas incluyen infección TORCH, el espectro de trastorno hipertensivo asociado al embarazo (Hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia), HELLP,	Información tomada del resumen de historia clínica consignado en el estudio histopatológico.	Cualitativa dicotómica

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala demedición
	<p>Hipertensión arterial crónica, diabetes Gestacional, coagulopatías (trombofilia), Sepsis materna, Infección de vías urinarias, enfermedad tiroidea y otros. (23)</p>		
Espectro THAE	<p>Cifras de tensión arterial materna mayores a 140/90 luego de la semana 20de gestación. Dato suministrado por ginecólogo tratante y consignado en la historia clínica.</p> <p>Preeclampsia; cifras de tensión arterial materna mayores a 140/90 luego de la semana 20 de gestación con uno o más de los siguientes:</p> <p>Proteinuria, datos de falla renal, alteraciones en la</p>	<p>Información tomada del resumen de historia clínica consignado en el estudio histopatológico.</p>	<p>Cualitativadicotómica</p>

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala demedición
	<p>función hepática, alteraciones neurológicas, alteraciones hematológicas o alteración fetoplacentaria.</p>		
	<p>Eclampsia: Convulsiones durante el trastorno de preeclampsia. Dato suministrado por ginecólogo tratante.</p> <p>HELLP: LDH >600 UI/L, AST y/o ALT >70 UI/L, plaquetas <100.000/mm³. Dato suministrado por ginecólogo tratante y registrado en historia clínica. HELLP incompleto, no se reúnen los 3 requisitos mencionados, con algunos o todos de los siguientes</p>		

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala demedición
	hallazgos histopatológicos placentarios: infarto placentario, hematoma retro placentario/desprendimiento placentario, aumento de fibrina intervellosa, aumento de nodos del trofoblasto y con los siguientes hallazgos fetales: signos de asfixia aguda y/o crónica y restricción del crecimiento. (23)		
TORCHS	Enfermedades infecciosas adquiridas durante la gestación con la capacidad de producir complicacionesfetales.	Información tomada del resumen de historia clínica consignado en el estudio histopatológico.	Cualitativa politómica.
Categoría 2 de muerte: Infección Ovular ascendente (dependiente)	Embarazo con clínica de ruptura prematurade membranas, corioamnionitis clínica, infecciones vaginales, metrorragia,	Información tomada del estudio histopatológico.	Cualitativa politómica.

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala demedición
	<p>desprendimiento placentario y asociado con los siguientes hallazgos histopatológicos placentarios y fetales: corioamnionitis, funisitis, intervellitis, y manifestaciones de asfixia aguda o shock, neumonía congénita o funisitis. Se puede estadificar de acuerdo con los criterios de Amsterdam (23).</p>		
Categoría 3 de muerte:	Se incluyen los defectos	Información tomada	Cualitativa
Malformaciones congénitas (dependiente)	<p>que son sugestivos de alteraciones cromosómicas, o defectos en órganos o sistemas específicos por situaciones de tipo multifactorial como factores externos, enfermedades maternas, alteraciones físicas,</p>	del estudio histopatológico.	dicotómica.

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala demedición
	<p>químicas o mecánicas en la gestación temprana.</p> <p>(23)</p>		
<p>Subcategoría 3.1 Sugestivode defectos cromosómicos</p>	<p>Hallazgos fenotípicosque sugieran trisomía21, 13, 18, síndrome de Turne u otros hallazgos fenotípicosde cromosomopatía con o sin estudio complementario de cariotipo. (23)</p>	<p>Información tomada del estudio histopatológico.</p>	<p>Cualitativa politómica.</p>
<p>Subcategoría 3.2 Defectosen órganos o sistemas</p>	<p>Defectos en tubo neural, malformaciones congénitas incompatibles con la vida, malformaciones cardiacas y renales, defecto de pared abdominal, displasias esqueléticas. (23)</p>	<p>Información tomada del estudio histopatológico.</p>	<p>Cualitativa politómica.</p>
<p>Categoría 4 de muerte: Trauma obstétrico (dependiente)</p>	<p>Muerte fetal no relacionada a enfermedades o condiciones del feto nide la madre, con signos en</p>	<p>Información tomada del estudio histopatológico.</p>	<p>Cualitativa dicotómica.</p>

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de medición
	<p>órganos y placenta que sugieren asfixia o hipoxia fetal aguda. (23)</p>		
<p>Categoría 5 de muerte: Hidrops puro o inmune. (dependiente)</p>	<p>Edema fetal y placentario generalizado con derrames de cavidades, e historia de madre con RH negativo, historia de embarazo múltiple y/o ausencia de aplicación de Inmunoglobulina Anti D. (23)</p>	<p>Información tomada del resumen de historia clínica consignado en el estudio histopatológico.</p>	<p>Cualitativa dicotómica.</p>
<p>Categoría 6 de muerte: Indeterminada</p>	<p>Fetos que luego del estudio histopatológico de placenta y órganos, además de la revisión de antecedentes maternos no se logra establecer la causa de muerte. (23)</p>	<p>Información tomada del estudio histopatológico.</p>	<p>Cualitativa dicotómica.</p>
<p>Categoría 7 de muerte: No clasificable</p>	<p>Grado de maceración tan avanzado que no permite un diagnóstico definitivo sobre la causa de muerte fetal.</p>	<p>Información tomada del estudio histopatológico.</p>	<p>Cualitativa dicotómica.</p>

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de medición
Proporción de mortalidad fetal anual (dependiente)	Número de óbitos por cada 1000 nacidos vivos.	Dato que se calcula a partir de información suministrada por el departamento de epidemiología del HUS ESE.	Cuantitativa continua.

4.11 Instrumento del estudio

Ver apéndice 1.

5. Evaluación Crítica del Protocolo

El diseño del estudio como corte transversal permite el análisis de un fenómeno de salud para lograr determinar si existe o no la asociación directa e indirecta del cambio en las causas muertes fetales intrauterinas (óbitos) relacionadas con la aparición de la pandemia por COVID-19.

5.1 Ventajas del Diseño

El diseño que se plantea tiene varias ventajas para su ejecución, la primera de ella es su costo efectividad, pues no requiere demasiado tiempo para su ejecución y se basa en información que ya está contenida en bases de datos o registros de estudios histopatológicos. En el análisis de información, estos estudios permiten analizar muchas variables para determinar un resultado comola enfermedad.

Por otra parte, el investigador tiene definidos los criterios de inclusión y exclusión por lo que existe control sobre la selección de los sujetos que ingresan al estudio.

Al realizarse estudios de este tipo se permite generar bases para estudios posteriores como cohortes, que permiten ampliar y clarificar las dudas que se generen en el análisis de variables. Además, se logra establecer prevalencia de un evento en un periodo de tiempo.

Por lo anterior, los datos obtenidos en esta investigación serán fuente para futuras investigaciones.

5.2 Desventajas del Diseño

La principal desventaja es que no permite aclarar la secuencia de causa efecto o direccionalidad de la asociación, por lo tanto, es difícil determinar si la exposición precede o no a la enfermedad.

Por otra parte, es más susceptible al error de medición pues la información se recoge de forma retrospectiva.

6. Consideraciones éticas

6.1 Principio de Beneficencia

El presente proyecto de investigación pretende recolectar evidencia respecto a los cambios en el comportamiento de muertes fetales intrauterinas durante la pandemia por SARS-Cov2. Hasta el momento en Latinoamérica no se ha publicado ningún estudio de esta similitud y los resultados a nivel internacional son contradictorios, por lo tanto, profundizar sobre el comportamiento de la **proporción de mortalidad fetal y los desenlaces de muerte fetal** antes y durante la pandemia adquiere gran valor al momento de ofrecer datos estadísticos de impacto que permitan mejorar las estrategias de protección y prevención en las poblaciones vulnerables.

En la muestra se utiliza información de informes de resultados de autopsias realizadas en el Hospital universitario de Santander ESE durante el periodo de tiempo de 2018-2021, la identidad de las pacientes y sus datos personales no son del interés del grupo de investigación y no se encuentran contenidas en las bases de datos e instrumentos utilizados para este estudio, por lo anterior, los datos obtenidos no generarán perjuicios potenciales para las madres de los fetos objeto de estudio.

De igual forma, los investigadores no realizaron revisión ni manipulación de bloques y láminas de muestras anatomopatológicas, pues no es la intención del estudio modificar los diagnósticos de las autopsias. Se analizó información con fines estadísticos y los datos obtenidos serán utilizados para realizar análisis epidemiológicos sobre causas de mortalidad.

6.2 Principio de respeto a las personas

En ningún momento durante el desarrollo de la investigación fue necesario contactar a las pacientes para obtener información, por lo que la protección de la privacidad de los datos se garantizó en todo momento.

6.3 Principio de justicia

La participación por parte de los investigadores no estuvo condicionada por ninguna distinción de raza, género, sexo, edad, etnicidad o clase social.

6.4 Tratamiento de los datos personales

En concordancia con la Ley 1581 de 2012, la identidad de las participantes objeto de estudio fue eliminada.

La confidencialidad de los datos de las madres con óbitos que hacen parte de este estudio se garantizó en todo momento, cada caso tiene un código interno y en las bases de datos solo se tiene información de tipo epidemiológico, por lo que la protección a la privacidad está garantizada.

Los informes de autopsia fetal que sirvieron de base para la confección de la base de datos de análisis epidemiológicos están bajo custodia del Hospital Universitario de Santander.

El acceso a la base de datos elaborada para consignar las variables a estudio solo se permitió a los investigadores principales de este proyecto.

6.5 Clasificación del riesgo de la investigación

Según lo establecido en el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, esta investigación se clasifica como “SIN RIESGO”, dado que no se realizó ninguna intervención de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que hacen parte del estudio.

6.6 Riesgos para los participantes e investigadores

No se consideran riesgos para los padres de los óbitos objeto de estudio debido a que en ningún momento se contactaron a los mismos.

6.7 Consentimiento informado

El presente estudio NO requirió consentimiento informado puesto que la información para el análisis estadístico proviene de resultados de reportes de autopsias en fetos “no nacidos”, previamente realizadas y se tuvieron en cuenta solamente con un carácter epidemiológico. Es de aclarar que éstos reportes de autopsia no hacen parte de la historia clínica de las madres de los óbitos sujetos a estudio y además, estos fetos por normatividad legal no son sujetos de derecho, por lo anterior, para el acceso a esta información no fue necesario la realización de consentimiento informado.

La Sentencia No. C-591/95 contempla “La existencia jurídica comienza, según nuestra legislación, con el nacimiento, porque así lo determinó el legislador, quien está facultado por la

Constitución para hacerlo. Y cuyo objeto es reconocer derechos y obligaciones al ser humano, sin que por ello pueda afirmarse que se niega al nasciturus como tal”. De tal forma los no nacidos no se consideran sujetos de derecho y por lo tanto las normas aplicables para los ciudadanos y nacidos notienen aplicabilidad.

Además, según los criterios contemplados en el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993, este protocolo se configura como un estudio “sin riesgo” pues cumple los criterios a saber: Emplea un método de investigación retrospectivo, no se realiza ninguna intervención o modificación de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos. Así mismo, por ser una investigación sin riesgo puede ser amparada por el párrafo primero del artículo 16 de la resolución 8430 de 1993 para dispensar al investigador de la obtención de consentimiento informado.

7. Cronograma

Tabla 2.

Cronograma

Actividad	Sep – Dic 2021	Dic 2021 – feb 2022	Mar 2022	Abr – May 2022	Jun – Jul 2022	Sep 2022	Oct 2022	Nov – Dic 2022	Ene – Feb 2023	Mar – Jun 2023	Jul - Di 2023
Elaboración protocolo											
Sustentación y presentación al CEINCI											
Selección de casos para estudio (Fase 1)											
Diligenciamiento de instrumento y recolección de datos en base de datos de Excel (Fase 2)											
Análisis de datos (Fase 3) parte 1											
Análisis de datos (Fase 3) parte 1											
Creación de documentos de resultados											
Presentación en eventos											

8. Presupuesto

Tabla 3.

Presupuesto

Concepto	Valor estimado
Servicios prestados por la directora	\$15.000.000
Servicios prestados por la Asesora	\$10.000.000
Epidemiológica	
Horas trabajo residente	\$15.000.000
Computador y papelería	\$1.500.000
Bibliografía	
Publicación en revistas	\$2.000.000
Divulgación y socialización de resultados	
Participación en eventos académicos	\$10.000.000
(Nacionales e internacionales)	
Total	\$57.500.000

9. Resultados

9.1 Proporción de mortalidad fetal

El comportamiento de la proporción de mortalidad final se resume en la tabla 4.

Tabla 4.

Nacidos vivos, muertes fetales y proporción de la mortalidad fetal

	2018	2019	Prepandemia	2020	2021	Pandemia	TOTAL	Variaciones
Autopsias	375	319	694	260	204	464	1.158	-33,14%
HUS								
Perinatales	164	143	307	171	144	315	622	2,61%
Muertes fetales	87	83	170	87	88	175	345	2,94%
Nacidos vivos	2.74	2.99	5.739	2.85	2.60	5.464	11.203	-4,79%
Proporción Mortalidad	31,6	27,8	29,6	30,5	33,7	32,0	30,8	8,12%

El número de autopsias fetales comparando el periodo prepandémico vs el periodo de pandemia tuvo un pequeño incremento del 2,94% en el Hospital Universitario de Santander. Se observa que la proporción de mortalidad tuvo un aumento del 8,12%, al comparar los dos periodos, sin embargo, éste dato debe revisarse con cuidado, pues a su vez el número de nacimientos institucionales presentó una disminución de cerca del 5%, lo que genera ese

“incremento” en la proporción.

9.2 Caracterización de hallazgos anatomopatológicos estratificados por causa de muerte

La cantidad de autopsias fetales realizadas en cada uno de los años evaluados fue muy similar, con un promedio de 86 autopsias por año.

Tabla 5.

Hallazgos anatomopatológicos en muertes fetales, estratificados por causa de muerte (Recodificación).

Causas	No casos	Porcentaje
Hipoxia Fetal Extrínseca	154	45%
Infección Ovular Ascendente	93	27%
Malformaciones congénitas	73	21%
Asfixia intraparto	1	0%
Hidrops puro (Inmune)	1	0%
Causa Indeterminada	8	2%
No clasificable	15	4%
	345	100%

La categoría de Hipoxia fetal Extrínseca es la causa de muerte más representativa en la población con un 45% de todos los casos, seguida de la infección ovular ascendente con 27% y

las malformaciones congénitas con un 21% de los casos.

Se realizó la distribución de las causas de muerte fetal por edad gestacional con los siguientes resultados:

Tabla 6.

Causas de muerte fetal y edad gestacional.

Edad Gestacional	<28 (n=215)	%	28-36 (n=94)	%	>=37 (n=36)	%	No casos
1. Hipoxia Fetal Extrínseca	91	42,3%	44	46,8%	19	52,8%	154
1.1 Patología Placentaria	35	16,3%	12	12,8%	9	25,0%	56
1.2 Patología de Cordón	7	3,3%	3	3,3%	4	11,1%	14
1.3 Enfermedades Maternas	49	22,8%	29	30,9%	6	16,7%	84
2. Infección Ovular ascendente	70	32,6%	18	19,1%	5	14,3%	93
3. Malformaciones congénitas	47	21,9%	22	23,4%	4	11,1%	73
4. Trauma Obstétrico	0	0,0%	0	0,0%	1	2,8%	1
5. Hidrops puro (inmune)	1	0,5%	0	0,0%	0	0,0%	1
6. Indeterminado	2	0,9%	3	3,2%	3	8,3%	8
7. No clasificable	4	1,9%	7	7,4%	4	11,1%	15
	215		94		36		345

Antes de las 28 semanas, la causa principal de muerte es la infección ovular ascendente con un 32,6% de los casos, seguida de las enfermedades maternas 22,8% que incluyen el TORCHS.

Entre las 28 y 36 semanas, las enfermedades maternas explican una de cada 3 muertes

fetales, y las malformaciones congénitas ocupan el segundo lugar en orden de importancia con un 23,4% de los casos.

En este estudio, a partir de la semana 37 las alteraciones en la placenta como el desprendimiento y la insuficiencia placentaria ocupan el primer lugar en causas de muerte fetal, sin embargo, es el grupo donde ocurren menos muertes pues correspondieron al 10% de las muertes fetales en la población estudiada.

9.3 Caracterización de los hallazgos anatomopatológicos en óbitos productos de madre con infección comprobada por SARS-Cov2 (Prueba PCR).

Durante el periodo de la pandemia se recibieron 4 productos obitados provenientes de madres con infección comprobada por SARS-Cov2 mediante PCR. El promedio de edad materna de los óbitos fue de 28,5 años con una DE de 6,4 años. Tres madres eran colombianas y una migrante, todas multíparas, una de ellas presentó neumonía multilobar y otra infección de vías urinarias concomitante. Respecto a los fetos, la edad gestacional (EG) promedio fue de 32,2 semanas con DE de 3,5 semanas. Los 4 fetos fueron de sexo femenino (100%), 3 de ellos con peso adecuado para la edad gestacional y uno con macrosomía. Respecto a los hallazgos placentarios, de uno de los fetos no se recibió placenta, las tres placentas evaluadas, presentaron depósito masivo de fibrina perivellosa, con necrosis del trofoblasto asociado, dos (50%) tuvieron infarto del piso materno, uno presentó corioamnionitis aguda severa (Respuesta materna grado 2, estadio 2), uno deciduitis plasmocitaria, uno intervillitis histiocítica y uno infarto hemorrágico del 30% del disco. En los hallazgos de autopsia los 4 fetos (100%) presentaron signos de lesión hipóxica (petequias sobre las superficies serosas, hematoma subcapsular

hepático, congestión visceral generalizada, aspiración de líquido amniótico).

9.4 Caracterización de relación de las características sociodemográficas maternas con los cambios en las causas de mortalidad fetal durante el periodo prepandemia (2018-2019) y los dos primeros años de pandemia por SARS-Cov2 (2020-2021).

9.4.1 Características sociodemográficas y clínicas

Un total de 345 autopsias fetales fueron recibidas para análisis anatomopatológico en el servicio de Patología del Hospital Universitario de Santander ESE en el periodo de tiempo de 2018-2021 y cumplieron los criterios de selección. El 49,28% de las muertes ocurrieron antes de la pandemia por COVID-19 y 50,72% durante la pandemia. El lugar de residencia más frecuente fue el área metropolitana de Bucaramanga (AMB) urbana con el 63,06%, así mismo, el mayor nivel de escolaridad materno alcanzado fue bachillerato con el 72,2% y la mayor proporción de maternas se encontraba en el grupo de 21 a 34 años, el 21,62% de las maternas son migrantes. Entre las variables clínicas de importancia, se observó una mayor proporción de muerte fetales en gestaciones menores a 28 semanas con 63,32%, en multigestantes con 66,96%, con pocos controles prenatales (menor a cuatro) en el 65,79% de las gestaciones, en biometría fetal concordante para la edad gestacional con el 67,06%, y el percentil placentario menor a 10 con el 42,52% de los casos. (Tabla 7).

Tabla 7.*Análisis de las características sociodemográficas y clínicas.*

Variable	Categorías	n	%
Pandemia	Antes	170	49,28
	Después	175	50,72
Migrantes	No	261	78,38
	Si	72	21,62
Residencia	AMB urbano	210	63,06
	AMB rural	2	0,6
	Santander Urbano	49	14,71
	Santander Rural	35	10,51
	Otro departamento urbano	31	9,31
	Otro departamento rural	2	0,6
	Caminante/migrante	2	0,6
	Habitante de calle	2	0,6
Escolaridad	Ninguna	2	0,9
	Primaria	28	12,56
	Bachillerato	161	72,2
	Técnico	12	5,38
	Universitario	20	8,97
Edad materna	<20 años	92	26,67
	21-34 años	197	57,1
	≥35 años	56	16,23
Gestaciones	No dato	16	4,64
	Primigestante	98	28,41
	Multigestante	231	66,96
Número de controles prenatales	No dato	60	17,39

Variable	Categorías	n	%
	<4 controles	227	65,79
	≥ 4 controles	58	16,81
Edad gestacional	≥37 semanas	36	10,43
	<28 semanas	215	62,32
	28-36 semanas	94	27,25
	Concordante	230	67,06
Biometría	Por debajo de la edad	94	27,41
	Por encima de la edad	19	5,54
Percentil placentario	p10-p90	123	40,86
	< p10	128	42,52
	>p90	50	16,61

9.4.2 Muertes fetales prepandemia y pandemia

Respecto a las causas de muerte fetales en el periodo prepandemia y en pandemia, la causa principal para ambos momentos fue la muerte por hipoxia fetal extrínseca con 44,57% y 44,64%, seguido de infección ovular ascendente con 28,82% y 25,14%, respectivamente. De igual forma, el AMB urbana es el principal lugar de residencia de las maternas con muertes fetales incluidos en este estudio, con 62,8% prepandemia y 63,31% en pandemia, el nivel de escolaridad bachillerato es el más común entre las maternas con 71,17% y 73,21%, respectivamente, así como, la edad materna entre 21-34 años con 58,82% y 55,43%, no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre estas variables y el momento de la muerte fetal. Sin embargo, durante la pandemia se presentó un aumento de muertes fetales en madres migrantes, siendo esta de 31,36% contrastado con el periodo prepandemia 11,59%,

evidenciando una diferencia estadísticamente significativa con $p < 0,001$.

Dentro de las variables clínicas, los controles prenatales insuficientes (menores a 4), fue mayor durante la pandemia con 85,52% comparado con prepandemia con 73,57%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa con valor $p = 0,012$. La biometría concordante para la edad gestacional fue mayor en el periodo prepandemia con 72,02%, mientras durante la pandemia fue 62,69%, esta diferencia fue estadísticamente significativa con valor $p = 0,047$. Se observó una proporción similar de muertes en los dos periodos respecto a edad gestacional siendo la más frecuente < 28 semanas, percentil placentario menor a 10 y multigestantes, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para estas variables con valor p de 0,54, 0,989 y 0,992, respectivamente. (Tabla 8).

Tabla 8.

Comparativo de muertes fetales prepandemia y en pandemia

Variable	categorías	Prepandemia ^a		Pandemia		Total, n=345		Valor p
		n	%	n	%	n	%	
	Hipoxia fetal extrínseca	76	44,71	78	44,57	154	44,64	
	Infecciones ovular ascendente	49	28,82	44	25,14	93	26,96	
	Malformaciones	34	20	39	22,29	73	21,16	
GFM	congénitas							0,647
	Asfixia intraparto	1	0,59	0	0	1	0,29	
	Hidrops (puro)	1	0,59	0	0	1	0,29	
	Indeterminado	2	1,18	6	3,43	8	2,32	
	No clasificables	7	4,12	8	4,57	15	4,35	

Variable	categorías	Prepandemia		Pandemia		Total, n=345		Valor p
		n=170		n=175				
	Total	170	100	175	100	345	100	
	AMB urbano	103	62,8	107	63,31	210	63,06	
	AMB rural	0	0	2	1,18	2	0,6	
	Santander Urbano	27	16,46	22	13,02	49	14,71	
	Santander Rural	14	8,54	21	12,43	35	10,51	
Residencia	Otro departamento urbano	15	9,15	16	9,47	31	9,31	0,39
	Otro departamento rural	2	1,22	0	0	2	0,6	
	Caminante/migrante	2	1,22	0	0	2	0,6	
	Habitante de calle	1	0,61	1	0,59	2	0,6	
	Total	164	100	169	100	333	100	
	Ninguna	0	0	2	1,79	2	0,9	
	Primaria	19	17,12	9	8,04	28	12,56	
Escolaridad	Bachillerato	79	71,17	82	73,21	161	72,2	0,11
	Técnico	6	5,41	6	5,36	12	5,38	
	Universitario	7	6,31	13	11,61	20	8,97	
	Total	111	100	112	100	223	100	
	21-34 años	100	58,82	97	55,43	197	57,1	
Edad materna	<20 años	44	25,88	48	27,43	92	26,67	0,82
	>35 años	26	15,29	30	17,14	56	16,23	
	Total	170	100	175	100	345	100	
Controles prenatales	<4 controles	103	73,57	124	85,52	227	79,65	
	≥ 4 controles	37	26,43	21	14,48	58	20,35	0,012
	Total	140	100	145	100	285	100	
	28-36 semanas	15	8,82	21	12	36	10,43	
Edad	<28 semanas	110	64,71	105	60	215	62,32	0,545

Variable	categorías	Prepandemiaa		Pandemia		Total, n=345		Valor p
		n=170		n=175				
gestacional	>37 semanas	45	26,47	49	28	94	27,25	
	Total	170	100	175	100	345	100	
	Concordante	121	72,02	109	62,29	230	67,06	
Biometría	Por debajo de la edad	36	21,43	58	33,14	94	27,41	0,047
	Por encima de la edad	11	6,55	8	4,57	19	5,54	
	Total	168	100	175	100	343	100	
	p10-p90	63	41,18	60	40,54	123	40,86	
Percentil	< p10	65	42,48	63	42,57	128	42,52	0,989
placentario	>p90	25	16,34	25	16,89	50	16,61	
	Total	153	100	148	100	301	100	
	Colombianos	145	88,41	116	68,64	261	78,38	
Procedencia	Migrantes	19	11,59	53	31,36	72	21,62	<0,001
	Total	164	100	169	100	333	100	
	Primigestante	48	29,81	50	29,76	98	29,79	
Gestaciones	Multigestante	113	70,19	118	70,24	231	70,21	0,992
	Total	161	100	168	100	329	100	

9.4.3 Análisis bivariado de Hipoxia fetal extrínseca.

Se evaluaron las variables sociodemográficas y clínicas en los pacientes fallecidos por hipoxia fetal extrínseca. El 65,1% de las maternas son del AMB urbano, con nivel de escolaridad bachillerato en el 75,27%, edad materna en el grupo de 21-34 años en el 60,39%, multigestantes en el 69,66%, controles prenatales insuficientes en el 84,17%, edad gestacional menor a 28 semanas en el 59,09%, biometría concordante para la edad gestacional en el 67,11% y percentil

placentario menor a 10 en el 48,95%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los fetos fallecidos por hipoxia fetal extrínseca versus otras causas en relación con las variables previamente mencionadas. (Tabla9)

Tabla 9.

Fallecidos por Hipoxia fetal extrínseca.

CAUSA PRINCIPAL DE MUERTE: HIPOXIA FETAL EXTRINSECA								
Variables	Categorías	No		Si		Total		Valor
		n	%	n	%	n	%	p
	AMB urbano	113	61,41	97	65,1	210	63,06	
	AMB rural	1	0,54	1	0,67	2	0,6	
	Santander Urbano	27	14,67	22	14,77	49	14,71	
	Santander Rural	21	11,41	14	9,4	35	10,51	
Residencia	Otro departamento urbano	17	9,24	14	9,4	31	9,31	
	Otro departamento rural	2	1,09	0	0	2	0,6	
	Caminante/migrante	1	0,54	1	0,67	2	0,6	
	Habitante de calle	2	1,09	0	0	2	0,6	
	Total	184	100	149	100	333	100	0,905
	Ninguna	2	1,54	0	0	2	0,9	
	Primaria	15	11,54	13	13,98	28	12,56	
Escolaridad	Bachillerato	91	70	70	75,27	161	72,2	
	Técnico	10	7,69	2	2,15	12	5,38	
	Universitario	12	9,23	8	8,6	20	8,97	
	Total	130	100	93	100	223	100	0,309
	<20 años	54	28,27	38	24,68	92	26,67	
Edad	21-34 años	104	54,45	93	60,39	197	57,1	

CAUSA PRINCIPAL DE MUERTE: HIPOXIA FETAL EXTRINSECA								
Materna	>35 años	33	17,28	23	14,94	56	16,23	
	Total	191	100	154	100	345	100	0,554
Número de gestaciones	Primigestante	54	29,35	44	30,34	98	29,79	
	Multigestante	130	70,65	101	69,66	231	70,21	
	Total	184	100	145	100	329	100	0,469
Controles prenatales	<4 controles	126	76,36	101	84,17	227	79,65	
	≥ 4 controles	39	23,64	19	15,83	58	20,35	
	Total	165	100	120	100	285	100	0,136
	≥37 semanas	17	8,9	19	12,34	36	10,43	
Edad gestacional	<27 semanas	124	64,92	91	59,09	215	62,32	
	28-36 semanas	50	26,18	44	28,57	94	27,25	
	Total	191	100	154	100	345	100	0,452
	Concordante	128	67,02	102	67,11	230	67,06	
Biometría	Por debajo de la edad	51	26,7	43	28,29	94	27,41	
	Por encima de la edad	12	6,28	7	4,61	19	5,54	
	Total	191	100	152	100	343	100	0,818
	p10-p90	70	44,3	53	37,06	123	40,86	
Percentil placentario	< p10	58	36,71	70	48,95	128	42,52	
	>p90	30	18,99	20	13,99	50	16,61	
	Total	158	100	143	100	301	100	0,095

9.4.4 Análisis bivariado de trastorno hipertensivo asociado al embarazo (THAE).

El principal lugar de residencia de las maternas con muertes fetales por THAE fue el AMB urbano con 61,54% de los casos, la escolaridad materna predominante fue bachillerato con 64% y el grupo de edad materno entre 21 y 34 años con el 65%. Respecto a las variables clínicas,

la mayor proporción de mujeres son multigestantes 71,79%, con controles prenatales insuficientes en el 87,5%, edad gestacional menor de 28 semanas con 55%, biometría concordante para la edad 52,5%, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas comparando estas variables con otras causas de muerte. Respecto al percentil placentario se encontró que los fetos fallecidos por esta causa tienen un $p < 10$ en el 73,68% de los casos mientras que en los fallecidos por otras causas fue de 38,02%, encontrando diferencias estadísticamente significativas con valor $p < 0,001$, ver Tabla 10.

Tabla 10.

Fallecidos por THAE dentro del grupo de HFE.

CAUSA PRINCIPAL DE MUERTE: THAE								
Variables	Categorías	No		Si		Total		Valor
		N	%	n	%	n	%	p
	AMB urbano	186	63,27	24	61,54	210	63,06	
	AMB rural	1	0,34	1	2,56	2	0,6	
	Santander Urbano	45	15,31	4	10,26	49	14,71	
	Santander Rural	29	9,86	6	15,38	35	10,51	
Residencia	Otro departamento urbano	27	9,18	4	10,26	31	9,31	
	Otro departamento rural	2	0,68	0	0	2	0,6	
	Caminante/migrante	2	0,68	0	0	2	0,6	
	Habitante de calle	2	0,68	0	0	2	0,6	
	Total	294	100	39	100	333	100	0,56
	Ninguna	2	1,01	0	0	2	0,9	
	Primaria	25	12,63	3	12	28	12,56	
Escolaridad	Bachillerato	145	73,23	16	64	161	72,2	
	Técnico	11	5,56	1	4	12	5,38	

CAUSA PRINCIPAL DE MUERTE: THAE							
	Universitario	15	7,58	5	20	20	8,97
	Total	198	100	25	100	223	100 0,363
	<20 años	86	28,2	6	15	92	26,67
Edad Materna	21-34 años	171	56,07	26	65	197	57,1
	>35 años	48	15,74	8	20	56	16,23
	Total	305	100	40	100	345	100 0,179
Número de gestaciones	Primigestante	87	30	11	28,21	98	29,79
	Multigestante	203	70	28	71,79	93	70,21
	Total	290	100	39	100	329	100 0,49
Controles prenatales	<4 controles	199	78,66	28	87,5	227	79,65
	≥ 4 controles	54	21,34	4	12,5	58	20,35
	Total	253	100	32	100	285	100 0,175
	≥37 semanas	34	11,15	2	5	36	10,43
Edad gestacional	<28 semanas	193	63,28	22	55	215	62,32
	28-36 semanas	78	25,57	16	40	94	27,25
	Total	305	100	40	100	345	100 0,134
	Concordante	209	68,98	21	52,5	230	67,06
Biometría	Por debajo de la edad	77	25,41	17	42,5	94	27,41
	Por encima de la edad	17	5,61	2	5	19	5,54
	Total	303	100	40	100	343	100 0,068
	p10-p90	115	43,73	8	21,05	123	40,86
Percentil placentario	< p10	100	38,02	28	73,68	128	42,52
	>p90	48	18,25	2	5,26	50	16,61
	Total	263	100	38	100	301	100 <0,001

Así mismo, se exploraron otras subcausas correspondientes al grupo de hipoxia fetal extrínseca como patología de la placenta (n=56) y enfermedades maternas (n=84), sin embargo,

no se obtuvo diferencias estadísticamente significativas con las variables independientes de interés.

Así mismo, dentro de la causa placentaria se exploró el desprendimiento de placenta (n=24) y dentro de las enfermedades maternas TORCH (n=19), que tenían una población muy pequeña lo que representaba poco poder estadístico para el análisis bivariado.

9.4.5 Análisis bivariado Infección Ovular ascendente.

El lugar de residencia de las madres de los fetos fallecidos por infección ovular ascendente fue principalmente el AMB urbana con 67,78%, con escolaridad bachillerato en el 66,15%, edad materna entre 21-34 años en el 64,72%, biometría concordante para edad en el 73,12% y percentil placentario entre p10-p90 en el 48,78%, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar con otras causas de muerte. Respecto al número de gestaciones en el grupo de fallecidos por infecciones ovulares ascendentes el 84,44% fueron multigestantes, mientras en otras causas fue el 64,85% con valor $p < 0,001$. Así mismo, se encontró una proporción mayor de controles prenatales insuficientes en el 88,1% comparado con otras causas en el 76,12%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa $p = 0,014$. Con respecto a la edad gestacional, se registró una mayor proporción en gestantes menores a 28 semanas en el 75,27% comparado con las muertes por otras causas en las que se da en 57,54%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa con valor $p = 0,009$. Ver tabla 11.

Tabla 11.*Fallecidos por Infección ovular ascendente.*

0CAUSA PRINCIPAL DE MUERTE: INFECCIONES OVULAR ASCEDENTE								
Variables	Categorías	No		Si		Total		Valor p
		n	%	n	%	n	%	
	AMB urbano	149	61,32	61	67,78	210	63,06	
	AMB rural	2	0,82	0	0	2	0,6	
	Santander Urbano	36	14,81	13	14,44	49	14,71	
	Santander Rural	27	11,11	8	8,89	35	10,51	
Residencia	Otro departamento urbano	25	10,29	6	6,67	31	9,31	
	Otro departamento rural	2	0,82	0	0	2	0,6	
	Caminante/migrante	2	0,82	0	0	2	0,6	
	Habitante de calle	0	0	2	2,22	2	0,6	
	Total	243	100	90	100	333	100	0,392
	Ninguna	0	0	2	3,08	2	0,9	
	Primaria	19	12,03	9	13,85	28	12,56	
Escolaridad	Bachillerato	118	74,68	43	66,15	161	72,2	
	Técnico	6	3,8	6	9,23	12	5,38	
	Universitario	15	9,49	5	7,69	20	8,97	
	Total	158	100	65	100	223	100	0,105
	<20 años	72	28,57	20	21,51	92	26,67	
Edad	21-34 años	137	54,37	60	64,52	197	57,1	
Materna	>35 años	43	17,06	13	13,98	56	16,23	
	Total	252	100	93	100	345	100	0,252
Número de gestaciones	Primigestante	84	35,15	14	15,56	98	29,79	
	Multigestante	155	64,85	76	84,44	231	70,21	
	Total	239	100	90	100	329	100	<0,001

0CAUSA PRINCIPAL DE MUERTE: INFECCIONES OVULAR ASCEDENTE							
Controles prenatales	<4 controles	153	76,12	74	88,1	227	79,65
	≥ 4 controles	48	23,88	10	11,9	58	20,35
	Total	201	100	84	100	285	100 0,014
Edad gestacional	≥37 semanas	31	12,3	5	5,38	36	10,43 0,009
	<28 semanas	145	57,54	70	75,27	215	62,32
	28-36 semanas	76	30,16	18	19,35	94	27,25
	Total	252	100	93	100	345	100
	Concordante	162	64,8	68	73,12	230	67,06
Biometría	Por debajo de la edad	73	29,2	21	22,58	94	27,41
	Por encima de la edad	15	6	4	4,3	19	5,54
	Total	250	100	93	100	343	100 0,377
	p10-p90	83	37,9	40	48,78	123	40,86
Percentil placentario	< p10	100	45,66	28	34,15	128	42,52
	>p90	36	16,44	14	17,07	50	16,61
	Total	219	100	82	100	301	100 0,165

9.4.6 Análisis bivariado Defectos cromosómicos.

En las muertes por defectos cromosómicos se encontró que la mayoría son del AMB urbano en el 55,88%, con nivel educativo bachillerato en el 81,48%, edad materna entre 21-34 años en el 47,22%, multigestantes con el 57,14%, percentil placentario entre p10 y p90 con 48,15% y edad gestacional menor a 28 semanas con 69,44%, sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas al comparar con los fallecidos por otras causas. Respecto a la biometría fetal fue predominante concordante para la edad gestacional, sin embargo, se evidenció diferencias entre los grupos en la biometría por encima para edad, siendo en los

fallecidos por defectos cromosómicos de 16,67% mientras en los fallecidos por otras causas fue de 4,23%, esta diferencia fue estadística significativa con valor $p=0,02$, así mismo, los controles prenatales insuficientes son los de mayor porcentaje en ambos grupos, sin embargo, en el grupo de fallecidos por defectos cromosómicos vemos una mayor adherencia a controles con 35,48% comparada 18,5% en muerte por otras causas con valor $p=0,029$ (Ver tabla 12).

Tabla 12.

Fallecidos por defectos cromosómicos.

CAUSA PRINCIPAL DE MUERTE: DEFECTOS CROMOSOMICOS								
Variables	Categorías	No		Si		Total		Valor p
		N	%	n	%	n	%	
Residencia	AMB urbano	191	63,88	19	55,88	210	63,06	
	AMB rural	1	0,33	1	2,94	2	0,6	
	Santander Urbano	45	15,05	4	11,76	49	14,71	0,418
	Santander Rural	30	10,03	5	14,71	35	10,51	
	Otro departamento urbano	26	8,7	5	14,71	31	9,31	
	Otro departamento rural	2	0,67	0	0	2	0,6	
	Caminante/migrante	2	0,67	0	0	2	0,6	
	Habitante de calle	2	0,67	0	0	2	0,6	
	Total	299	100	34	100	333	100	
	Ninguna	2	1,02	0	0	2	0,9	
Escolaridad	Primaria	25	12,76	3	11,11	28	12,56	
	Bachillerato	139	70,92	22	81,48	161	72,2	
	Técnico	12	6,12	0	0	12	5,38	
	Universitario	18	9,18	2	7,41	20	8,97	
	Total	196	100	27	100	223	100	0,769

CAUSA PRINCIPAL DE MUERTE: DEFECTOS CROMOSOMICOS							
	<20 años	81	26,21	11	30,56	92	26,67
Edad	21-34 años	180	58,25	17	47,22	197	57,1
Materna	>35 años	48	15,53	8	22,22	56	16,23
	Total	309	100	36	100	345	100
							0,382
Número de gestaciones	Primigestante	83	28,23	15	42,86	98	29,79
	Multigestante	211	71,77	20	57,14	231	70,21
	Total	294	100	35	100	329	100
							0,49
Controles prenatales	<4 controles	207	81,5	20	64,52	227	79,65
	≥ 4 controles	47	18,5	11	35,48	58	20,35
	Total	254	100	31	100	285	100
							0,029
	≥37 semanas	36	11,65	0	0	36	10,43
Edad gestacional	<28 semanas	190	61,49	25	69,44	215	62,32
	28-36 semanas	83	26,86	11	30,56	94	27,25
	Total	309	100	36	100	345	100
							0,069
	Concordante	209	68,08	21	58,33	230	67,06
Biometría	Por debajo de la edad	85	27,69	9	25	94	27,41
	Por encima de la edad	13	4,23	6	16,67	19	5,54
	Total	307	100	36	100	343	100
							0,02
	p10-p90	110	40,15	13	48,15	123	40,86
Percentil placentario	< p10	121	44,16	7	25,93	128	42,52
	>p90	43	15,69	7	25,93	50	16,61
	Total	274	100	27	100	301	100
							0,127

9.4.7 Análisis de defectos de otros órganos y sistemas.

La mayoría de los fallecidos por estas causas son del AMB urbano son 52,78%, con edad

materna entre 21-34 años en el 48,65%, multigestantes en el 57,14%, controles prenatales insuficientes en el 71,88%, edad gestacional menor a 28 semanas en el 59,46%, biometría concordante para edad en el 59,46%, percentil placentario menor a 10 con 41,18%, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En el nivel educativo se encontró que los grados de escolaridad más altos son más frecuentes entre las madres de fetos fallecidos por defectos de otros órganos y sistemas, el nivel técnico fue de 14,81% comparado con los fallecidos por otra causa con 4,08%, así mismo, el nivel profesional fue 18,52% comparado con otras causas con 7,65% y valor $p=0,049$ (Ver tabla 13).

Tabla 13.

Fallecidos por defectos de otros órganos y sistemas.

CAUSA PRINCIPAL DE MUERTE: DEFECTOS DE OTROS ORGANOS Y SISTEMAS								
Variables	Categorías	No		Si		Total		Valor
		n	%	n	%	n	%	p
	AMB urbano	191	64,31	19	52,78	210	63,06	
	AMB rural	2	0,67	0	0	2	0,6	
	Santander Urbano	43	14,48	6	16,67	49	14,71	
	Santander Rural	32	10,77	3	8,33	35	10,51	
Residencia	Otro departamento urbano	25	8,42	6	16,67	31	9,31	
	Otro departamento rural	1	0,34	1	2,78	2	0,6	
	Caminante/migrante	1	0,34	1	2,78	2	0,6	
	Habitante de calle	2	0,67	0	0	2	0,6	
	Total	297	100	36	100	333	100	0,158
	Ninguna	2	1,02	0	0	2	0,9	
	Primaria	26	13,27	2	7,41	28	12,56	

CAUSA PRINCIPAL DE MUERTE: DEFECTOS DE OTROS ORGANOS Y SISTEMAS							
Escolaridad	Bachillerato	145	73,98	16	59,26	161	72,2
	Técnico	8	4,08	4	14,81	12	5,38
	Universitario	15	7,65	5	18,52	20	8,97
	Total	196	100	27	100	223	100 0,049
	<20 años	78	25,32	14	37,84	92	26,67
Edad	21-34 años	179	58,12	18	48,65	197	57,1
Materna	>35 años	51	16,56	5	13,51	56	16,23
	Total	308	100	37	100	345	100 0,278
Número de gestaciones	Primigestante	83	28,23	15	42,86	98	29,79
	Multigestante	211	71,11	20	57,14	231	70,21
	Total	294	100	35	100	329	100 0,058
Controles prenatales	<4 controles	204	80,63	23	71,88	227	79,65
	≥ 4 controles	49	19,37	9	28,13	58	20,35
	Total	253	100	32	100	285	100 0,176
	≥37 semanas	32	10,39	4	10,81	36	10,43
Edad gestacional	<28 semanas	193	62,66	22	59,46	215	62,32
	28-36 semanas	83	26,95	11	29,73	94	27,25
	Total	308	100	37	100	345	100 0,867
	Concordante	208	67,97	22	59,46	230	67,06
biometría	Por debajo de la edad	81	26,47	13	35,14	94	27,41
	Por encima de la edad	17	5,56	2	5,41	19	5,54
	Total	306	100	37	100	343	100 0,487
	p10-p90	111	41,57	12	35,29	123	40,86
Percentil placentario	< p10	114	42,7	14	41,18	128	42,52
	>p90	42	15,73	8	23,53	50	16,61
	Total	267	100	34	100	301	100 0,494

9.4.8 Modelos de regresión logística para análisis de causas y subcausas de muerte fetal.

Se realizó el modelo de regresión logística para las diferentes causas de muerte; en Hipoxia fetal extrínseca no se encontró asociación estadísticamente significativa con las variables independientes del estudio. Sin embargo, en el subgrupo de THAE que pertenece a las causas de Enfermedades maternas, se encontró asociación estadísticamente significativa con riesgo aumentado en fetos que presentaron biometría por debajo para edad gestacional con un OR 2,20 IC95% 1,10-4,38 y valor $p=0,026$ comparado con fetos que tenían peso adecuado para la edad gestacional. Así mismo, se encontró como factor de riesgo el percentil placentario por debajo de 10 comparado con el percentil 10-90 con un OR=4,03 IC95% 1,75-9,23 $p=0,001$.

En las infecciones ovulares ascendentes, se encontró que las multigestantes tienen mayor riesgo de tener una pérdida fetal por esta causa comparado con las primigestantes con un OR 2,94 IC95% de 1,57-5,52 valor $p=0,001$ y la edad gestacional <28 semanas con OR 2,99 IC95% 1,11-8,03 valor $p=0,029$, mientras que tener controles prenatales adecuados (4 o más) son un factor protector comparado con controles insuficientes (menos de 4) con OR 0,43 IC95% 0,21-0,89 valor $p=0,025$.

En los fetos que murieron por defectos cromosómicos se encontró asociación la biometría por encima para la edad gestacional con OR=4,59 IC95% 1,58-13,34 valor $p=0,005$, así mismo, los controles prenatales adecuados con un OR=2,42 IC95% 1,09-5,40 $p=0,030$, sin embargo, esto último puede interpretarse como una asociación de confusión, dado que las pacientes con malformaciones cromosómicas pueden presentar mayor número de controles prenatales, debido a que desde el primer trimestre se detectan anomalías que tienen un seguimiento más periódico que aquellas gestantes sin alteraciones en la ecografía de tamizaje de semana 11-13,6 (Ver tabla 14).

Tabla 14.*Modelo de regresión logística para causas y subcausas de muerte fetal 2018-2021.*

||

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PÉRDIDAS FETALES

	Hipoxia Fetal Extrínseca			THAE			Infección Ovular ascendente			Defectos cromosómicos			Defectos de Órganos y sistemas							
	OR	IC 95%	Val or P	O R	IC 95%	Val or P	O R	IC 95%	Valor P	OR	IC 95%	Val or P	OR	IC 95%	Val or P					
Residencia (referencia: AMB urbano)																				
AMB rural	1,16	0,0 7	18,8 7	0,91 5	7,7 7	0,4 98	127, 2	0,15 0	1,0	-	-	-	10,05	0,6 0	167, 24	0,10 8	1,00	-	-	-
Santander Urbano	0,95	0,5 1	1,77 1	0,87 9	0,6 3	2,09 0	0,51 8	0,8 2	0,4 4	0,3	0,4	0,726	0,89	0,2 9	2,76 5	0,84	1,40	0,53	3,72	0,4 97
Santander Rural	0,78	0,3 7	1,61 1	0,50 0	1,6 0	0,6 0	4,26 3	0,34 2	0,7 1	0,3	0,3	0,452	1,68	0,5 8	4,82 9	0,33	0,94	0,26	3,37	0,9 27

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PÉRDIDAS FETALES

Otro	0,96	0,4	2,05	0,92	1,1	0,3	3,56	0,81	0,5	0,2	0,2	0,265	1,93	0,6	5,62	0,22	2,41	0,88	6,61	0,0
departament		5			5	7		1	9	8	3			7		6				87
o																				
urbano																				
Otro	1,00	-	-	-	1,0	-	-	-	1,0	-	-	-	1,00	-	-	-	10,0	0,60	167,2	0,1
departament					0				0								5		4	08
o																				
rural																				
Caminante/	1,16	0,0	18,8	0,91	1,0	-	-	-	1,0	-	-	-	1,00	-	-	-	10,0	0,60	167,2	0,1
migrante		7	7		0				0								5		4	08
Habitante de	1,00	-	-	-	1,0	-	-	-	1,0	-	-	-	1,00	-	-	-	1,00	-	-	-
calle					0				0											
Escolaridad																				
(referencia																				
ninguna)																				
Primaria	1,30	0,4	4,16	0,65	0,3	0,0	1,73	0,20	1,4	0,9	0,3	0,592	1,08	0,1	7,14	0,93	0,23	0,04	1,34	0,1
		1		8	6	8		2	2	3	9			6		6				02
Bachillerato	1,15	0,4	2,98	0,76	0,3	0,1	1,03	0,05	1,0	0,6	0,3	0,870	1,42	0,3	6,57	0,65	0,33	0,11	1,03	0,0
		5		7	3	1		7	9	0	7			1		0				57

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PÉRDIDAS FETALES

Técnico	0,30	0,0	1,75	0,18	0,2	0,0	2,68	0,26	3,0	2,3	0,6	0,156	1,00	-	-	-	1,50	0,31	7,21	0,6	
		5		1	7	3		5	0	2	6									13	
Universitario	1,00	-	-	-	1,0	-	-	-	1,0	-	-	-	1,00	-	-	-	1,00	-	-	-	
					0				0												
Edad																					
materna																					
(Referencia																					
20-34años)																					
<20 años	0,79	0,4	1,30	0,34	0,4	0,1	1,16	0,09	0,6	0,3	1,1	0,125	1,44	0,6	3,21	0,37	1,78	0,85	3,77	0,1	
		8		8	6	8		9	3	5	3			4		5				29	
>35 años	0,78	0,4	1,42	0,41	1,1	0,4	2,58	0,83	0,6	0,3	1,3	0,293	1,76	0,7	4,33	0,21	0,97	0,35	2,75	0,9	
		3		7	0	7		3	9	5	8			2		5				62	
Gestaciones																					
(Referencia	0,95	0,5	1,53	0,84	1,0	0,5	2,29	0,81	2,9	1,5	5,5	0,001	0,52	0,2	1,07	0,07	0,52	0,26	1,07	0,0	
primigestantes)		9		4	9	2		8	4	7	2			6		7				77	
Controles																					
prenatales	0,61	0,3	1,12	0,10	0,5	0,1	1,57	0,24	0,4	0,2	0,8	0,025	2,42	1,0	5,40	0,03	1,63	0,71	3,74	0,2	
(Referencia		3		8	3	8		9	3	1	9			9		0				50	

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PÉRDIDAS FETALES

Por encima	0,7	0,2	1,9	0,52	1,1	0,2	5,42	0,84	0,6	0,2	1,9	0,435	4,5	1,58	13,3	0,00	1,1	0,2	5,1	0,89
para la	3	8	3	8	7	5		0	4	0	8		9		4	5	1	4	3	2
edad																				
Percentil																				
placentario																				
(Referencia																				
p10-90																				
<p10	1,5	0,9	2,6	0,06	4,0	1,7	9,23	0,00	0,5	0,1	0,3	0,059	0,4	0,19	1,27	0,14	1,1	0,5	2,5	0,75
	9	7	2	7	3	5		1	8	7	3		9			2	4	0	6	9
>p90	0,8	0,4	1,7	0,70	0,6	0,1	2,92	0,52	0,8	0,3	0,3	0,561	1,3	0,51	3,69	0,52	1,7	0,6	4,6	0,24
	8	5	2	9	0	2		6	1	0	9		8			4	6	7	1	9

10. Discusión y Conclusiones

En este estudio se observó un aumento relativo en la proporción de mortalidad fetal cuando se comparan los dos años del periodo prepandemia con los dos primeros años del periodo pandémico (2020-2021), éste incremento fue del 8,12%, sin embargo, el número de nacimientos institucionales presentó una disminución de cerca del 5% durante la pandemia por lo que el incremento está de alguna forma “sobrestimado”, estos datos concuerdan con los hallazgos de análisis de tasa de mortalidad fetal que se realizaron en Reino Unido, Italia e Israel (2,20,21).

Se clasificaron los hallazgos anatomopatológicos del feto y la placenta utilizando el sistema de ReCoDe modificado con el planteado por Ovalle en el 96% de los casos de muerte fetal y solo en el 4% la causa de muerte no pudo ser determinada, resultados similares a estudios clasificatorios realizados en Latinoamérica (24).

A nivel global, se ha descrito que las malformaciones congénitas y las causas placentarias ocupan los primeros lugares en causa de mortalidad fetal (24,25,26), que concuerda parcialmente con los resultados de este estudio donde la HFE (que abarca la patología placentaria, de cordón y las enfermedades maternas) es la principal causa de muerte fetal (45% de los casos), seguida de la infección ovular ascendente (28%) en la población general estudiada. En series como las de Ovalle las malformaciones congénitas tienen el segundo lugar como causa de muerte general y las infecciones corresponden a la tercera causa, similar a datos de estudios previos en Bucaramanga donde la HFE fue la causa del 37% de las muertes fetales, las anomalías congénitas el 19% y la infección el 18% de los casos (23,27).

En estudios similares realizados en Colombia y Latinoamérica, las principales causas placentarias de muerte fetal son la insuficiencia placentaria y el desprendimiento/hematoma

retroplacentario, que concuerdan con los resultados de esta investigación (6, 23,25,24, 28).

En países desarrollados como Canadá, las causas placentarias pueden explicar hasta el 55,3% de las muertes intrauterinas (29).

En cuanto a enfermedades maternas, el trastorno hipertensivo asociado al embarazo (THAE) e hipertensión crónica explican cerca del 12% de todas las muertes fetales en todos los grupos gestacionales. A nivel mundial, las cifras son similares en estudios realizados, Chile con el 8,6% (2), India 15,2% y en otras series en Latinoamérica, donde el THAE, la diabetes y la Obesidad son las comorbilidades más relevantes relacionadas con el 27% de las muertes fetales en todas las edades gestacionales, con resultados similares a los obtenidos muerte fetal (25,27,28,30).

La infección ovular ascendente (corioamnionitis) explicó e en otros estudios locales que presentan frecuencias para Colombia entre 18% al 25% (25,27). En estudios de Chile, la infección ovular ascendente fue responsable del 33,3% de las muertes fetales antes de las 29 semanas, y en Uruguay hasta el 45,3% (6,23), datos que son concordantes con los encontrados en este estudio, sin embargo, difieren de resultados de estudios de India, donde la etiología infecciosa solo se encontró en el 8,7% de los casos y se alejan aún más de un estudio realizado en Finlandia donde la causa infecciosa fue responsable de tan solo el 3,1% de muertes fetales (26). Cabe resaltar que dentro de las principales etiologías de este proceso están las infecciones cervicovaginales y la infección de vías urinarias, que son enfermedades fáciles de detectar y tratar durante los controles prenatales iniciales.

Respecto a los grupos de edad gestacional, en los menores de 28 semanas de gestación la infección ovular ascendente y las enfermedades maternas (incluido el THAE y TORCHS) explican el 55,3% de las muertes fetales, y corresponden a las principales causas de muerte, esta

tendencia cambia en los fetos de 28 a 36 semanas, donde las enfermedades maternas cobran mayor importancia y la infección ovular ascendente ocupa el segundo lugar en causa de mortalidad. Para las muertes ocurridas en fetos a término (> 37 semanas), la patología placentaria constituye la principal causa de muerte con un 25% de los casos, datos similares a los encontrados en estudios de Chile y Colombia (23,27).

Las malformaciones congénitas explican cerca del 25% de las muertes intrauterinas especialmente en los fetos menores de 36 semanas, resultados que difieren de la epidemiología de Cartagena donde encontraron que solo el 5,8% de las muertes fetales eran explicadas por este hallazgo (25), pero que se acercan a estudios realizados en Uruguay donde encontraron un 17,7% de fetos malformados como causa de muerte fetal en una serie de 845 autopsias (6), en Bucaramanga 19% (27) o Brasil con un 26% (24), sobre este punto cabe aclarar que el hospital donde se realiza el estudio es centro de referencia lo que puede explicar la mayor cantidad de casos de malformaciones complejas encontradas.

El análisis de los hallazgos anatomopatológicos del feto y la placenta, además de los antecedentes clínicos maternos, permiten determinar cerca del 96% de las causas de muertes fetal utilizando métodos de clasificación reconocidos. En este estudio las causas infecciosas y placentarias fueron las responsables en gran parte de las muertes fetales y su posibilidad de manejo oportuno deben permitir fortalecer las políticas de intervención en las gestantes.

Respecto a los hallazgos en los cuatro fetos producto de madres con infección por SARS-Cov2, se encontró que los fetos obitados estaban en su tercer trimestre de gestación, eran de sexo femenino y la mayoría presentaban un peso adecuado para la edad gestacional. Los hallazgos placentarios más relevantes fueron depósito fibrinoide difuso y el daño trofoblástico que concuerda con hallazgos previos en estudios realizados por Debelenco y colaboradores (31). A

nivel de órgano/sistema todos presentaron lesión hipóxico-isquémica aguda y ésta fue considerada la causa de muerte. Como limitante, no se pudo realizar prueba de PCR a órganos fetales ni a tejido placentario.

En el análisis de las características sociodemográficas y su relación con las causas de muerte fetal, el lugar de residencia más frecuente fue el área metropolitana de Bucaramanga (AMB) urbana, la mayoría de las madres tenían nivel educativo bachillerato y la mayor proporción de muertes fetales se presentó en fetos de madres de 21 a 34 años. Cabe resaltar que las muertes fetales se presentaron en su mayoría en menores de 28 semanas, multigestas y con menos de 4 controles prenatales, lo que continúa siendo una falencia respecto a la cobertura que debe garantizar el sistema de salud si se compara con estudios realizados en Brasil, donde menos del 10% de las pacientes presentan controles prenatales insuficientes (32).

Las variables clínicas Edad gestacional, número de gestaciones, peso fetal, percentil de peso placentario y número de controles prenatales, tienen asociación directa con algunas causas de muerte en óbitos en este estudio. No se observó relación de los desenlaces de muerte con variables como la escolaridad o la edad materna.

El periodo de pandemia no produjo cambios significativos en las causas de muerte fetal, ni hubo variación en la mayoría de las características clínicas o sociodemográficas de las gestantes, sin embargo, hubo disminución en el número de controles prenatales, así como aumento de muertes en fetos de migrantes, probablemente relacionado a medidas de aislamiento y determinantes sociales de la población más vulnerable.

Las madres con THAE cuyo feto presenta bajo peso para la edad gestacional o una placenta por debajo del percentil 10 (hipoplasia placentaria) tiene aumento de riesgo de muerte fetal asociado, comparado con aquellos con peso adecuado en feto o placenta respectivamente,

esta relación de pesobajo del feto con causas de muerte materna y fetal también fueron descritas en el estudio de Giraldi y colaboradores (32).

En los fallecidos por infecciones se encontró un mayor riesgo de muerte fetal en las multigestantes, de edad gestacional temprana (<28 semanas) y como factor protector tener más de 4 controles prenatales.

En las muertes por defectos cromosómicos se encontró una asociación con el peso elevado para la edad gestacional, así como con la presencia de adecuados controles prenatales (>4), sin embargo, éste dato debe interpretarse con cautela.

No se encontró una asociación específica entre variables sociodemográficas y clínicas con las causas de muerte por anomalías de cordón, ni malformaciones (de órganos y sistemas).

Algunas variables sociodemográficas pueden influir en las causas de muerte fetal, sobre todo en población que tiene factores sociodemográficos desfavorables, por lo que las estrategias de captura y seguimiento con adecuados controles prenatales de estas pacientes juegan un papel vital para reducir tasas de mortalidad fetal.

11. Conflicto de intereses

Los autores de este estudio no manifiestan conflictos de intereses.

Referencias Bibliográficas

- [1] L. Blasco Santana, E. Miraval Wong, J. Álvarez-Troncoso, L. Sánchez García, J. L. Bartha, and R. M. Regojo-Zapata, “Maternal and perinatal outcomes and placental pathologic examination of 29 SARS-CoV-2 infected patients in the third trimester of gestation,” *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, vol. 47, no. 6, pp. 2131–2139, 2021, doi: 10.1111/jog.14784.
- [2] A. Khalil, P. Von Dadelszen, T. Draycott, A. Ugwumadu, P. O’Brien, and L. Magee, “Change in the Incidence of Stillbirth and Preterm Delivery during the COVID-19 Pandemic,” *JAMA -J. Am. Med. Assoc.*, vol. 324, no. 7, pp. 705–706, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.12746.
- [3] B. Pasternak *et al.*, “Preterm Birth and Stillbirth During the COVID-19 Pandemic in Sweden: A Nationwide Cohort Study,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 174, no. 6, pp. 873–875, 2021, doi: 10.7326/M20-6367.
- [4] World Health Organization, “COVID-19 weekly epidemiological update,” *World Heal. Organ.*, no. 58, pp. 1–23, 2021, [Online]. Available: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update>.
- [5] L. De Bernis *et al.*, “Stillbirths: Ending preventable deaths by 2030,” *Lancet*, vol. 387, no. 10019, pp. 703–716, 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00954-X.
- [6] P. Beltramo and N. Maciel, “Stillbirth at Pereira Rossell Hospital in Montevideo. Analysis of 845 autopsies between 2005 and 2016,” *Arch Pediatr Urug*, vol. 1, no. 89, pp. 5–14, 2018, [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.31134/AP.89.1.2>.
- [7] K. Y. H. P. K. M. Robert L. Sainburg, “Stillbirth; infection; chorioamnionitis One,” *Clin Obs. Gynecol*, vol. 53, no. 3, pp. 635–645, 2010, doi: 10.1097/GRF.0b013e3181eb6620.Infectious.
- [8] L. Arnesen, S. Serruya, and P. Durán, “Gestational syphilis and stillbirth in the Americas: A systematic review and meta-analysis,” *Rev. Panam. Salud Publica/Pan Am. J.*

Public Heal., vol. 37, no. 6, pp. 422–429, 2015.

[9] N. J. Sebire, “Detection of fetal growth restriction at autopsy in non-anomalous stillborn infants,” *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 43, no. 3, pp. 241–244, 2014, doi: 10.1002/uog.13295.

[10] R. W. Bendon, “Review of autopsies of stillborn infants with retroplacental hematoma or hemorrhage,” *Pediatr. Dev. Pathol.*, vol. 14, no. 1, pp. 10–15, 2011, doi: 10.2350/10-03-0803-OA.1.

[11] C. Gutiérrez, P. Beltramo Salaverria, and C. Scavone Mauro, “Hallazgos placentarios en casos de parálisis cerebral,” *Arch. Pediatr. Urug.*, vol. 80, no. 3, pp. 178–183, 2009.

[12] M. M. C *et al.*, “Incidencia y resultados perinatales,” *Rev. Chil. Pediatr.*, vol. 79, no. 1, pp. 98–104, 2008.

[13] H. Pinar *et al.*, “Placental findings in singleton stillbirths,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 123, no. 2, pp. 325–336, 2014, doi: 10.1097/AOG.000000000000100.

[14] T. K. Boyd *et al.*, “The stillbirth classification system for the safe passage study: Incorporating mechanism, etiology, and recurrence,” *Pediatr. Dev. Pathol.*, vol. 20, no. 2, pp. 120–132, 2017, doi: 10.1177/1093526616686251.

[15] J. Man, J. C. Hutchinson, A. E. Heazell, M. Ashworth, S. Levine, and N. J. Sebire, “Stillbirth and intrauterine fetal death: factors affecting determination of cause of death at autopsy,” *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 48, no. 5, pp. 566–573, 2016, doi: 10.1002/uog.16016.

[16] S. Hayakawa, S. Komine-Aizawa, and G. G. Mor, “Covid-19 pandemic and pregnancy,” *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, vol. 46, no. 10, pp. 1958–1966, 2020, doi: 10.1111/jog.14384.

[17] A. KC *et al.*, “Effect of the COVID-19 pandemic response on intrapartum care, stillbirth,

and neonatal mortality outcomes in Nepal: a prospective observational study,” *Lancet Glob. Heal.*, vol. 8, no. 10, pp. e1273–e1281, 2020, doi: 10.1016/S2214-109X (20)30345-4.

[18] G. D. Shapiro, W. D. Fraser, M. G. Frasch, and J. R. Séguin, “Psychosocial stress in pregnancy and preterm birth: Associations and mechanisms,” *J. Perinat. Med.*, vol. 41, no. 6, pp. 631–645, 2013, doi: 10.1515/jpm-2012-0295.

[19] M. Knight *et al.*, “Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: National population based cohort study,” *BMJ*, vol. 369, pp. 1–2, 2020, doi: 10.1136/bmj.m2107.

[20] 2 Mario De Curtis, 1 Leonardo Villani and A. Polo³, “Increase of stillbirth and decrease of late preterm infants during the COVID-19 pandemic lockdown,” *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, vol. 0, 2020.

[21] M. Mor *et al.*, “Impact of the COVID-19 Pandemic on Excess Perinatal Mortality and Morbidity in Israel,” *Am. J. Perinatol.*, vol. 38, no. 4, pp. 398–403, 2021, doi: 10.1055/s-0040-1721515. D. administrativo nacional de Estadística, “<https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/nacimientos-y-defunciones/defunciones-fetales/defunciones-fetales-2019>,” 2020.

<https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/nacimientos-y-defunciones/defunciones-fetales>

[22] Ovalle AS, Kakarieka EW, Correa ÁP, Teresa Vial MP, Aspillaga CM. Estudio anátomo-clínico de las causas de muerte fetal. vol. 70, rev chil obstet ginecol. 2005.

[23] Salete Medeiros Vieira M, CaMargo Siebert elisa, Iliam Queiroz gui Marães Wi egandt Cegli W, Hellen de Almeida M, Stenger batista tatyana, Fontoura Freitas P. Dificuldades para a identificação da causa do óbito fetal: como resolver? *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012; 34(9):403-8.

- [24] Oro KR De, Gómez-Villa J, Barrios-García L, Alvis-Estrada L. Identificación de las causas de muerte fetal en una institución hospitalaria de atención materna de cartagena, colombia, 2012-2014. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2016;67(3):187–96.
- [25] Lehtonen T, Markkula T, Soidinsalo P, Otonkoski S, Laine J. Causes of stillbirth in Turku, Finland, 2001–2011. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2017 feb 1;20(1):5–15.
- [26] Mantilla J, Contreras F, Duarte J, Blanco N, Alarcón I. *Archivos de Medicina*, Volumen 16N° 1, enero-Junio 2016; 11-21.
- [27] Faneite P, Rivera C, Faneite J, Amato R, Agüero O. Muerte fetal: evento actual. *Gac Méd Caracas* 2011;119(1):21-27
- [28] Lou SK, Keating S, Kolomietz E, Shannon P. Diagnostic Utility of Pathological Investigations in Late Gestation Stillbirth: A Cohort Study. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2020 Apr 1;23(2):96–106.
- [29] Valladares Z, García V, Buján V, Couceiro E, Nicolás López C. Trabajos Originales Muerte fetal intrauterina: ¿podemos actuar en su prevención? *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2013; 78(6): 413 – 418.
- [30] Debelenko L, Katsyv I, Chong AM, Peruyero L, Szabolcs M, Uhlemann AC. Trophoblast damage with acute and chronic intervillitis: disruption of the placental barrier by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Hum Pathol*. 2021 Mar; 109:69-79. doi: 10.1016/j.humpath.2020.12.004.
- [31] Giraldi LM, Corrêa TRK, Schuelter-Trevisol F, Gonçalves CO. Fetal death: obstetric, placental and fetal necroscopic factors. *J Bras Patol Med Lab* [Internet]. 2019Jan;55(1):98– 113. Available from: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20190007>.

Apéndices

Apéndice 1. Instrumento para construcción de base de datos**Protocolo de investigación factores de riesgo asociados a mortalidad Fetal en el periodo****2018-2021, Hospital Universitario de Santander ESE.**

*Código alfanumérico: ____

*Edad materna: ____ años

*Lugar de procedencia: ____

*Lugar de Residencia: ____

*Escolaridad materna: ____

*Estrato socioeconómico:

*Fórmula obstétrica: G __ P __ C __ V __ A __ O __ G __ M __

*Controles prenatales: ____

*Edad gestacional ____

*Malformaciones congénitas en embarazos previos: _

*TORCHS en el embarazo actual: Toxoplasmosis __, Rubeola __. Citomegalovirus, *Herpes

virus __, Sífilis _____

*Infecciones maternas no covid: SNC __, Respiratorio __, Digestivo __, tracto Genitourinario __,

Tejidos Blandos ____.

* Infección por Covid-19; SI __ No __

*Medicamentos durante ésta gestación: Si __, No _____ Cuales? _____

*THAE: Si __, No __, *Preeclampsia Si __, No __, *Eclampsia Si __, No __, *HELLP Si __, No __

*HTA crónica: Si __, No__

*Diabetes Mellitus gestacional Si __, No__

*Riesgo de isoimmunización materna Si __, No__

*Trombofilia materna Si __, No__

Datos del Feto

*Sexo del feto: Masculino __, Femenino __, No identificable por maceración__

*Peso fetal: __gramos, * Talla fetal: __cm *Perímetro cefálico __cm, *Perímetro torácico __cm,

*Perímetro abdominal __cm,

CAUSAS DE MUERTE FETAL

*1. CATEGORÍA HIPOXIA FETAL EXTRÍNSECA (HFE)

*1.1 (HFE) CAUSA PLACENTARIA

* Hallazgos histopatológicos en la placenta:

-Peso Placentario: ____

-Categoría 1: Mal perfusión Vascular Materna:

*Infarto placentario: _____

*Hematoma-Hemorragia: _____

*Maduración Velloso acelerada: _____

*Hipoplasia Velloso Distal: _____

*Aglutinación Velloso: _____

-Categoría 2: Arteriopatía Decidual Materna

*Arteriopatía decidual: _____

*Necrosis fibrinoide: _____

-Categoría 3: Evidencia de infección uterina ascendente

*Infección uterina ascendente con respuesta materna: _____

* Infección uterina ascendente con respuesta fetal: _____

-Categoría 4: Retardo en la maduración Velloso

*Corangiosis: _____

*Corangiomas: _____

*Corangiomas: _____

*Retraso en la maduración Vellositaria: _____

-Categoría 5: Mal perfusión Vascular fetal

*Vellosidades avasculares

Cariorexis vellosa estromal __

*Depósito de fibrina intramural _____

*Obliteración de Vellosidades tronculares _____

*Trombosis de los vasos fetales _____

*Mal perfusión Vascular fetal de alto grado _____

-Categoría 6: Vellositis e inflamación crónica

*Villitis de etiología desconocida _____

*Intervellositis crónica _____

*Deciduitis crónica de células plasmáticas _____

*Coriamnionitis crónica _____

-Categoría 7: Otros hallazgos

*Cordón Univascular: _____

*Meconio: _____

*1.2 (HFE) CAUSA CORDON

*Torsión _____

*Estrechez _____

*Nudo _____

*Hematoma

*Circular _____

*Prolapso _____

*Arteria Umbilical Única _____

*1.3 (HFE) CAUSA MATERNA

*TORCH _____

*THAE (Espectro) _____

*Diabetes _____

*HTA crónica _____

*Coagulopatía (Trombofilia) _____

*Sepsis _____

*Infección de vías urinarias _____

*Enfermedad tiroidea _____

*Infección de vías urinarias _____

*Lesión neurológica _____

*Otras _____

*2. CATEGORÍA INFECCIÓN OVULAR ASCENDENTE

*Respuesta materna Estadio 1 _____ 2 _____ 3 _____

*Respuesta materna Grado 1 _____ 2 _____

*Respuesta fetal Estadio 1 _____ 2 _____ 3 _____

*Respuesta fetal Grado 1 _____ 2 _____

*3. CATEGORÍA MALFORMACIONES CONGÉNITAS

*3.1 SUGESTIVO DE CROMOSOMOPATÍA

*Trisomía 21 _____

*Trisomía 13 _____

*Trisomía 18 _____

*TURNER _____

*Indeterminada _____

SUGESTIVO DE OTROS DEFECTOS

*Aneuploidía _____

*Vacter

*Deleciones _____

***3.2 DEFECTOS DE OTROS ÓRGANOS O SISTEMAS**

*Sistema nervioso central y tubo neural_____

*Defectos cardiacos_____

*Defectos renales_____

*Defectos de pared abdominal_____

*Displasias esqueléticas_____

***4. CATEGORÍA TRAUMA OBSTÉTRICO**

*SI _____

*NO _____

***5. CATEGORÍA HIDROPS FETAL PURO**

*SI _____

*NO _____

***6. CATEGORÍA INDETERMINADO**

*SI _____

*NO _____

***7. CATEGORÍA NO CLASIFICABLE POR MACERACIÓN**

*SI _____

*NO _____