

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

MEDICINA DE EMERGENCIAS

“Relación entre factores de riesgo y severidad de presentación en las pacientes gestantes con enfermedad aguda por COVID-19: Una Revisión Sistemática”

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina de Emergencias para optar al grado y título de Especialista en Medicina de Emergencias

Dra. María Sofía Enríquez Gabuardi

Tutor: Dr. Wilfredo Gómez Herrera

SAN JOSÉ, COSTA RICA

2022

DEDICATORIA

A mi familia.

AGRADECIMIENTOS

A mamá, a mami, a Fa, a Rafa, a Minerva, mi apoyo siempre en este proceso. Y a mis eternos: papi y Huesy. Los amo. Gracias.

FIRMAS

TUTOR

LECTOR

DIRECTOR DE POSGRADO MEDICINA DE EMERGENCIAS

SUSTENTANTE

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|-------------------------------------|--------|
| Dedicatoria y agradecimientos | pág 2 |
| Firmas | pág 3 |
| Tabla de contenido general | pág 4 |
| Resumen..... | pág 5 |
| Antecedentes..... | pág 6 |
| Justificación del estudio | pág 23 |
| Propósito del estudio | pág 25 |
| Materiales y Metodología | pág 25 |
| Resultados y Discusión | pág 29 |
| Conclusiones | pág 38 |
| Referencias bibliográficas | pág 41 |
| Anexos..... | pág 45 |

RESUMEN

OBJETIVO:

Mediante una revisión sistemática, poder determinar la relación entre los factores de riesgo y la severidad de presentación de la enfermedad aguda por COVID-19 en las pacientes gestantes.

MÉTODOS:

La presente revisión sistemática fue realizada durante el período de agosto 2022. Se inició con el planteamiento de una interrogante estructurada con la delimitación de la pregunta PICO. se realizó la exploración activa en diversos buscadores académicos. Utilizando además como base el diagrama PRISMA para organización de la búsqueda.

Para la búsqueda se utilizaron combinaciones de palabras clave como: "COVID-19", "COVID", "SARS-CoV-2", "pregnancy", "risk factors", "severity", "outcome", "mortality". Éstos filtrados para el período de 2019 a 2022, incluidos de tipo artículos de revisión, meta-análisis, estudios clínicos, estudios aleatorizados controlados y series de casos.

Se revisaron: PUBMED, EMBASE, Google Scholar y Cochrane, donde se obtuvieron un total inicial de: 91,311 artículos. De los cuales se obtiene un filtrado (en base a los criterios de inclusión y exclusión antes expuestos), para un total de 40 artículos, de los cuales, 20 se encontraron repetidos en la revisión manual, por lo que queda un total de 20 artículos viables para el estudio en cuestión.

RESULTADOS:

Los factores de riesgo asociados a severidad en este grupo de pacientes corresponden a: patologías pulmonares [OR 3,9 (IC 95% 1,6 a 8,9)], hipertensión arterial [OR 3,5 (IC 95% 1,2 a 9,1)], diabetes mellitus [OR 2,6 (IC 95% 1,2 a 5,3)] y obesidad [OR 1,7 (IC 95% 1,1 a 2,9)].

Las complicaciones más importantes son: parto pretérmino en un >40% en los diferentes estudios, (95% IC 12,5 a 38,6); ruptura prematura de membranas en un 20,7% (95% IC 37,9 a 87,3);

preeclampsia en un 16,2% (95% IC 4,2 a 34,1); restricción del crecimiento intrauterino en 11,7% (95% IC 3,2 a 24,4) y muerte perinatal en un 11,1% (95% IC 84,8 a 19,6). Además, se logra documentar más incidencia de preeclampsia en las pacientes gestantes, versus no gestantes, para un 7% vs 4,8% [OR 1,62 (95% IC 1,45 a 1,82)]. Así como de eclampsia [OR 1,97 (95% IC 1,01 a 3,84)] y síndrome de HELLP [OR 2,10 (95% IC 1,48 a 2,97)]. Respecto a la asociación entre factores de riesgo y mortalidad materna, se documenta en la mayoría de estudios que hasta 50% de las pacientes eran obesas; y fueron más propensas a desarrollar trastornos hipertensivos del embarazo [RR 1,76 (95% IC 1,27 a 2,43)], infecciones severas [RR 3,38 (95% IC 1,63 a 7,01)], requerimiento de ingreso a unidades de cuidado intensivo [RR 5,04 (95% IC 3,13 a 8,10)], mortalidad materna [RR 22,3 (95% IC 2,88 a 172)], partos pretérminos [RR 1,97 (95% IC 1,56-2,51)], así como, morbimortalidad perinatal [RR 2,14 (95% IC 1,66-2,75)] y neonatal [RR 2,66 (95% IC 169-4,18)].

CONCLUSIONES:

Dentro de las pacientes gestantes con COVID-19, pese a que un porcentaje significativo de ésta población a través de los estudios, se ha categorizado en el grupo de pacientes asintomáticas y de bajo riesgo; hay otra parte de la población de pacientes gestantes que sí se ha visto propensa a desarrollar datos de severidad y estado crítico, así como requerir ingreso a unidades de cuidado intensivo, distintos soportes ventilatorios, inclusive se han reportado casos de uso de ECMO en estas pacientes, así como distintas complicaciones materno-fetales y mortalidad.

Es de suma importancia la detección de factores de riesgo que se asocian a severidad en la población gestante, ya que es lo que principalmente dicta lo esperable en evolución de las mismas. A lo largo de estos estudios se concluyen como los principales factores de riesgo, los siguientes: la obesidad, hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus

pregestacional, enfermedades pulmonares crónicas y edad mayor de 25 años.

Pese a que se requieren más estudios para reforzar la asociación de la infección por COVID-19 con complicaciones en estas pacientes, ha sido de remarcar el aumento de los trastornos hipertensivos del embarazo y los partos pretérminos, en las pacientes con la enfermedad a lo largo de los artículos evaluados. Por otra parte, no hay una relación clara al momento entre el COVID-19 y los trastornos placentarios, abortos y óbitos, y es algo que deberá continuar en estudio.

RECOMENDACIONES Y PLAN DE ACCIÓN:

En nuestro medio, la principal recomendación que se obtiene a partir de esta revisión sistemática

para el abordaje agudo de estas pacientes, es la de una estratificación adecuada, entrevista y búsqueda de factores de riesgo para severidad, así como presentaciones que confieran mayor peligro a la madre de desarrollar complicaciones, hospitalización y manejo temprano en caso requerido; así como adecuada educación y signos de alarma a las pacientes de manejo ambulatorio. Por parte de esta revisión se desea implementar un protocolo de manejo de la paciente gestante con COVID-19 abordada en los servicios de emergencias de nuestro país, por lo que de forma complementaria, se crea el mismo con las recomendaciones pertinentes de manejo para esta población especial.

ANTECEDENTES

GENERALIDADES

1. Pandemia por COVID-19

La infección por COVID-19 representa una enfermedad emergente a nivel mundial, cuyo origen se remonta a Wuhan, China, en diciembre de 2019, en donde fue documentado por primera vez. En ese momento se encontraron varios pacientes con una especie de neumonía de causa no clara, que al rastrear su origen se determinó ser un tipo de Coronavirus. En estos pacientes, se detectó una historia de exposición a alimentos de un Mercado de Mariscos de la zona, y de ahí se derivó el brote de neumonía. (1)

Esta entidad, inicialmente fue llamado "Nuevo Coronavirus 2019" o "nCOV-2019", el cual posteriormente al expandirse globalmente, fue llamado por el Grupo de Estudio de Coronavirus: "SARS-COV-2" por las siglas en inglés: "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" (Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo por Coronavirus 2); para el cual la

enfermedad derivada se nombró: COVID-19, por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y se declaró como emergencia de salud pública internacional el 30 de Enero de 2020, y posteriormente: pandemia, el 11 de Marzo de 2020. (2)

2. Origen del COVID-19

Se conocen brotes previos de virus derivados de la familia de los Coronavirus, siendo los de mayor importancia en la salud pública mundial: el SARS en 2002 y el MERS (Middle East Respiratory Syndrome: Síndrome Respiratorio del Este Medio) en el 2012. (1)

Los virus correspondientes a la familia de los coronavirus son virus ARN, largos, que tienen a encontrarse en humanos, mamíferos, roedores y aves. Se caracterizan por causar patología respiratoria, gastrointestinal y neurológica.(3)

El coronavirus 2019, productor de la enfermedad COVID-19, es un virus ARN, con una apariencia típica similar a una corona, con puntas de glicoproteínas en su cobertura externa. No siendo el primero de la familia de coronavirus en producir diseminación global importante(4)

El virus tiene cuatro géneros: alta, beta, delta y gamma; siendo el beta principalmente visto en murciélagos y roedores; y el gamma en aves. Tiene un origen y transmisión inicialmente zoonótica, donde se transfiere del animal al humano, quien luego puede dispersarlo por vías respiratorias. (4) Hasta el momento se han descrito siete tipos de coronavirus capaces de infectar al humano, siendo el último de estos el COVID-19 (5)

3. Incubación y transmisión

Se han realizado múltiples estudios para definir el período de incubación el COVID-19, siendo que la mayoría de estos dictan un aproximado de 4.1-7 días (para un 95% de

intervalo de confianza), si bien es cierto, que en algunos casos se puede prolongar hasta un aproximado de 20-24 días. (1) En general, se ha visto que el período de incubación suele ser mayor a mayor edad del paciente, con un promedio de 20 días en pacientes mayores de 70 años, versus 11.5 días en menores de 70 años. Además, se dice que, a mayor tiempo de incubación, hay más tasas de infección asintomática o subclínica, sin embargo, con mayor tasa de transmisión. (2)

Se prevé que aquellos pacientes que han tenido un período de incubación de más larga duración son los que tienen más tendencia a presentar infecciones subclínicas o ser asintomáticos y al final, más infectantes. (3)

La transmisión se presenta en el inicio de la infección (con los primeros síntomas) e incluso aún si son leves o si la persona es asintomática. Y bueno, se tendería a pensar que el que tiene más síntomas pueda ser más infectante, sin embargo, los estudios al momento indican que realmente no hay una gran diferencia en la carga viral del paciente sintomático versus el asintomático, siendo que ambos pueden ser igual de infectantes. (4)

4. Patogenia de la enfermedad

Dentro de los mecanismos de virulencia del COVID-19, se destaca la estructura proteica de la cápside, que se cree, es capaz de bloquear la respuesta inmune innata del huésped, promoviendo un rol de principal importancia en la replicación y diseminación del virus en la persona infectada. (4)

Temprano en la infección, el COVID-19 busca adherirse a las células epiteliales nasales y bronquiales, así como a los neumocitos, por medio de sus proteínas espiculadas, las cuales se une al receptor de la Enzima Convertidor de Angiotensina tipo II (ECA-II), ayudada de una Serin Proteasa Transmembrana tipo II (TMPRSS2 por sus siglas en inglés); ésta última activa la proteína S de la membrana del COVID-19 mediando de este modo, la entrada a las células

del huésped. Ambas, expresadas en gran cantidad en tejido pulmonar y bronquial, sitio donde se da la principal instauración y desarrollo de la enfermedad. (3)

El mecanismo patogénico del COVID-19 que produce la neumonía parece ser particularmente complejo y siguen realizándose estudios al respecto. A este momento, con los datos disponibles, todo indica a que la infección viral es capaz de producir una reacción inmune excesiva en el huésped, pudiendo llegar a una “Tormenta citoquímica”, causando un efecto extenso con importante daño tisular. El principal protagonista de esta tormenta es la interleuquina 6 (IL-6) que aparte de intervenir en todo el proceso inflamatorio, también interviene en la producción y diferenciación de los linfocitos estimulando la producción de unos y deteniendo la de otros. (4)

Dentro de la ruta de infectividad del virus, al ser de transmisión respiratoria, éste ingresa por las membranas mucosas de nariz y laringe hasta llegar a los pulmones, donde ataca éstos y demás órganos que expresen ECA-II (pulmones, corazón, riñón y tracto gastrointestinal). Además, ocurre un segundo ataque, usualmente entre los días 7-14 de la enfermedad, en donde la condición del paciente pudiera agravar. A este punto, la reducción en la producción de linfocitos B es mayor, afectando también la producción de anticuerpos del paciente. Por otro lado, la tormenta citoquímica, antes mencionada, y particularmente la IL-6, en sobreexpresión contribuye a la severidad de la enfermedad entre el día 2 y 10 del inicio de los síntomas. (4,5)

Dado que el ECA-II es altamente expresado en ápices pulmonares y espacio alveolar, el virus puede acceder a estas zonas y destruirlas, concordando con los hallazgos de lesiones en la vía aérea distal visibles en estos pacientes. (6)

La respuesta mediada por los linfocitos T, también ha sido estudiada y se ha visto que los pacientes con reducción periférica de los mismos tienden a presentar mayor linfopenia; y con el agotamiento de esta serie celular, se presenta mayor tendencia a la progresión y

severidad de la enfermedad. Además de que en las infecciones severas hay concentraciones plasmáticas mayores de citoquinas pro inflamatorias.(6). Particularmente en COVID-19, se ha visto que una adecuada respuesta de las células T – CD4 y CD8- se asocia a enfermedades más leves, mientras que en aquellos pacientes, en que exista desregulación de la homeostasis de dichas células, tiende a producirse enfermedad más severa. (7)

La magnitud de la respuesta innata antiviral se ha visto asociada a la severidad de la infección, que puede explicar la heterogeneidad del comportamiento de la enfermedad en los diferentes rangos de edad y particularidades de los pacientes. El sistema inmune adaptativo inicia con liberación de anticuerpos específicos IgA, IgG e IgM similares a la respuesta ante el COVID-19; con tiempos variables de detección en cada paciente, tanto de liberación como de persistencia de los anticuerpos. Generalmente se documentan IgA e IgM a eso de los 5 días y la IgG luego de 14 días. (7)

Adicionalmente al compromiso respiratorio, el daño del endotelio promueve un estado de hipercoagulabilidad significativo, y se pierden sus funciones de vasodilatación, fibrinólisis y anti agregación; evidenciado por un aumento de los valores de Dímero D y fibrinógeno. Presentándose, por tanto, más fácilmente trombosis y tromboembolismo pulmonar.(6). De hecho, se han realizado varios estudios con autopsias de los pacientes con COVID-19, en las cuales se ha documentado presencia de lesión de las paredes alveolares con daño alveolar difuso consistente con distrés respiratorio; pero a diferencia del distrés clásico, además hay mayor presencia de trombos en los capilares pulmonares, que sugieren un mayor rol trombótico y microangiopático, dentro de la patogenia de esta enfermedad; siendo que estos pacientes tienen mucho más riesgo y presentación de tromboembolismo pulmonar, confiriéndoles además mucha mayor mortalidad. (7)

EPIDEMIOLOGÍA

1. Epidemiología, Estudios Poblacionales a nivel Mundial y Factores de Riesgo de la paciente Embarazada frente al COVID-19

Se ha visto que por las particularidades fisiológicas propias de la gestación, las mujeres embarazadas tienen más riesgo de infección por COVID-19 severa, así como, complicaciones, a diferencia que aquellas mujeres no embarazadas. (8)

Se publicó un estudio en el American Journal of Obstetrics and Gynecology, realizado en 2020, en donde se incluyeron 61 casos de pacientes con COVID-19 detectado con edades gestacionales entre los 13 y 36 semanas, y 122 casos controles; el cual arrojó resultados que apoyan el perfil de riesgo de la mujer embarazada que adquiere infección por COVID-19, y la mayor incidencia de complicaciones maternas y neonatales. En dicho estudio, se determinó que las pacientes con más riesgo para infección severa, eran aquellas de edad avanzada, obesas, de raza negra e hispánicas, así como aquellas, con comorbilidades de base. (8)

De hecho el Centro de Control de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés), ha establecido que la mujer en gestación, tiene más riesgo de hospitalización, requerimiento de admisión a Unidades de Cuidado Intensivo (UCI), así como de ventilación mecánica (VMA). (8)

Así como se han realizado estudios para valorar la presentación y complicaciones del COVID-19 en la paciente embarazada en América, así mismo se han realizado estudios para valorar dicha presentación en la paciente embarazada en Europa. (9)

La Organización Panamericana de la Salud (PAHO por sus siglas en inglés), ha brindado estadística general en donde se ha visto que la edad media de mortalidad materna de paciente gestante con COVID-19 es a los 30 años, ocurriendo un 43.3% de dichas muertes en el tercer trimestre de embarazo, 34% en el postparto, 16% en el segundo trimestre y 5.6% en el primer trimestre. Y de todas ellas 31% correspondientes a pacientes con

requerimiento de ventilación mecánica avanzada (VMA) e ingresadas en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI). (10)

Por otro lado la PAHO además remarca las comorbilidades más frecuentes en las pacientes gestantes que han fallecido por COVID-19, siendo entre ellas las predominantes: Obesidad en un 17.9%, diabetes en un 10.4%, hipertensión en un 7.6% y asma en un 4.7%. (10)

FISIOPATOLOGÍA Y CLÍNICA

1. Fisiopatología del COVID-19 en la paciente embarazada

El embarazo, trae consigo diversos cambios fisiológicos propios del proceso de gestación, en donde el cuerpo de la mujer entra en un estado de inmunosupresión relativa, derivado de los cambios en el sistema inmune materno, con objeto de prevenir un rechazo del feto. Esto, a partir de los cambios hormonales, principalmente por los niveles elevados de estríol que generan una disminución de los linfocitos T CD4 y CD8, además de supresión de la producción de citoquinas inflamatorias, siendo que predomina más bien, un estado antiinflamatorio. (11)

2. Manifestaciones clínicas de COVID-19 en la paciente gestante

A diferencia de la población general, quienes suelen realizarse una prueba de COVID-19 en caso de presentar síntomas sugestivos de la enfermedad o un contacto sospechoso de riesgo para adquirir la infección, la mujer embarazada a nivel mundial, por lo general, es tamizada para COVID-19, incluso en cada trimestre del embarazo, según los protocolos propios de cada país, y definitivamente a la hora de su ingreso hospitalario para efectos del parto. (12)

3. Hallazgos de Laboratorio

En la paciente gestante, se ha visto por diversos metaanálisis que el principal hallazgo de laboratorio de hecho, es la linfopenia, presente en 66% de las pacientes embarazadas, COVID-19 positivas. Otros hallazgos en éste grupo poblacional han sido, la elevación de: proteína C reactiva (PCR), dímero D, y deshidrogenasa láctica (DHL). (13,14)

TABLA 1. Manifestaciones clínicas de COVID-19 en la paciente embarazada

| Signos y síntomas | Hallazgos de Laboratorio | Hallazgos imagenológicos |
|---------------------|---------------------------|---|
| Tos | Leucocitosis o Leucopenia | Opacidades en “vidrio deslustrado” unilaterales o bilaterales |
| Fiebre | Linfopenia | Derrames pleurales |
| Disnea | Aumento de PCR | |
| Mialgias | Aumento de DHL | |
| Anosmia y disgeusia | Aumento de IL-6* | |
| Náuseas y Vómitos | Aumento de Dímero D* | |
| Diarrea | | |

PCR (Proteína C Reactiva), DHL (Deshidrogenasa Láctica), IL-6 (Interleucina 6)

**La combinación de elevación de dímero D e IL-6 simultáneamente es un indicador de pobre pronóstico.*

(TOMADO DE: Marina N. Boushra MD, et al; COVID-19 in pregnancy and puerperium: A review for emergency physicians, American Journal of Emergency Medicine 40 (2021) 193-198) (14)

4. Curso Clínico y Evolución de la paciente embarazada con COVID-19

En lo que respecta a la paciente gestante, la Sociedad de Medicina Materno Fetal (SMFM por sus siglas en inglés), ha establecido una escala de clasificación de severidad similar a la de la población general, incluyendo 5 categorías: Asintomática, leve, moderado, severo y crítico. (15)

5. Afección sistémica en la paciente gestante con COVID-19

5.1. Patología Pulmonar

En las pacientes gestantes con síntomas significativos, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG, por sus siglas en inglés), recomienda una estratificación por medio de examen físico, laboratorios, gases arteriales y estudios de imagen según sea necesario; sin embargo, para ello es importante tomar en cuenta las variables propias de la paciente embarazada en lo que a estos estudios de gabinete respecta. (16)

5.1.1. Gases Arteriales y Saturación de Oxígeno

Sabemos que la fisiología propia del embarazo conlleva cambios propios a nivel respiratorio, con aumento del volumen/minuto de ventilación, a partir de un incremento en el volumen tidal; mientras que la frecuencia respiratoria de la paciente se mantiene sin cambios. (16)

Esta hiperventilación relativa, genera en la paciente embarazada, una disminución del pCO₂ (Presión de Dióxido de Carbono) arterial, seguida de una caída también del HCO₃ (bicarbonato sérico) de forma compensatoria. Hay además un aumento de la pO₂ (presión de oxígeno arterial). Dicha alcalosis respiratoria compensada define el estado ácido base normal de la paciente embarazada, y es de suma importancia conocerla, al momento de evaluar una paciente con COVID-19. (14,16)

En la paciente gestante con COVID-19, las indicaciones para iniciar un aporte de oxígeno suplementario va a requerir una vigilancia conjunta del estado materno-fetal. La Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés) recomienda en la paciente embarazada, una meta de oxigenación mayor a la de la población general, con el fin de mantener el bienestar fetal. Siendo que, a diferencia del adulto general donde buscamos metas de SaO₂ (saturación arterial de oxígeno), entre 90-92%, en la paciente gestante

debemos buscar metas entre 92-95%. Y pese a que la hipercapnia permisiva en una falla respiratoria aguda, puede dar algo de protección pulmonar a un paciente no gestante, en la madre, esto puede llevar a acidosis respiratoria fetal; de ahí que no sea una opción viable para la paciente embarazada. (16,17)

5.1.2. Hallazgos Radiológicos

Las imágenes de tórax en el contexto de COVID-19 en la población general, usualmente demuestran infiltrados bilaterales multifocales heterogéneos y opacidades en vidrio deslustrado. (18)

La recomendación según el Colegio Americano de Radiología (ACR, por sus siglas en inglés), es la de no realizar radiografía de tórax para diagnóstico de COVID-19, sino más bien tomografía axial computarizada (TAC), de tórax, esto debido a la importancia de poder objetivar los hallazgos y hacer un diagnóstico diferencial adecuado, donde es importante descartar neumonía bacteriana y tromboembolismo pulmonar dentro de las principales entidades diferenciales o asociadas a la COVID-19. (14,19)

5.2. Manifestaciones Inmunológicas y Hematológicas

Debemos recordar inicialmente que la fisiopatología de COVID-19, conlleva un estado proinflamatorio y protrombótico y es importante para el paciente infectado, poder descartar riesgos de severidad y enfermedad crítica. Sin embargo, en la paciente gestante, algunos de estos marcadores van a tener un valor limitado, ya que de base, fisiológicamente van a estar elevados por la gestación. (20)

5.2.1. Respuesta Inmunológica

En los pacientes con COVID-19, usualmente hay leucocitos normales, con linfopenia, mientras que en la paciente gestante, fisiológicamente hay leucocitosis leve con neutrofilia. Lo que se ha visto en la gestante con COVID-19 es que esa neutrofilia se vuelve a linfopenia al igual que la población general, y es un marcador certero de progresión de la enfermedad en este grupo poblacional. (16,21)

Además de la linfopenia, hay otros marcadores que se han citado en diversos estudios y literatura de COVID-19, como marcadores infecciosos, como lo son: la proteína C reactiva (PCR), velocidad de eritrosedimentación (VES), deshidrogenasa láctica (DHL) y ferritina. En la paciente gestante por su parte, son marcadores que en el proceso del embarazo normal tienden a elevarse y de ahí no ser específicos en el contexto de COVID-19. (9,22)

5.2.2. Coagulación y riesgo de trombosis

En el embarazo, hay un riesgo de hipercoagulabilidad propio de la gestación, que aumenta significativamente en las pacientes que además adquieren infección por COVID-19, que sabemos que produce un estado procoagulante, al activar vías de coagulación en su cascada inflamatoria y genera riesgo de trombosis, tanto arterial, como venosa. Es por eso que se recomienda en éstas pacientes el uso de trombopprofilaxis en el embarazo y posparto, durante la enfermedad activa por COVID-19. (23,24)

5.3. Manifestaciones Cardiovasculares

El embarazo conlleva un aumento de las demandas metabólicas para poder satisfacer los requerimientos de la madre y del feto, siendo que lleva consigo aumento del gasto cardíaco, expansión del volumen plasmático y caída de las resistencias vasculares. (15)

En la población general con COVID-19, las principales complicaciones cardiovasculares son: injuria miocárdica directa o miocarditis, miocardiopatías, infarto agudo de miocardio y

disritmias. Así mismo, se han reportado casos de pacientes gestantes con COVID-19, complicadas con miocardiopatías. Y por otra parte, múltiples estudios en pacientes no gestantes, han evidenciado el riesgo que conlleva para aquellos pacientes que de base ya tienen patología cardiovascular dentro de sus comorbilidades; y el potencial que esto les confiere de complicaciones cardiovasculares con la infección por COVID-19. En la embarazada el principal factor de riesgo que se ha visto es el sobrepeso y la obesidad, así como el síndrome metabólico, que las pone en peligro de complicaciones y hace que requieran un mayor monitoreo y vigilancia. (25,26)

5.4. Manifestaciones hepáticas

En población no gestante, se ha documentado un compromiso importante hepático ante la infección por COVID-19, de predominio hepatocelular con aumentos de hasta un 53% en aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT), y de hecho, un tercio de los pacientes hospitalizados por COVID-19 -no críticos (sin requerir ingreso a UCI)- tenían afección hepática.(16,27)

En la población gestante, la Asociación Americana de Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD, por sus siglas en inglés), destaca la importancia de la vigilancia estricta de estos hallazgos en las pacientes embarazadas, por el riesgo de traslape con patologías obstétricas como el síndrome de HELLP (“Hemolysis, Elevated Liver, Low Platelets”) y la preeclampsia. (8)

5.5. Manifestaciones Neurológicas

Se han documentado complicaciones a nivel de sistema nervioso central, periférico y musculoesquelético, desde mareos, cefalea, convulsiones, ataxia y eventos cerebrovasculares, así como meningitis y encefalitis. (28)

Es de importancia, la vigilancia por cefalea y convulsiones principalmente, en vías de descartar diferencial o patología asociada de tipo preeclampsia y eclampsia, así como enfermedad cerebrovascular en la población obstétrica. (16,29)

5.6. Manifestaciones Renales

Es frecuente la falla renal aguda en los pacientes con COVID-19, habiéndose planteado posibles desencadenantes como que sea derivada del shock o falla multiorgánica, hasta que sea un efecto citotóxico propio del virus. (28,30)

En la embarazada debemos recordar que con la progresión del embarazo, caen las presiones intersticial y oncótica, aunado a un aumento de la presión capilar hidrostática y la antes mencionada baja de resistencias vasculares; cosa que debe ser tomada en cuenta particularmente al momento de la reanimación de la embarazada con COVID-19 en shock, con el fin de evitar extravasación de fluidos al espacio intersticial, empeoramiento de falla renal e injuria pulmonar secundaria, así como edema agudo de pulmón; por lo que se recomienda una evaluación seriada del estado de volemia de la paciente; además de evitar los nefrotóxicos y tener una vigilancia estricta de los trastornos hidroelectrolíticos. Por otra parte, es de recordar, que las patologías propias del embarazo también pueden cursar con lesión renal aguda, por ende debemos descartar su presencia. (15,16)

6. Particularidades de Presentación en la Paciente Gestante

Es interesante, que el principal síntoma de presentación, documentado al inicio de la enfermedad en pacientes gestantes ha sido la fiebre, a diferencia de muchos adultos no gestantes en donde la enfermedad puede alcanzar un nivel de severidad franco sin presencia de fiebre. Desde los primeros estudios en Wuhan al sobrevenirse la pandemia por COVID-19, particularmente en la paciente gestante se determinaron tres síntomas más relevantes a su ingreso al centro hospitalario: fiebre, tos y diarrea. Siendo que además. Estas

pacientes tuvieron complicaciones periparto y transparto, incluidas: Parto pretérmino, líquido amniótico anormal, ruptura prematura de membranas, placenta previa, cordón umbilical anormal y distrés intrauterino. (31)

Según los estudios de impacto del COVID-19 en Wuhan, China, la paciente gestante usualmente se comportaba como enfermedad leve, sin embargo, aquellas pacientes que desarrollaban neumonía por COVID-19, tenían la misma tasa de hospitalizaciones en unidades de cuidado intensivo (UCI), que aquellas pacientes no gestantes; aunado a un aumento de los partos pretérminos y requerimiento de cesárea. (17)

Las pacientes con COVID-19 en el primer trimestre presentaron más abortos espontáneos que aquellas sin la infección. Mientras que para el segundo y tercer trimestre, las principales complicaciones encontradas fueron partos pretérminos, como antes mencionado, y que los niños fueran pequeños para edad gestacional. (17)

De hecho en estos estudios poblacionales hechos en Wuhan, ellos mencionan que el aumento de los partos pretérminos con la enfermedad por COVID-19 en las pacientes gestantes, tiende a estar asociado con el proceso inflamatorio, al igual que se ve en otros procesos similares y en casos de infecciones sistémicas, sin embargo, no pueden establecer una correlación en su totalidad, debido a aquellas pacientes que requirieron una terminación anticipada del embarazado por complicaciones materno-fetales.(17,32)

IMAGENOLOGÍA

1. Estudios de Imagen en Gestantes con COVID-19

Conocemos que el diagnóstico definitivo de la enfermedad por COVID-19, corresponde a la presencia de ácidos nucleicos del virus en muestras de hisopado, esputo y secreciones de aspirado de vía aérea; sin embargo, se ha visto en pacientes falsos negativos iniciales, en los cuales la guía al diagnóstico, aparte de la clínica, han sido los hallazgos radiológicos

típicos; con alta sensibilidad y especificidad para diagnóstico y/o confirmación de la enfermedad por COVID-19, siendo francamente más sensible y eficiente que la radiografía de tórax simple; se dice que alrededor de un 80% de los hallazgos imagenológicos de neumonía viral fueron confirmados con diagnóstico de PCr (reacción en cadena de polimerasa, por sus siglas en inglés), para el diagnóstico de COVID-19. (19,22,33)

2. Riesgos de radiación por imágenes en la paciente gestante

Es sabido, que siempre que se va a realizar un estudio de imagen a la paciente gestante, existe un temor de su riesgo y potenciales efectos teratogénicos hacia el feto por la exposición a radiación. Si bien es cierto, la dosis máxima acumulativa durante un embarazo (sin que haya riesgo teratogénico) es de 5 rads; y a la fecha, ningún estudio de imagen sobrepasa dicha dosis. Por ejemplo, con una radiografía de tórax en 2 proyecciones, la exposición es de 0.00007 rads; y con una tomografía de tórax de 10 cortes, es de <0.1 rad; siendo que, ambas deben considerarse y realizarse según sea necesario. (17)

PARTICULARIDADES OBSTÉTRICAS

1. Medicación en la paciente gestante con COVID-19

Si bien sabemos, se han realizado múltiples estudios con distintos medicamentos tratando de bloquear los efectos del virus; sin embargo, al final realmente lo principal que se ha visto es un manejo de soporte propiamente dicho, aunado al control de la parte inflamatoria y prevención y tratamiento de sobreinfecciones bacterianas. (19)

Se habló en su momento de la hidroxiclороquina como antiviral, que para la paciente gestante se sabe que cruza la barrera placentaria sin realmente producir mayor toxicidad fetal por sus bajas concentraciones; pese a que si se describe que a altas concentraciones puede producir toxicidad ocular en el feto. (17,19)

Respecto de los esteroides, estos se han utilizado ampliamente en complicaciones del embarazo como tan para propósito de maduración pulmonar fetal entre las 24 y 33+6 semanas de gestación, y según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG, por sus siglas en inglés), es de utilidad en orden de disminuir la morbilidad y mortalidad neonatal por parto pretérmino en las pacientes gestantes con COVID-19. (17,19)

El sulfato de magnesio por otra parte, sigue siendo de importancia en neuroprotección en eclampsia, y las recomendaciones que dictan para el caso particular de las pacientes con COVID-19, es su uso riesgo, beneficio, a fin de evitar depresión respiratoria en la madre. (17,34)

2. Parto de la paciente Gestante con COVID-19

Hay muchos estudios que no han logrado evidenciar presencia de COVID-19 en sangre de cordón umbilical, placenta o líquido amniótico, de tal modo que al momento, sin haber una correlación clara de transmisión vertical, no se ha establecido indicación de cesárea para casos de pacientes gestantes a quienes sobrevenga el parto, con la infección por COVID-19 activa. (34,35)

Las recomendaciones para el parto, van más dirigidas hacia una individualización de cada caso particular para establecer un tiempo adecuado del parto según la severidad de la enfermedad aguda, comorbilidades de la madre y las indicaciones obstétricas propiamente dichas. (35)

Si bien es cierto, no hay una transmisión vertical identificada para indicación de cesárea en estas pacientes, se ha visto un aumento de las mismas en las pacientes con infección por COVID-19; siendo poco claro, si fueron por estado crítico materno, hipoxia fetal, u otras causas. (9)

3. Neonatos de madres con COVID-19

Hay múltiples estudios que han buscado la infección aguda por COVID-19 en neonatos, en busca de establecer posibilidad de transmisión vertical; y pese a que sí se han documentado neonatos con hisopado positivo por COVID-19, la tasa de infección ha sido muy baja. Hay estudios pequeños y otros un poco más grandes en cuando a cantidad poblacional, que en general, lo que alcanzan de niños positivos es 5-6%; que realmente es bajo, y de ellos la mayoría sin enfermedad respiratoria u otra enfermedad clínica reportada. (32,35)

Así mismo, se vio que la mayoría de prematuros, eran de madres con enfermedad por COVID-19, severa o crítica. (35)

4. Lactancia

No se ha evidenciado que el virus sea excretado por leche materna, sin embargo, los contagios sobrevienen al contacto cercano durante la lactancia, por vía respiratoria. Con lo cual se recomienda que la madre utilice mascarilla y tenga una adecuada higiene al contacto con el niño, a fin de evitar transmisión. (17,36)

VACUNACIÓN

1. Vacunación para COVID-19 en la paciente gestante

En Estados Unidos para el año 2021, según las estadísticas del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), cerca de un 40% de las gestantes entre los 18 y 48 años de edad, contaban con un esquema de vacunación completo contra COVID-19. (37)

Los estudios han demostrado que en la paciente gestante, al igual que en el resto de la población no gestante, la vacuna induce un estado de inmunogenicidad contra la infección por COVID-19; y particularmente en el caso del embarazo, se ha visto que algo de la inmunoglobulina de la vacuna es transferido al feto a través de la placenta y de la lactancia transmitiéndole de este modo inmunidad humoral y protegiéndolo también contra la infección. (37)

Así mismo los estudios no han evidenciado complicaciones significativas ni efectos adversos de riesgo, al aplicarse la vacuna a la paciente embarazada; sino más bien, se ha establecido el alto beneficio de la misma, tanto para la paciente gestante, como en lactancia; además de las pacientes que están planeando un embarazo. (37)

De tal modo, que en términos de COVID-19, la Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés), sugiere y recomienda la vacunación en las pacientes gestantes. Indicación aplicable a nuestro país, reiterando la importancia de la inmunización de la población gestante; sin contraindicación para que éste grupo poblacional (20,37)

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La enfermedad por COVID-19 a nivel mundial ha representado a la fecha una de las pandemias más graves vividas por la humanidad, y ha dictado un reto enorme para el sector salud a nivel internacional; con alta tasa de morbilidad, complicaciones, secuelas a corto y mediano plazo, así como una alta tasa de mortalidad en general.

Médicos e investigadores alrededor del mundo se han dado a la tarea de investigar y estudiar esta enfermedad emergente con alto potencial de severidad, con el fin de mejorar el conocimiento de esta entidad y de expandir y compartir, la investigación de una

manera asertiva y pronta, con el fin de establecer asociaciones de riesgo y parámetros para una adecuada estratificación e intervención oportuna.

Aunado a esto se han estudiado múltiples intervenciones terapéuticas, tanto farmacológicas y no farmacológicas con el fin de brindar el mayor soporte y manejo a estos pacientes.

Se destaca en todo esto, el caso de las poblaciones especiales que requieren investigaciones y estudio más dirigidos y específicos, como lo son los grupos etarios extremos (neonatos, niños y adultos mayores), incluidas además las pacientes gestantes, que se ven más vulnerables a complicaciones, particularmente si tienen factores de riesgo para severidad.

Pese a que ya hay publicados a la fecha múltiples estudios de todo tipo respecto al COVID-19, en sus diferentes espectros de severidad, la mayoría son dirigidos a la población adulta de edad media, y la cantidad de estudios dirigidos a las poblaciones generales es significativamente menor; sin embargo, con los estudios con que se cuenta al momento, que incluyen a la población gestante, se han identificado significativas asociaciones del perfil epidemiológico de las mismas, con la tasa de complicaciones tanto maternas como fetales.

Ésta revisión sistemática pretende recopilar valiosa información bibliográfica, que permita un mayor conocimiento y detección de los factores de riesgo que le conlleven a las pacientes gestantes, mayor riesgo de infección por COVID-19, presentaciones de severidad, complicaciones materno-fetales, secuelas y mortalidad.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

El desarrollo de esta investigación podría permitir optimizar la captación de pacientes en riesgo, en el servicio de emergencias, así como, la creación de protocolos unificados de manejo clínico estandarizado, que pueda disminuir la tasa de morbimortalidad maternofoetal en nuestro medio.

MATERIALES Y METODOLOGÍA

RESUMEN DE LA METODOLOGÍA

La presente revisión sistemática fue realizada durante el período de agosto 2022. Se inició con el planteamiento de una interrogante estructurada con la delimitación de la pregunta PICO; siendo que, es de interés en esta investigación buscar la literatura más certera que oriente a establecer la relación posible entre los factores de riesgo de la mujer gestante, con la severidad de presentación de la misma ante la enfermedad aguda por COVID-19.

PLANTEAMIENTO DE LA PREGUNTA ESTRUCTURADA

Como primer paso, una vez teniendo los antecedentes y los referentes teóricos iniciales, se proceden a plantear la pregunta generadora de la investigación a través del sistema **PICO**, en este caso:

¿Cuál es la asociación entre los factores de riesgo y la severidad de presentación de la enfermedad aguda por COVID-19 en pacientes gestantes?

P: Pacientes gestantes (en cualquier trimestre) con diagnóstico de enfermedad aguda por COVID-19 (en sus diferentes espectros de severidad), tanto en los departamentos de emergencias, unidades de corta estancia y hospitalización.

I: Requerimiento de intervenciones terapéuticas y de soporte avanzado en Unidades de Cuidado Intensivo.

C: Comparación entre la severidad de presentación en pacientes con factores de riesgo (antecedentes patológicos personales y antecedentes ginecoobstétricos), y pacientes sin factores de riesgo.

O: Evolución de las pacientes, complicaciones y mortalidad.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

En el período propuesto para el desarrollo del trabajo, siguiendo los pasos planteados por una revisión sistemática se realizó la exploración activa en diversos buscadores académicos. Utilizando además como base el diagrama PRISMA para organización de la búsqueda, el cual puede verse en anexos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN/ INCLUSIÓN

Las combinaciones de las siguientes palabras claves fueron utilizadas en la búsqueda de la información para investigar:

- COVID-19
- COVID
- SARS-CoV-2
- Pregnancy
- Risk factors

- Severity
- Outcome
- Mortality

Filtradas además por tiempo en el período de:

- 2019-2022

Siendo incluidos finalmente los estudios tipo:

- Estudios clínicos
- Artículos de Investigación
- Meta análisis
- Estudios Aleatorizados Controlados
- Series de casos

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron del estudio, aquellos artículos enfocados en:

- Pruebas terapéuticas
- Efectos de medicamentos
- Reporte de caso aislado
- Trastornos psiquiátricos
- Manejo quirúrgico
- Atención primaria y prevención
- Transmisión vertical
- Estudios de inmunología y genética
- Manejo del intraparto
- Enfoque al neonato propiamente dicho
- Artículos que no tuvieran acceso al texto completo

REVISIÓN PRELIMINAR

Para la búsqueda preliminar de datos, se documenta que sí hay artículos de calidad adecuada y cantidad suficiente para poder llevar a cabo este estudio.

TABLA 3. REVISIÓN PRELIMINAR DE BASES DE DATOS

| BASE DE DATOS | FILTRO APLICADO | TOTAL OBTENIDOS | TOTAL FILTRADOS (POR CRITERIOS DE EXCLUSIÓN) |
|----------------------------|--|------------------------|---|
| PUBMED | (COVID) AND (PREGNANCY) AND (2019-2022) AND/OR (RISK), OR (OUTCOME), OR (SEVERITY) AND (FREE FULL TEXT) AND (META-ANALYSIS), OR (CLINICAL TRIAL), OR (RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL) | 28 | 8 artículos |
| EMBASE | (COVID) AND (PREGNANCY) AND (2019-2022) AND (JOURNALS) AND (MEDICINE) AND (OPEN ACCESS) | 440 | 10 artículos |
| COCHRANE | (COVID) AND (PREGNANCY) AND (2019-2022) AND/OR (RISK), OR (OUTCOME), OR (SEVERITY) AND (FREE FULL TEXT) | 437 | 7 artículos |
| GOOGLE SCHOLAR / ACADÉMICO | (COVID) AND (PREGNANCY) AND (2019-2022) AND/OR (RISK), OR (OUTCOME), OR (SEVERITY) AND (FREE FULL TEXT) | 89,900 | (se realiza revisión y filtro de las primeras 10 páginas de resultados) para un total de 15 artículos |
| CLINICAL TRIALS. GOV | (COVID) AND (PREGNANCY) AND (2019-2022) AND/OR (RISK), OR (OUTCOME), OR (SEVERITY) AND (CLINICAL TRIALS) AND (FEMALE) | 6 | (NINGUNO DE LOS ARTÍCULOS HABÍA SIDO FINALIZADO) TOTAL: 0 |
| POPLINE | COVID) AND (PREGNANCY) AND (2019-2022) AND/OR (RISK), OR (OUTCOME), OR (SEVERITY) | 0 | 0 |

EXTRACCIÓN DE DATOS

De las bases de datos evaluadas preliminarmente, se obtuvieron un total de: 91,311 artículos. De los cuales al hacer una valoración manual de cada base, se definen PUBMED, EMBASE, Cochrane y Google Scholar como las más útiles para ésta revisión sistemática en cuanto a cantidad y calidad de los estudios con que cuentan, por lo que se escogen para uso de las mismas en la revisión definitiva.

De los artículos recolectados en las bases de datos mencionadas, se obtiene un filtrado (en base a los criterios de inclusión y exclusión antes expuestos), para un total de 40 artículos, de los cuales, 20 se encontraron repetidos en la revisión manual, por lo que queda un total de 20 artículos viables para el estudio en cuestión. (Se puede ver la tabla de con lista de artículos filtrados en anexos).

Según la evidencia y ordenados sistemáticamente de acuerdo con tipo de estudio, método y los hallazgos importantes se construyó un modelo de síntesis de la información con lo más relevante de cada uno de los 20 estudios analizados, a forma de cuadros, que pueden verse en los anexos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como parte del abordaje para esta revisión se han recopilado artículos que brinden datos respecto a factores de riesgo, severidad, complicaciones y mortalidad en las pacientes gestantes con COVID-19, al ser un grupo poblacional de riesgo y mayor susceptibilidad a efectos adversos y complicaciones de ésta emergente infección.

Parte de los estudios incluidos en esta revisión se enfocan en la detección de principales manifestaciones clínicas asociadas a severidad en las pacientes gestantes. Tal es

el caso del estudio realizado por John Allotey et al, en donde se incluyeron un total de 77 estudios tomados de distintas bases de datos en un periodo de diciembre a junio 2020. (38)

Allotey indica que las principales manifestaciones clínicas de las pacientes fueron: fiebre 40% y tos 39%, contrario a las no embarazadas que reportaban menos síntomas de fiebre (OR 0,43 e IC del 95%; 0,25 a 1,25). (38)

Además, comparadas con mujeres no gestantes en edad fértil, las embarazadas tuvieron más ingresos a unidades de cuidado intensivo y necesidad de ventilación mecánica invasiva. Siendo que, del total de 11580 pacientes gestantes, 73 fallecieron con COVID-19 confirmado, por complicaciones asociadas. (38)

En dicho estudio identificaron: la obesidad (OR 2,38 e IC 1,67 a 3,39), hipertensión (OR 2,9 e IC 1,14 a 3,48), diabetes (OR 2,51 e IC 1,31 a 4,8), y edad avanzada (OR 1,78 e IC 1,25 a 2,55), como principales factores de riesgo para COVID severo en las pacientes gestantes. (38)

Hay otro estudio en donde también se hace una evaluación del riesgo de complicaciones clínicas en las pacientes gestantes, realizado por Giampiero Capobianco, et al., y publicado en julio de 2020.

Capobianco incluye 13 estudios de tipo observacional; los cuales identificaron como principales síntomas en las pacientes gestantes: tos y fiebre con un IC del 95%, y una incidencia de 76% y 38% respectivamente, anotándose además que del total de pacientes, 45% tuvieron complicaciones (IC 95%) y 88% requirieron de cesárea (IC 95%) (39).

Por otra parte, menos del 20% (IC 95%) se ingresaron a unidades de cuidado intensivo. Y de los neonatos: 23% (IC 95%) fueron pretérminos (aspecto reincidente a lo largo de los artículos evaluados para esta revisión sistemática). (39)

Sin embargo, como es de esperarse, no todos los estudios tuvieron homogeneidad en sus resultados. Hay un cohorte observacional cuyo propósito era el de evaluar la evolución y efectos adversos del COVID-19 en el embarazo; éste fue realizado por Emily H. Adhikari, et al., y publicado en noviembre de 2020, para el cual se incluyeron 3374 mujeres embarazadas, de las cuales 252 dieron positivas por COVID-19 y 3122 negativas. (40)

En este estudio, Adhikari no obtuvo diferencias en la evolución general de ambos grupos de pacientes. El 95% de las participantes fueron asintomáticas y sólo 3% desarrollaron datos de severidad y enfermedad crítica. Además, sólo 6% de ellas requirieron hospitalización. (40)

Otro aspecto de vital importancia para ésta revisión, es lo que respecta a la asociación entre los factores de riesgo de la paciente gestante y la severidad de presentación de la infección por COVID-19, así como sus complicaciones.

El estudio multicéntrico descriptivo, de marzo 2021, realizado por el equipo de Romeo R. Galang, et al; con objetivo de determinar los factores de riesgo para enfermedad severa en embarazadas con COVID-19; incluyó 7950 pacientes COVID-19 de rango moderado a severo. (41)

Galang documenta que la severidad se vio asociada a los siguientes factores de riesgo: obesidad previa al embarazo (RR 1,36 e IC 1,23 a 1,51), enfermedad pulmonar crónica (RR 1,37 e IC 1,18 a 1,59), hipertensión arterial crónica (RR 1,45 e IC 1,20 a 1,76) y diabetes pregestacional (RR 1,66 e IC 1,35 a 2,06). (41)

Siendo que además, la severidad de presentación incrementa entre más factores de riesgo tenga la paciente.(41)

Igualmente hay otro estudio, de enero 2021, realizado por Parisa Samadi, et al, de tipo transversal descriptivo en donde se incluyeron 206 pacientes con enfermedad leve a moderada, de las cuales: 17% desarrollaron enfermedad severa y 3,5% crítica, 12,8% requirieron ingreso a unidad de cuidado intensivo y 3,1% fallecieron. (42)

En este estudio los principales factores que se asociaron con severidad fueron la etnia, comorbilidades, edad materna y paridad de la paciente (P=0.05). (42)

En lo que respecta a estratificación de la infección, hay un estudio de cohorte observacional de abril de 2021, realizado por Torri, D. Metz, et al; en donde se enfocan justamente en describir la severidad de COVID en las pacientes gestantes y evaluar su asociación con la evolución maternofoetal. (43)

En dicho estudio, fueron incluidas 1219 pacientes de 33 hospitales, de las cuales: 47% fueron asintomáticas, 27% leves, 14% moderadas, 8% severas y 4% críticas. (43)

Metz documenta que las pacientes con enfermedad severa y crítica eran mayores, con índice de masa corporal elevado y comorbilidades de base; y sus principales complicaciones fueron: trastornos hipertensivos del embarazo (40.4%, RR 1,61 e IC 1,18 a 2,20) y parto pretérmino (41.8%, RR 3,53 e IC 2,42 a 5,14).(43)

Igualmente Manon Vouga et al, publica en noviembre 2021 un estudio de cohorte con casos y controles, en donde compara los factores de riesgo y evolución de pacientes gestantes con COVID severo contra COVID leve y moderado, incluyendo 926 pacientes positivas; de las cuales 10% tenían enfermedad severa. (44)

En éste estudio Vouga encuentra que los principales factores de riesgo para severidad fueron: patologías pulmonares [OR 3,9 (IC 95% 1,6 a 8,9)], hipertensión arterial [OR 3,5 (IC 95% 1,2 a 9,1)], diabetes mellitus [OR 2,6 (IC 95% 1,2 a 5,3)] y obesidad [OR 1,7 (IC 95% 1,1 a 2,9)]. Además las pacientes con COVID severo, tuvieron más requerimiento de cesárea (riesgo absoluto de 70,7%), así como incidencia de parto pretérmino (riesgo absoluto del 62,7%). (44)

En lo que respecta a complicaciones de la enfermedad por COVID-19 en este grupo de pacientes, hay igualmente varios estudios al respecto. Uno de ellos es la revisión sistemática y meta-análisis de mayo 2020, realizada por Daniele Di Mascio, et al; en donde se incluyen un total de 19 estudios, con 79 pacientes gestantes hospitalizadas, de las cuales 91% desarrollaron neumonía viral y en las cuales se evidenciaron las siguientes complicaciones: aborto espontáneo en un 64,7% (95% IC 37,9 a 87,3); parto pretérmino en un 24,3% (95% IC 12,5 a 38,6); ruptura prematura de membranas en un 20,7% (95% IC 37,9 a 87,3); preeclampsia en un 16,2% (95% IC 4,2 a 34,1); restricción del crecimiento intrauterino en 11,7% (95% IC 3,2 a 4,4) y muerte perinatal en un 11,1% (95% IC 84,8 a 19,6). (45)

En la búsqueda de complicaciones derivadas de COVID-19 en la paciente gestante, hay otros dos estudios relevantes, que se enfocan en complicaciones particulares.

Uno de ellos corresponde a una revisión sistemática y meta-análisis de Marcelo Borges Cavalcante, et al, de septiembre 2021, en donde se evalúa el riesgo de abortos espontáneos en las gestantes COVID positivas. En el cual incluyeron 17 series de casos y estudios observacionales, así como 10 meta-análisis. (46)

Cavalcante encuentra que el estimado de prevalencia de abortos espontáneos en las pacientes gestantes con COVID-19 fue de 15.3% (95% IC 10,94 a 20,59). Concluyendo en la

revisión, que al momento, la tasa de abortos espontáneos en la población gestante con COVID-19 es la misma que la de la población normal. (46)

El segundo artículo de importancia respecto a complicaciones, es una revisión sistemática y meta-análisis de mayo de 2021, realizado por Agustín Conde-Agudelo, et al, en donde se evalúa la relación entre la infección por COVID-19 y el riesgo de preeclampsia. (47)

Conde-Agudelo incluye 28 estudios para un total de 15,524 pacientes gestantes con COVID-19. De donde se logra documentar más incidencia de preeclampsia en las pacientes gestantes, versus no gestantes, para un 7% vs 4,8% [OR 1,62 (95% IC 1,45 a 1,82)]. Así como de eclampsia [OR 1,97 (95% IC 1,01 a 3,84)] y síndrome de HELLP [OR 2,10 (95% IC 1,48 a 2,97)]. (47)

Además en dicho estudio mencionan que, tanto en embarazadas con COVID-19 sintomáticas, como asintomáticas, aumentaron los índices de presentación de los trastornos hipertensivos del embarazo; sin embargo, predominando la severidad de éstos en aquellas pacientes sintomáticas [OR 2,11 (95% IC 1,59 a 2,81)] versus las asintomáticas [OR 1,59 (95% IC 1,21 a 2,10)]. (47)

Por lo que Conde-Agudelo et al, concluyen que la infección por COVID-19 se asocia con aumento de la incidencia de los trastornos hipertensivos del embarazo, particularmente de preeclampsia. (47)

Hay otro estudio de Shu Qin Wei et al, de marzo del 2021, en donde se evalúa el impacto de la enfermedad por COVID en las pacientes gestantes; particularmente, el riesgo para desarrollo de complicaciones; por medio de una revisión sistemática y meta-análisis que incluye 42 estudios, para un total de 438,548 pacientes gestantes. Y se documentó que a diferencia de las pacientes gestantes sin la infección; aquellas con COVID-19, estuvieron

asociadas con más riesgo de: preeclampsia [OR 1,33 (95% IC 1,03 a 1,73)], parto pretérmino [OR 2,11 (95% IC 1,14 a 3,90)]. (48)

Shu Qin Wei además, recalca que en las pacientes con COVID severo y crítico, hubo fuerte asociación con preeclampsia [OR 4,16 (95% IC 1,55 a 11,15)], partos pretérminos [OR 4,29 (95% IC 2,41 a 7,63)], diabetes gestacional [OR 1,99 (95% IC 1,09 a 3,64)] y bajo peso al nacer [OR 1,89 (95% IC 1,14 a 3,12)]. (48)

Hay otro estudio relevante de noviembre 2021, realizado por José Villar, et al, de tipo cohorte multinacional, a partir de 43 instituciones en 18 países, para un total de 706 pacientes COVID positivas, y 1424 COVID negativas. (49)

Villar encuentra que 48.6% de las pacientes eran obesas; y fueron más propensas a desarrollar trastornos hipertensivos del embarazo [RR 1,76 (95% IC 1,27 a 2,43)], infecciones severas [RR 3,38 (95% IC 1,63 a 7,01)], requerimiento de ingreso a unidades de cuidado intensivo [RR 5,04 (95% IC 3,13 a 8,10)], mortalidad materna [RR 22,3 (95% IC 2,88 a 172)], partos pretérminos [RR 1,97 (95% IC 1,56 a 2,51)], así como, morbimortalidad perinatal [RR 2,14 (95% IC 1,66 a 2,75)] y neonatal [RR 2,66 (95% IC 1,69 a 4,18)]. (49)

Hay dos estudios relevantes, enfocados en casos de COVID severo en las pacientes gestantes. En donde se han buscado las principales complicaciones y evaluado la evolución de las pacientes.

El primero de ellos, es un estudio de tipo cohorte prospectivo multicéntrico realizado por Valeria M. Savasi et al, publicado en agosto de 2020, en donde se incluyeron 77 pacientes de las cuales: 14 presentaban enfermedad severa; 2/3 de las pacientes se encontraban en el tercer trimestre de gestación y 84% eran sintomáticas.(50)

Savasi obtuvo que: 16% de las pacientes requirieron cesárea por fallo ventilatorio materno, 8% se ingresaron a unidades de cuidado intensivo, 1 paciente fue sometida a terapia con ECMO, no se documentaron muertes maternas, 12% de los partos fueron pretérminos y 100% de las pacientes eran obesas. (50)

Finalmente Savasi et al, concluyen que: índice de masa corporal alto fue asociado con mayor severidad de la enfermedad, así como frecuencia respiratoria y cardíaca anormales al ingreso hospitalario. (50)

El segundo estudio corresponde a un cohorte retrospectivo de septiembre 2020, realizado por Jean Y. Ko et al, en donde examinan la asociación entre COVID-19 con la severidad, evolución y complicaciones maternas. En este caso, se incluyeron datos de 703 hospitales, para un total de 489,471 pacientes de las cuales, 6550 dieron COVID-19 positivas. (51)

Jean Y. Ko et al, describe que las pacientes del estudio, positivas por COVID-19 tuvieron más incidencia de: distrés respiratorio (RR 34,4), muerte (RR 17,0), sepsis (RR 13,6), ventilación mecánica (RR 12,7), estado de choque (RR 5,1), admisión a unidades de cuidado intensivo (RR 3,6), falla renal aguda (RR 3,5), enfermedad tromboembólica (RR 2,7), eventos cardíacos adversos (RR 2,2) y parto pretérmino (RR 1,2). (51)

Por su parte Ioannis Bellos et al, realizan un meta-análisis en donde pretenden determinar la evolución materna y fetal en los embarazos con COVID-19, así como identificar factores de riesgo asociados con transmisión vertical de la infección. Para ello, incluyen un total de 16 estudios observacionales y 44 reportes de casos. (52)

Dicho estudio, publica en junio de 2020, con obtención de los siguientes datos: 11% de pacientes desarrollaron enfermedad severa (95% IC 4 a 10%), se reportaron 2 muertes

maternas y 2 muertes neonatales. Además, 29.7% de los partos fueron pretérminos (95% IC 11 a 21%). Por otra parte, la transmisión vertical se sospechó en 4 casos.(52)

Bellos et al, concluyen que el curso de la enfermedad en pacientes gestantes y neonatos es típicamente leve, con baja mortalidad. (52)

Finalmente y no menos importante, hay dos estudios significativos, que enfocan su búsqueda a lo que respecta a mortalidad materna.

Marco La Verde, et al, en febrero 2020, publica una revisión sistemática y meta-análisis en donde evalúa las características de las pacientes gestantes que hayan fallecido con infección por COVID-19, para lo cual se incluyeron un total de 13 estudios con 154 pacientes fallecidas. (53)

En este estudio, La Verde et al, documenta que la obesidad aumenta al doble el riesgo de mortalidad [RR 2,48 (95% IC 1,41 a 4,36)], al igual que tener al menos una comorbilidad severa [RR 2,26 (95% IC 1,77 a 2,89)]. (53)

Además La Verde determina que la necesidad de ingreso a Unidades de cuidado intensivo multiplicó la mortalidad cinco veces, independientemente soporte ventilatorio requerido [RR 5,09 (95% IC 2,00 a 12,98)]. (53)

En octubre de 2020 también se publica una revisión sistemática y meta-análisis en base a guías PRISMA y MOOSE, por Francesca di Toro, et al, en donde se valora el impacto de la enfermedad por COVID-19 en la evolución materna y neonatal. Para el cual, se incluyeron un total de 24 artículos para un total de 1100 embarazos. En este estudio se obtuvo: una prevalencia de neumonía viral del 89% (95% IC 70 a 100), requerimiento de ingreso a unidades de cuidado intensivo en un 8% (95% IC 1 a 20), así como una prevalencia de cesáreas del 85% (95% IC 72 a 94). Además de 5 muertes maternas y 3 neonatales. (54)

De tal modo que pese a que pueden haber condiciones críticas y muertes, el comportamiento general de la enfermedad es hacia un curso no severo en estas pacientes, y la infección cómo tal no genera repercusión clara en el embarazo.

CONCLUSIONES

La pandemia por COVID-19 ha venido a generar un cambio importante en los servicios de salud, y sus estragos, severidad y morbimortalidad a nivel mundial ha sido devastador, particularmente en lo referente a pacientes de alto riesgo y poblaciones especiales.

Los diferentes artículos y estudios evaluados y analizados para esta revisión sistemática, nos dan una visión amplia de los hallazgos particulares de las pacientes gestantes que adquieren la infección por COVID-19, no sólo lo referente a la clínica o presentación inicial de las mismas, sino también la evolución en la temporalidad de la infección, riesgo para severidad y complicaciones, principales efectos deletéreos documentados a nivel materno y fetal, así como la tasa de mortalidad.

Pese a que un porcentaje significativo de ésta población a través de los estudios, se ha categorizado en el grupo de pacientes asintomáticas y de bajo riesgo; hay otra parte de la población de pacientes gestantes que sí se ha visto propensa a desarrollar datos de severidad y estado crítico, así como requerir ingreso a unidades de cuidado intensivo, distintos soportes ventilatorios, inclusive se han reportado casos de uso de ECMO en estas pacientes, así como distintas complicaciones maternofetales y mortalidad.

Es de suma importancia la detección de factores de riesgo que se asocian a severidad en la población gestante, ya que es lo que principalmente dicta lo esperable en evolución de las mismas. A lo largo de estos estudios se concluyen como los principales factores de

riesgo, los siguientes: la obesidad, hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus pregestacional, enfermedades pulmonares crónicas y edad mayor de 25 años.

Esto para el personal de salud debe ser una alerta para prevenir la infección en estas pacientes por medio de educación y vacunación adecuada; así como para vigilancia del comportamiento de la enfermedad en caso de adquirir la misma, con una estratificación y seguimiento adecuados.

Pese a que se requieren más estudios para reforzar la asociación de la infección por COVID-19 con complicaciones en estas pacientes, ha sido de remarcar el aumento de los trastornos hipertensivos del embarazo y los partos pretérminos, en las pacientes con la enfermedad a lo largo de los artículos evaluados. Por otra parte, no hay una relación clara al momento entre el COVID-19 y los trastornos placentarios, abortos y óbitos, y es algo que deberá continuar en estudio.

Y finalmente en lo referente a mortalidad, al igual que la población general, las principales causas de muerte han sido complicaciones de paciente crítico. Siendo escasamente reportadas las muertes maternas por causas propias de labor de parto.

En lo que respecta a los neonatos, al haber más frecuencia de partos pretérminos, por ende ha aumentado los requerimientos de cuidado intensivo neonatal por los mismos; y la mortalidad fetal o neonatal ha ido ligada con el estado crítico y complicaciones maternas. Por su parte, la transmisión vertical de COVID-19, sigue en estudio, pese a que ya se han encontrado neonatos positivos, no hay una asociación clara de transmisión definitiva por este medio y sigue siendo evaluada.

En nuestro medio, la principal recomendación que se obtiene a partir de esta revisión sistemática para el abordaje agudo de estas pacientes, es la de una estratificación adecuada, entrevista y búsqueda de factores de riesgo para severidad, así como

presentaciones que confieran mayor peligro a la madre de desarrollar complicaciones, hospitalización y manejo temprano en caso requerido; así como adecuada educación y signos de alarma a las pacientes de manejo ambulatorio.

Por parte de esta revisión se desea implementar un protocolo de manejo de la paciente gestante con COVID-19 abordada en los servicios de emergencias de nuestro país, por lo que de forma complementaria, se crea el mismo con las recomendaciones pertinentes de manejo para esta población especial.

ANEXOS

ANEXO 1. DIAGRAMA DE FLUJO

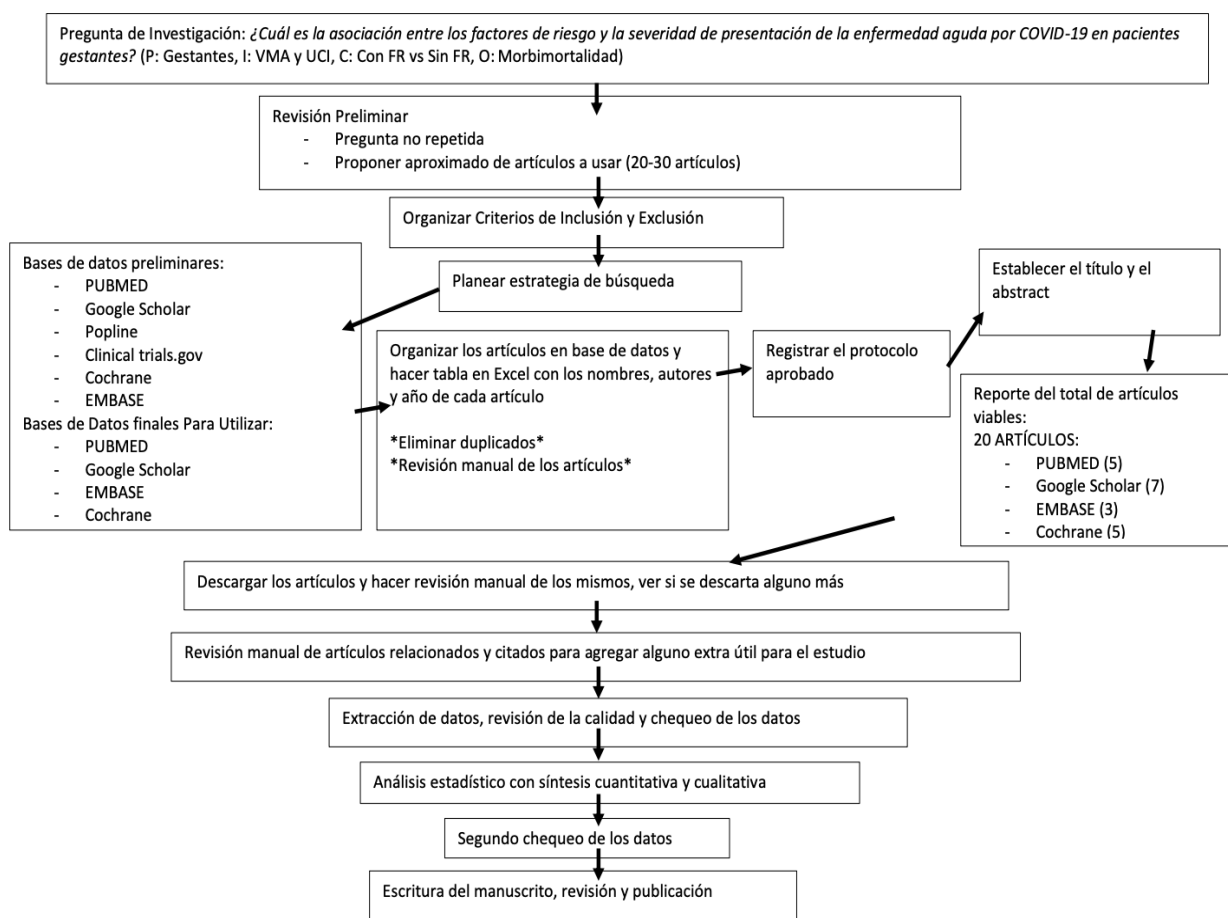


FIGURA 1. Diagrama de flujo detallado de la guía para la revisión sistemática

ANEXO 2. DIAGRAMA PRISMA

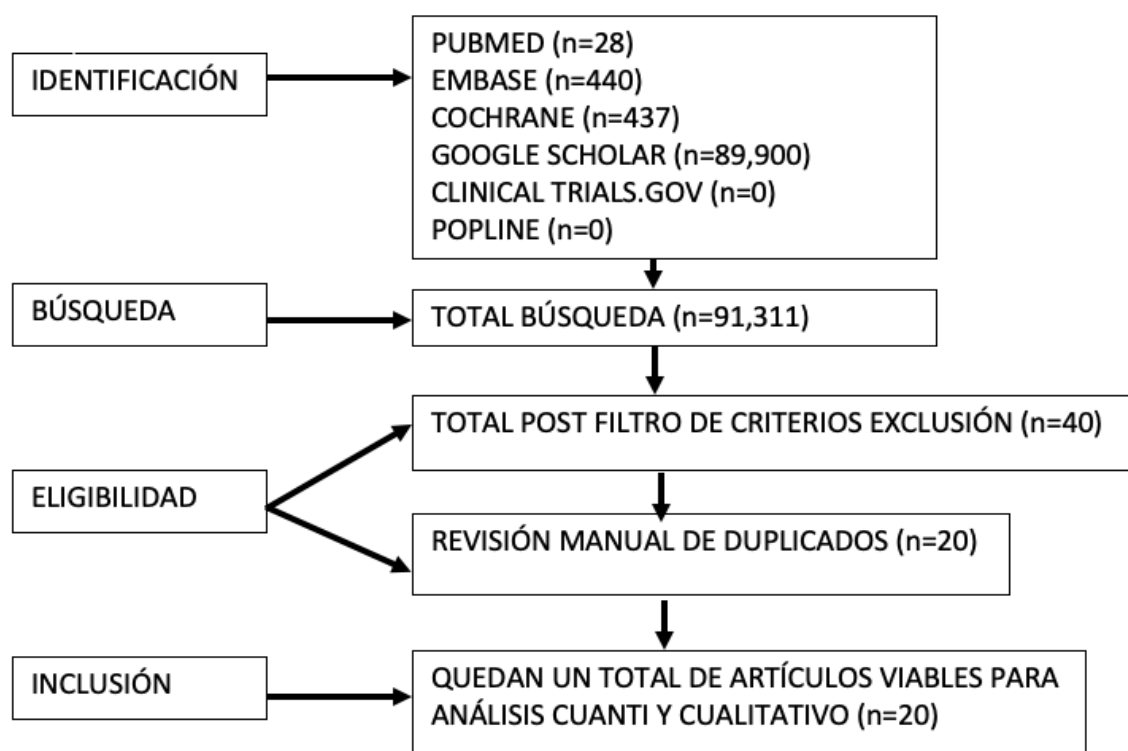


FIGURA 2. Diagrama PRISMA de búsqueda y selección.

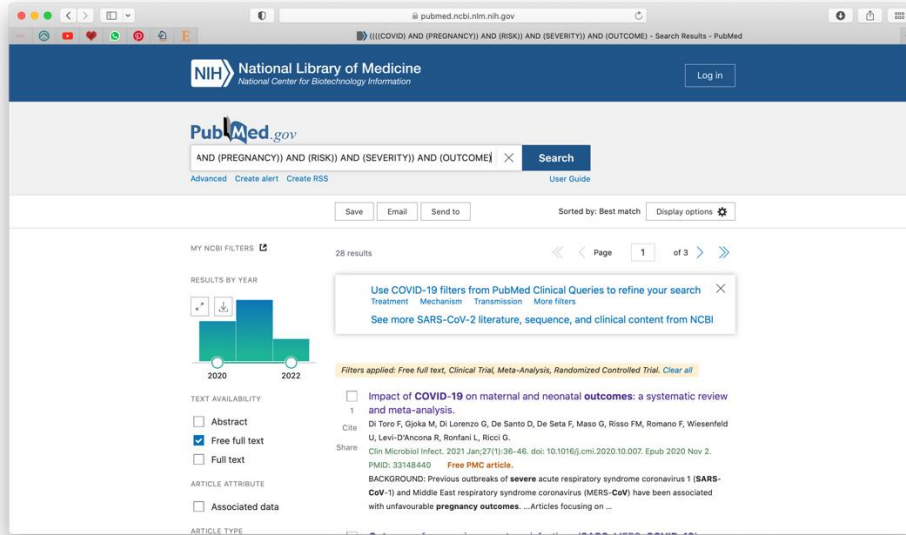
ANEXO 3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

TABLA 4. CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA BÚSQUEDA DE ESTUDIOS APLICABLES A LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

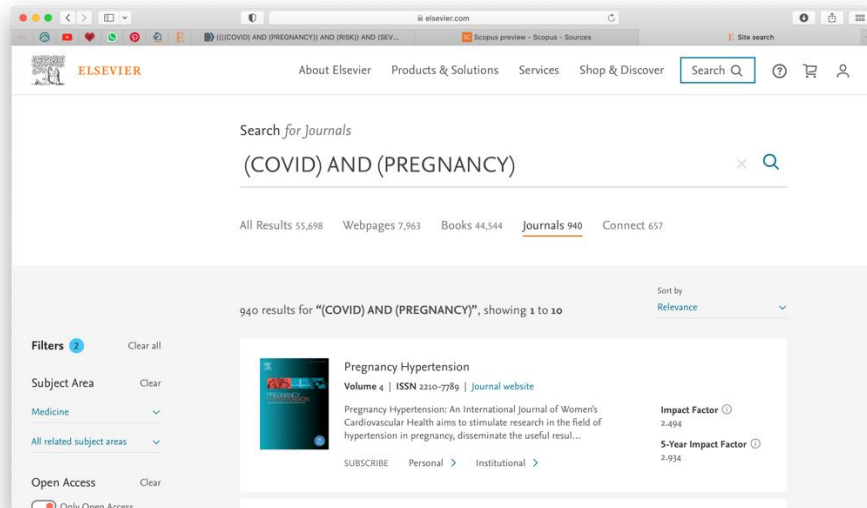
| CRITERIOS DE INCLUSIÓN | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN |
|--|---|
| <p>Las combinaciones de las siguientes palabras claves fueron utilizadas en la búsqueda de la información para investigar:</p> <ul style="list-style-type: none">○ COVID-19○ COVID○ Pregnancy○ Risk○ Severity○ Outcome <p>Filtradas además por tiempo en el período de:</p> <ul style="list-style-type: none">○ 2019-2022 <p>Siendo incluidos finalmente los estudios tipo:</p> <ul style="list-style-type: none">○ Estudios clínicos○ Artículos de Investigación○ Meta análisis○ Estudios Aleatorizados Controlados | <p>Se excluyeron del estudio, aquellos artículos enfocados en:</p> <ul style="list-style-type: none">○ Pruebas terapéuticas○ Efectos de medicamentos○ Reporte de caso aislado○ Trastornos psiquiátricos○ Manejo quirúrgico○ Atención primaria y prevención○ Transmisión vertical○ Estudios de inmunología y genética○ Manejo del intraparto○ Enfoque al neonato propiamente dicho○ Artículos que no tuvieran acceso al texto completo |

ANEXO 4. BASES DE DATOS REVISADAS

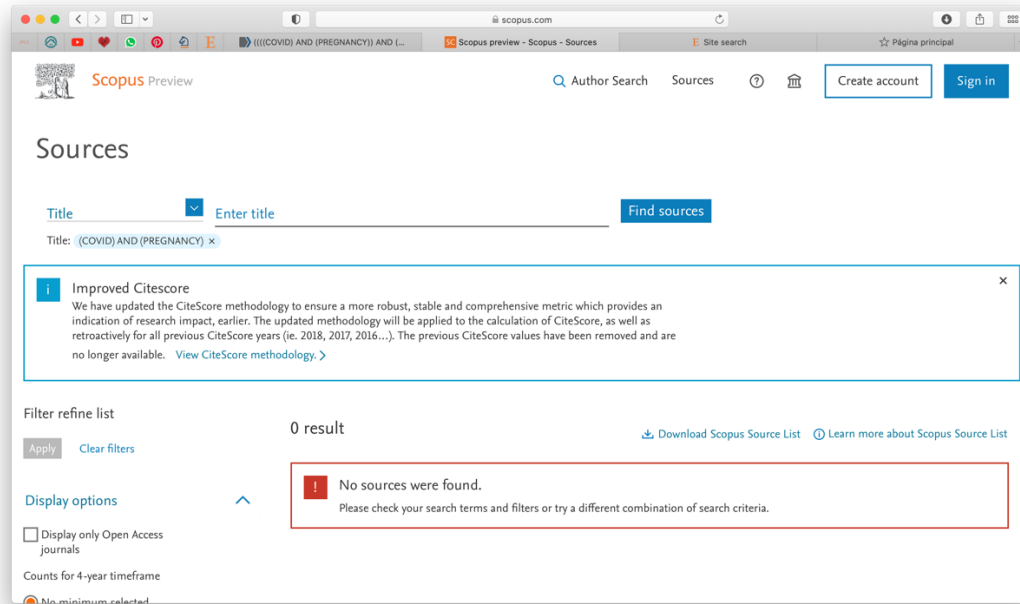
PUBMED



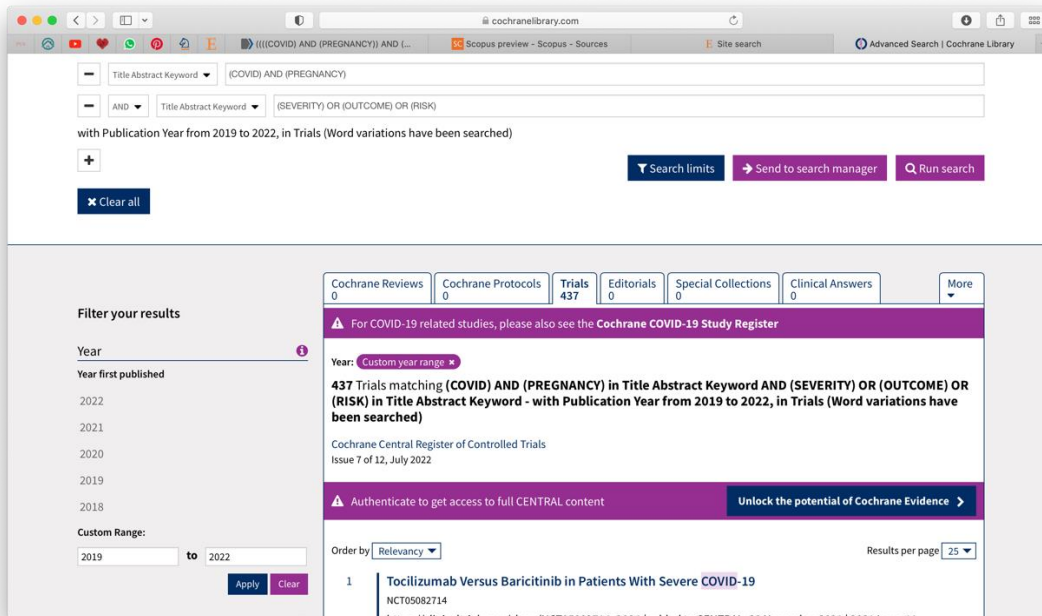
EMBASE



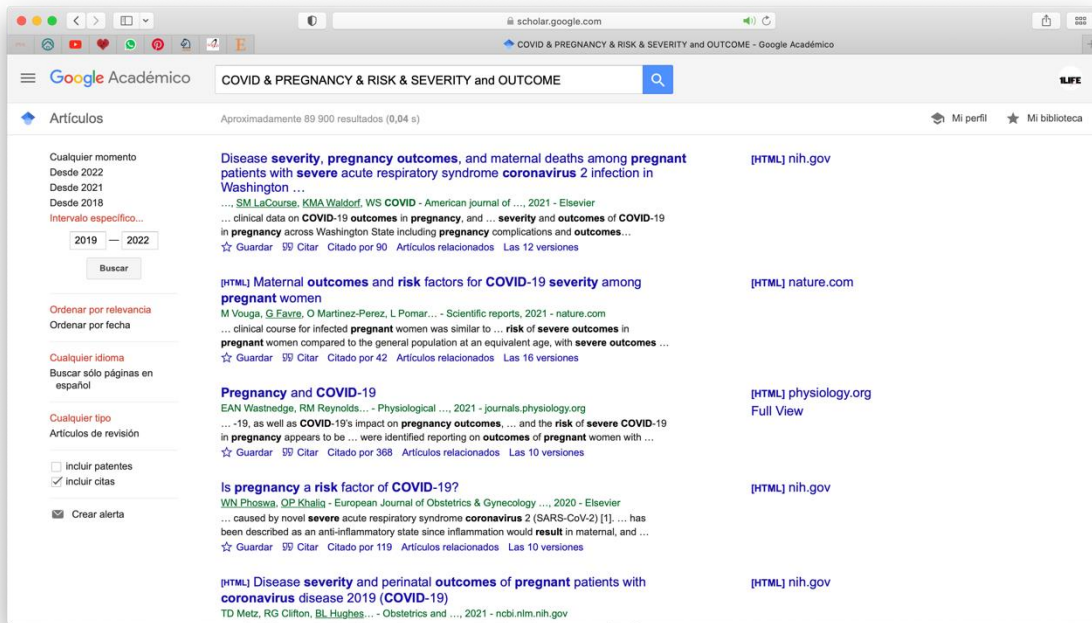
SCOPUS



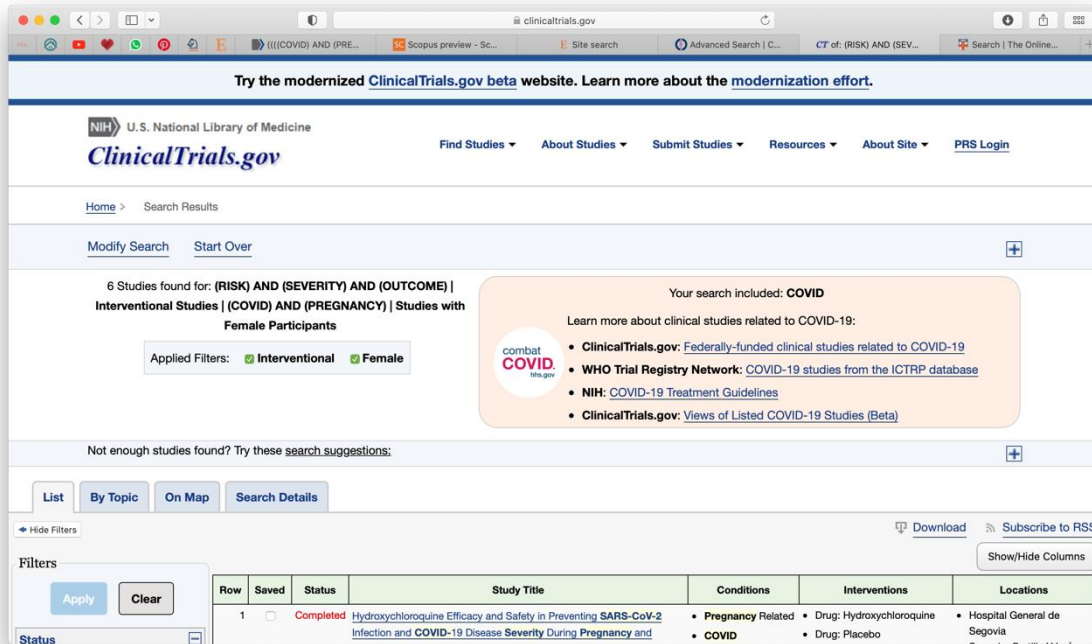
COCHRANE



GOOGLE SCHOLAR / ACADÉMICO



CLINICAL TRIALS.GOV



POPLINE

The screenshot shows the University of London Online Library website. The browser address bar displays `onlinelibrary.london.ac.uk`. The page header includes the University of London logo and navigation links for "Student Portal" and "Register for Athens". A search bar is present with the text "Search this site" and a "Search" button.

The main navigation menu consists of five icons with corresponding labels: "Online Library Home", "About the Library", "Study Programme", "Find Resources", and "Student Support".

The search results section is titled "Search" and shows the search query "(COVID) OR AND OR (PREGNANCY)". Below the search bar, there is a link for "Advanced search". The main heading for the results is "Your search yielded no results".

A list of tips is provided:

- If you want to search the Online Library collection, use the Summon search box on the homepage.
- Check if your spelling is correct.
- Remove quotes around phrases to search for each word individually, *bike shed* will often show more results than *"bike shed"*.
- Consider loosening your query with *OR*, *bike OR shed* will often show more results than *bike shed*.

A "Contact us" button is located in the bottom left corner of the page.

ANEXO 5. ARTÍCULOS SELECCIONADOS

TABLA 5. ARTÍCULOS SELECCIONADOS PARA LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

| NOMBRE DEL ARTÍCULO | FECHA | JOURNAL | AUTOR | BASE DE DATOS DONDE SE TOMÓ |
|---|-------------|--|---------------------------------|-----------------------------|
| 1. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: A systematic Review and Meta-analysis | oct-20 | European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Elsevier | Francesca Di Toro, et al. | PUBMED |
| 2. Clinical Manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes, of COVID-19 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis | ago-20 | BJM | John Allotey, et al. | PUBMED |
| 3. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women infected by SARS-CoV-2: a meta-analysis | nov-20 | European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, Elsevier | Ioannis Bellos, et al. | PUBMED |
| 4. COVID-19 in pregnant women: A systematic review and meta-analysis | jul-20 | European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, Elsevier | Giampiero Capobianco, et al. | PUBMED |
| 5. SARS-COV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis | jul-21 | American Journal of Obstetrics and Gynecology | Agustin Conde-Agudelo, et al. | PUBMED |
| 6. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis | may-20 | American Journal of Obstetrics and Gynecology | Daniel Di Mascio, et al. | EMBASE |
| 7. Maternal death related to COVID-19: A systematic review and meta-analysis focused on maternal comorbidities and clinical characteristics | feb-20 | International Journal of Gynecology & Obstetrics | Marco La Verde, et al. | EMBASE |
| 8. COVID-19 and miscarriage: From Immunopathological mechanisms to actual clinical evidence | sep-21 | Journal of Reproductive Immunology | Marcelo Borges Calcante, et al. | EMBASE |
| 9. Pregnancy Outcomes among women with and without severe ARDS coronavirus infection | ago-20 | JAMA Network: Obstetrics and Gynecology | Emily H. Adhikari, et al. | COCHRANE |
| 10. Adverse Pregnancy Outcomes, Maternal Complications, and Severe Illness Among US Delivery Hospitalizations with and without a COVID-19 Diagnosis | sep-20 | Infectious Disease Society of America (IDSA) | Yean Y. Ko, et al. | COCHRANE |
| 11. Risk Factors for Illness Severity among pregnant women with confirm severe ARDS COVID-19 infection | mar20-mar21 | Infectious Disease Society of America (IDSA) | Romeo R. Galang, et al. | COCHRANE |

| | | | | |
|---|--------|---|--------------------------------|----------------|
| 12. Clinical findings and disease severity in hospitalized pregnant women with COVID-19 | ago-20 | American College of Obstetricians and Gynecologists | Valeria M. Savasi, et al. | COCHRANE |
| 13. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis | ene-21 | Canadian Medical Association Journal | Shu Qin Wei, et al. | COCHRANE |
| 14. COVID-19 infection in pregnant women: Review of Maternal and Fetal Outcomes | ago-20 | International Federation of Gynecology and Obstetrics | Deemah Salem, et al. | GOOGLE SCHOLAR |
| 15. The severity of COVID-19 among pregnant women and the risk of adverse maternal outcomes | ene-21 | International Federation of Gynecology and Obstetrics | Parisa Samadi, et al. | GOOGLE SCHOLAR |
| 16. Maternal and neonatal Morbidity and Mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study | nov-21 | JAMA Network: Pediatrics | José Villar, et al. | GOOGLE SCHOLAR |
| 17. Disease severity and perinatal outcomes of pregnant patients with Coronavirus Disease 2019 | abr-21 | American College of Obstetricians and Gynecologists | Torri D. Metz, et al. | GOOGLE SCHOLAR |
| 18. Adverse Pregnancy Outcomes Among Individuals with and without severe acute respiratory syndrome COVID | abr-21 | American College of Obstetricians and Gynecologists | Benjamin J. F. Huntley, et al. | GOOGLE SCHOLAR |
| 19. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis | nov-20 | Wiley Online Library Journal | Maryamsadat Jafari, et al. | GOOGLE SCHOLAR |
| 20. Maternal outcomes and risk factors for COVID-19 severity among pregnant woman | jul-21 | Nature Portfolio: Scientific Reports | Manon Vouga, et al. | GOOGLE SCHOLAR |

ARTÍCULO 1: Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis.

Clinical Microbiology and Infection xxx (xxxx) xxx



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Systematic review

Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis

Francesca Di Toro¹, Mattheus Gjoka¹, Giovanni Di Lorenzo^{1,*}, Francesco De Seta^{1,2}, Gianpaolo Maso¹, Francesco Maria Risso¹, Federico Romano¹, Uri Wiesenfeld¹, Roberto Levi-D'Ancona³, Luca Ronfani¹, Giuseppe Ricci^{1,2}

¹ Institute for Maternal and Child Health, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste, Italy

² Department of Medical, Surgical and Health Sciences, University of Trieste, Trieste, Italy

³ Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 July 2020

Received in revised form

27 September 2020

Accepted 5 October 2020

Available online xxx

Editor: J. Rodriguez-Baño

Keywords:

Caesarean delivery

Coronavirus

COVID-19

Meta-analysis

Pregnancy

SARS-CoV-2

Systematic review

Vertical transmission

ABSTRACT

Background: Previous outbreaks of severe acute respiratory syndrome coronavirus 1 (SARS-CoV-1) and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) have been associated with unfavourable pregnancy outcomes. SARS-CoV-2 belongs to the human coronavirus family, and since this infection shows a pandemic trend it will involve many pregnant women.

Aims: This systematic review and meta-analysis aimed to assess the impact of coronavirus disease 19 (COVID-19) on maternal and neonatal outcomes.

Sources: PubMed, EMBASE, MedRxiv, Scholar, Scopus, and Web of Science databases were searched up to 8th May 2020. Articles focusing on pregnancy and perinatal outcomes of COVID-19 were eligible. Participants were pregnant women with COVID-19.

Content: The meta-analysis was conducted following the PRISMA and MOOSE reporting guidelines. Bias risk was assessed using the Joanna Briggs Institute (JBI) manual. The protocol was registered with PROSPERO (CRD42042020184752). Twenty-four articles, including 1100 pregnancies, were selected. The pooled prevalence of pneumonia was 89% (95%CI 70–100), while the prevalence of women admitted to the intensive care unit was 8% (95%CI 1–20). Three stillbirths and five maternal deaths were reported. A pooled prevalence of 85% (95%CI 72–94) was observed for caesarean deliveries. There were three neonatal deaths. The prevalence of COVID-19-related admission to the neonatal intensive care unit was 2% (95%CI 0–6). Nineteen out of 444 neonates had a positive nasopharyngeal swab; one out of five neonates had elevated concentrations of serum IgM and IgG, but a negative swab.

Implications: Although adverse outcomes such as ICU admission or patient death can occur, the clinical course of COVID-19 in most women is not severe, and the infection does not significantly influence the pregnancy. A high caesarean delivery rate is reported, but there is no clinical evidence supporting this mode of delivery. Indeed, in most cases the disease does not threaten the mother, and vertical transmission has not been clearly demonstrated. Therefore, COVID-19 should not be considered as an indication for elective caesarean section. **Francesca Di Toro, Clin Microbiol Infect 2020;•:1**

© 2020 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

| | |
|------------------------------------|--|
| ESTUDIO | Francesca Di Toro, et al. Octubre 2020 |
| DISEÑO | Revisión sistemática y meta-análisis en base a guías PRISMA y MOOSE. |
| OBJETIVO | Valorar el impacto de la enfermedad por COVID-19 en la evolución materna y neonatal. |
| PACIENTES | Se incluyeron un total de 24 artículos para un total de 1100 embarazos. |
| PUNTOS EVAUADOS Y RESULTADOS | Prevalencia de neumonía en las pacientes gestantes fue de un 89%. Del total de pacientes, un 8% requirió unidad de cuidados intensivos. Se reportaron 5 muertes maternas y 3 muertes neonatales. 19 de los 444 neonatos dieron PCR de COVID-19 positiva al nacimiento |
| CONCLUSIONES | Pese a que pueden haber condiciones críticas y muertes, el comportamiento general de la enfermedad es hacia un curso no severo en estas pacientes, y la infección cómo tal no genera mayor repercusión en el embarazo. |

ARTÍCULO 2: Clinical Manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis.



Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis

John Allotey,^{1,2} Elena Stallings,^{3,4} Mercedes Bonet,⁵ Magnus Yap,⁶ Shaunak Chatterjee,⁶ Tania Kew,⁶ Luke Debenham,⁶ Anna Clavé Llavall,⁶ Anushka Dixit,⁶ Dengyi Zhou,⁶ Rishab Balaji,⁶ Siang Ing Lee,¹ Xiu Qiu,^{7,8,9} Mingyang Yuan,^{1,7} Dyuti Coomar,¹ Madelon van Wely,¹⁰ Elizabeth van Leeuwen,¹¹ Elena Kostova,¹⁰ Heinke Kunst,^{12,13} Asma Khalil,¹⁴ Simon Tiberi,^{12,13} Vanessa Brizuela,⁵ Nathalie Broutet,⁵ Edna Kara,³ Caron Rahn Kim,⁵ Anna Thorson,⁵ Olufemi T Oladapo,⁵ Lynne Mofenson,¹⁵ Javier Zamora,^{3,4,16} Shakila Thangaratinam,^{2,17} for PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium

For numbered affiliations see end of the article.
Correspondence to: S Thangaratinam s.thangaratinam.1@bham.ac.uk (or @thangaratinam on Twitter: ORCID 0000-0002-4254-460X)
Additional material is published online only. To view please visit the journal online.
Cite this as: *BMJ* 2020;370:m3320
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3320>
Accepted: 23 August 2020

ABSTRACT

OBJECTIVE

To determine the clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes in pregnant and recently pregnant women with suspected or confirmed coronavirus disease 2019 (covid-19).

DESIGN

Living systematic review and meta-analysis.

DATA SOURCES

Medline, Embase, Cochrane database, WHO COVID-19 database, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), and Wanfang databases from 1 December 2019 to 26 June 2020, along with preprint servers, social media, and reference lists.

STUDY SELECTION

Cohort studies reporting the rates, clinical manifestations (symptoms, laboratory and radiological findings), risk factors, and maternal and perinatal outcomes in pregnant and recently pregnant women with suspected or confirmed covid-19.

DATA EXTRACTION

At least two researchers independently extracted the data and assessed study quality. Random effects

meta-analysis was performed, with estimates pooled as odds ratios and proportions with 95% confidence intervals. All analyses will be updated regularly.

RESULTS

77 studies were included. Overall, 10% (95% confidence interval 7% to 14%; 28 studies, 11 432 women) of pregnant and recently pregnant women attending or admitted to hospital for any reason were diagnosed as having suspected or confirmed covid-19. The most common clinical manifestations of covid-19 in pregnancy were fever (40%) and cough (39%). Compared with non-pregnant women of reproductive age, pregnant and recently pregnant women with covid-19 were less likely to report symptoms of fever (odds ratio 0.43, 95% confidence interval 0.22 to 0.85; I²=74%; 5 studies; 80 521 women) and myalgia (0.48, 0.45 to 0.51; I²=0%; 3 studies; 80 409 women) and were more likely to need admission to an intensive care unit (1.62, 1.33 to 1.96; I²=0%) and invasive ventilation (1.88, 1.36 to 2.60; I²=0%; 4 studies, 91 606 women). 73 pregnant women (0.1%, 26 studies, 11 580 women) with confirmed covid-19 died from any cause. Increased maternal age (1.78, 1.25 to 2.55; I²=9%; 4 studies; 10 500 women), high body mass index (3.28, 1.67

| | |
|-------------------------------|--|
| ESTUDIO | John Allotey, et al. Agosto 2020. |
| DISEÑO | Revisión sistemática y meta-análisis |
| OBJETIVO | Determinar las manifestaciones clínicas, factores de riesgo, y evolución materna y perinatal en las pacientes gestantes con enfermedad por COVID-19 |
| PACIENTES | Se incluyeron un total de 77 estudios tomados de distintas bases de datos en un periodo de diciembre a junio 2020. |
| PUNTOS EVALUADOS Y RESULTADOS | Principales manifestaciones clínicas de las pacientes: fiebre 40% y tos 39%. Contrario a las no embarazadas que usualmente no reportaban fiebre. Comparadas con mujeres no gestantes en edad fértil, las embarazadas tuvieron más ingresos a unidades de cuidado intensivo y necesidad de ventilación mecánica invasiva. Del total de 11580 pacientes gestantes, 73 fallecieron con COVID-19 confirmado, por complicaciones asociadas. Se determinaron: la obesidad, hipertensión, diabetes, y edad avanzada, como principales factores de riesgo para COVID severo en las pacientes gestantes. Los partos pretérminos también fueron más frecuentes en las pacientes con COVID-19 positivas versus las negativas. |
| CONCLUSIONES | Las pacientes gestantes o en postparto reciente, tienen riesgo más potencial de COVID severo y necesidad de ingreso a unidades de cuidado intensivo. Además las comorbilidades parecen ser factores de riesgo para COVID severo. |

ARTÍCULO 3: Maternal and perinatal outcomes in pregnant women infected by SARS-CoV-2: A meta-analysis.



Review article

Maternal and perinatal outcomes in pregnant women infected by SARS-CoV-2: A meta-analysis



Ioannis Bellos^a, Aakash Pandita^{b,*}, Raffaella Panza^c

^aLaboratory of Experimental Surgery and Surgical Research N.S. Christeas, Athens University Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

^bDepartment of Neonatology, Sanjay Gandhi Post Graduate Institute of Medical Sciences, Lucknow, Uttar Pradesh, India

^cDepartment of Biomedical Science and Human Oncology, Neonatology and Neonatal Intensive Care Section, Policlinico Hospital, University of Bari Aldo Moro, Bari, Italy

ARTICLE INFO

Article history:
Received 21 June 2020
Received in revised form 6 November 2020
Accepted 12 November 2020
Available online xxx

Keywords:
Neonate
Pregnancy
Perinatal
Covid-19
SARS-CoV-2
Meta-analysis

ABSTRACT

Evidence concerning coronavirus disease-19 (covid-19) in pregnancy is still scarce and scattered. This meta-analysis aims to evaluate maternal and neonatal outcomes in covid-19 pregnancies and identify factors associated with perinatal viral transmission. Medline, Scopus, CENTRAL, Web of Science and Google Scholar databases were systematically searched to 3 June 2020. Overall, 16 observational studies and 44 case reports/series were included. Fever was the most frequent maternal symptom, followed by cough and shortness of breath, while about 15 % of infected were asymptomatic. Severe disease was estimated to occur in 11 % of women in case reports/series and in 7 % (95 % CI: 4 %–10 %) in observational studies. Two maternal deaths were reported. The rate of neonatal transmission did not differ between women with and without severe disease (OR: 1.94, 95 % CI: 0.50–7.60). Preterm birth occurred in 29.7 % and 16 % (95 % CI: 11 %–21 %) in data obtained from case series and observational studies, respectively. Stillbirth occurred in 3 cases and 2 neonatal deaths were observed. Vertical transmission was suspected in 4 cases. Fever was the most common neonatal symptom (40 %), followed by shortness of breath (28 %) and vomiting (24 %), while 20 % of neonates were totally asymptomatic. In conclusion, the maternal and neonatal clinical course the infection is typically mild, presenting low mortality rates. The risk of vertical transmission is suggested to be low and may not be affected by the severity of maternal disease. Further large-scale studies are needed to clarify the risk factors associated with viral transmission and severe infection in the neonatal population.

© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

| | |
|------------------------------------|--|
| ESTUDIO | Ioannis Bellos, et al. Junio 2020. |
| DISEÑO | Meta-análisis |
| OBJETIVO | Determinar la evolución materna y fetal en los embarazos con COVID-19, así como identificar factores de riesgo asociados con transmisión vertical de la infección. |
| PACIENTES | Se incluyeron un total de 16 estudios observacionales y 44 reportes de casos. |
| PUNTOS EVAUADOS Y RESULTADOS | Principales manifestaciones clínicas de las pacientes fueron fiebre, tos y disnea. Sin embargo, 15% fueron asintomáticas. Enfermedad severa se presentó en 11% de las pacientes. Se documentaron 2 muertes maternas y 2 muertes neonatales. Con una incidencia de parto pretérmino de un 29.7%. Se sospechó transmisión vertical en 4 casos. |
| CONCLUSIONES | El curso de la enfermedad en pacientes gestantes y neonatos es típicamente leve, con baja mortalidad. Y se requieren más estudios para clarificar los factores de riesgo que influyen en transmisión vertical y presentación severa neonatal. |

ARTÍCULO 4: COVID-19 in pregnant women: A systematic review and meta-analysis

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 252 (2020) 543–558



Contents lists available at ScienceDirect
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejogrb



Full length article

COVID-19 in pregnant women: A systematic review and meta-analysis



Giampiero Capobianco^{a,1}, Laura Saderi^{b,1}, Stefano Aliberti^c, Michele Mondoni^d,
 Andrea Piana^b, Francesco Dessole^a, Margherita Dessole^e, Pier Luigi Cherchi^a,
 Salvatore Dessole^a, Giovanni Sotgiu^{b,*}

^a Gynecologic and Obstetric Clinic, Department of Medical, Surgical and Experimental Sciences, University of Sassari, Sassari, Italy
^b Clinical Epidemiology and Medical Statistics Unit, Department of Medical, Surgical and Experimental Sciences, University of Sassari, Sassari, Italy
^c Respiratory Unit and Cystic Fibrosis Adult Center, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, 20122 Milan, Italy
^d Respiratory Unit, ASST Santi Paolo e Carlo, San Paolo Hospital, Department of Health Sciences, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy
^e Gynecologic and Obstetric Clinic, University of Cagliari, Cagliari, Italy

ARTICLE INFO

Article history:
 Received 12 June 2020
 Received in revised form 29 June 2020
 Accepted 2 July 2020

Keywords:
 Pregnancy
 Neonate
 COVID-19
 SARS-CoV-2
 Vertical transmission

ABSTRACT

Objective: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a novel infectious disease caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Several reports highlighted the risk of infection and disease in pregnant women and neonates. To assess the risk of clinical complications in pregnant women and neonates infected with SARS-CoV-2 carrying out a systematic review and meta-analysis of observational studies.

Data sources: Search of the scientific evidence was performed using the engines PubMed and Scopus, including articles published from December 2019 to 15 April 2020.

Study eligibility criteria: Only observational studies focused on the assessment of clinical outcomes associated with pregnancy in COVID-19 women were selected.

Study appraisal and synthesis methods: The first screening was based on the assessment of titles and abstracts, followed by the evaluation of full-texts. Qualitative variables were summarized with frequencies, whereas quantitative variables with central and variability indicators depending on their parametric distribution. Forest plots were used to describe point estimates and in-between studies variability. Study quality assessment was performed.

Results: Thirteen studies were selected. All of them were carried out in China. The mean (SD) age and gestational age of pregnant women were 30.3 (1.5) years and 35.9 (2.9) weeks, respectively. The mean (SD) duration from the first symptoms to the hospital admission and to labour were 5.5 (2.0) and 9.5 (8.7) days, respectively. Patients mainly complained of fever and cough (pooled (95% CI) proportions were 76.0% (57.0%–90.0%) and 38.0 (28.0%–47.0%), respectively). Several antibiotics, antivirals, and corticosteroids were prescribed in different combinations. The pooled prevalence of maternal complications and of caesarean section were 45.0% (95% CI: 24.0%–67.0%) and 88.0% (95% CI: 82.0%–94.0%). A proportion of pregnant women less than 20% were admitted to ICU. The pooled proportion of preterm infants was 23.0% (95% CI: 11.0%–39.0%). The most frequent neonatal complications were pneumonia and respiratory distress syndrome. The pooled percentage of infected neonates was 6.0% (95% CI: 2.0%–12.0%).

Conclusions: The present study suggests a high rate of maternal and neonatal complications in infected individuals. However, the current scientific evidence highlights a low risk of neonatal infection. Multicentre, cohort studies are needed to better elucidate the role of SARS-CoV-2 during pregnancy.

© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

| | |
|-------------------------------|--|
| ESTUDIO | Giampiero Capobianco, et al. Julio 2020. |
| DISEÑO | Revisión sistemática y meta-análisis |
| OBJETIVO | Valorar el riesgo de complicaciones clínicas en pacientes gestantes y neonatos infectados con SARS-CoV-2. |
| PACIENTES | Se incluyeron un total de 13 estudios de tipo observacionales enfocados en la valoración de la evolución clínica. |
| PUNTOS EVALUADOS Y RESULTADOS | Los principales síntomas fueron fiebre y tos en un 95%. 45% de pacientes tuvieron complicaciones y 88% requirieron cesárea. Menos del 20% de pacientes requirieron ingreso a unidades de cuidado intensivo. Hubo un 23% de incidencia de pretérminos. |
| CONCLUSIONES | Este estudio sugiere alta incidencia de complicaciones, sin embargo se requieren más estudios para evaluar el riesgo de infección neonatal. |

ARTÍCULO 5: SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis

1 **SARS-COV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a**
 2 **systematic review and meta-analysis**

3
 4
 5 Agustín CONDE-AGUDELO, MD, MPH, PhD^{1,2}, Roberto ROMERO, MD,
 6 DMedSci,^{1,3,4,5,6,7}
 7

110 **ABSTRACT**

111 **OBJECTIVE:** To examine the relationship between severe acute respiratory
 112 syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection during pregnancy and the risk of
 113 preeclampsia.

114 **DATA SOURCES:** MEDLINE, EMBASE, POPLINE, CINAHL, LILACS, and WHO
 115 COVID-19, Chinese, and preprint databases (all from December 1, 2019 to May
 116 31, 2021). Google Scholar, bibliographies, and conference proceedings were also
 117 searched.

118 **STUDY ELIGIBILITY CRITERIA:** Observational studies that assessed the
 119 association between SARS-CoV-2 infection during pregnancy and preeclampsia
 120 and that reported unadjusted and/or adjusted risk estimates and 95% confidence
 121 intervals (CIs) or data to calculate them.

122 **STUDY APPRAISAL AND SYNTHESIS METHODS:** The primary outcome was
 123 preeclampsia. Secondary outcomes included preeclampsia with severe features,
 124 preeclampsia without severe features, eclampsia, and the hemolysis, elevated liver
 125 enzymes, and low platelet count (HELLP) syndrome. Two reviewers independently
 126 reviewed studies for inclusion, assessed their risk of bias, and extracted data.
 127 Pooled unadjusted and adjusted odds ratios (ORs) with 95% CIs, and 95%
 128 prediction interval were calculated. Heterogeneity was quantified with the I^2
 129 statistic, where $I^2 \geq 30\%$ indicated substantial heterogeneity. Subgroup and
 130 sensitivity analyses were performed for testing the robustness of the overall
 131 findings.

| | |
|------------------------------|---|
| ESTUDIO | Agustín Conde-Agudelo, et al. Mayo 2021. |
| DISEÑO | Revisión sistemática y meta-análisis |
| OBJETIVO | Evaluar la relación entre la infección por SARS-CoV-2 y el riesgo de preeclampsia. |
| PACIENTES | Se incluyeron un total de 28 estudios para un total de 15,524 pacientes gestantes con COVID-19. |
| PUNTOS EVAUADOS Y RESULTADOS | Más incidencia de preeclampsia en las pacientes gestantes, versus no gestantes. (7% vs 4.8%) Así como de eclampsia y síndrome de HELLP. Además mencionan que tanto en embarazadas con COVID-19 sintomáticas, como asintomáticas, aumentaron los índices de presentación de los trastornos hipertensivos del embarazo; sin embargo, predominando en severidad, en aquellas pacientes sintomáticas. |
| CONCLUSIONES | El COVID-19 en el embarazo se asocia con aumento de la incidencia de los trastornos hipertensivos del embarazo, particularmente de preeclampsia. |

ARTÍCULO 6: Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis.

Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis



Daniele Di Mascio, MD; Asma Khalil, MD; Gabriele Saccone, MD; Giuseppe Rizzo, MD; Danilo Buca, MD; Marco Liberati, MD; Jacopo Vecchiet, MD; Luigi Nappi, MD; Giovanni Scambia, MD; Vincenzo Berghella, MD; Francesco D'Antonio, MD, PhD

OBJECTIVE: The aim of this systematic review was to report pregnancy and perinatal outcomes of coronavirus spectrum infections, and particularly coronavirus 2019 (COVID-19) disease because of severe acute respiratory syndrome—coronavirus-2 infection during pregnancy.

DATA SOURCES: Medline, Embase, Cinahl, and Clinicaltrials.gov databases were searched electronically utilizing combinations of word variants for coronavirus or severe acute respiratory syndrome or SARS or Middle East respiratory syndrome or MERS or COVID-19 and pregnancy. The search and selection criteria were restricted to English language.

STUDY ELIGIBILITY CRITERIA: Inclusion criteria were hospitalized pregnant women with a confirmed coronavirus related—illness, defined as severe acute respiratory syndrome (SARS), Middle East respiratory syndrome (MERS), or COVID-19.

STUDY APPRAISAL AND SYNTHESIS METHODS: We used meta-analyses of proportions to combine data and reported pooled proportions, so that a pooled proportion may not coincide with the actual raw proportion in the results. The pregnancy outcomes observed included miscarriage, preterm birth, preeclampsia, preterm prelabor rupture of membranes, fetal growth restriction, and mode of delivery. The perinatal outcomes observed were fetal distress, Apgar score <7 at 5 minutes, neonatal asphyxia, admission to a neonatal intensive care unit, perinatal death, and evidence of vertical transmission.

RESULTS: Nineteen studies including 79 hospitalized women were eligible for this systematic review: 41 pregnancies (51.9%) affected by COVID-19, 12 (15.2%) by MERS, and 26 (32.9%) by SARS. An overt diagnosis of pneumonia was made in 91.8%, and the most common symptoms were fever (82.6%), cough (57.1%), and dyspnea (27.0%). For all coronavirus infections, the pooled proportion of miscarriage was 64.7% (8/12; 95% confidence interval, 37.9–87.3), although reported only for women affected by SARS in two studies with no control group; the pooled proportion of preterm birth <37 weeks was 24.3% (14/56; 95% confidence interval, 12.5–38.6); premature prelabor rupture of membranes occurred in 20.7% (6/34; 95% confidence interval, 9.5–34.9), preeclampsia in 16.2% (2/19; 95% confidence interval, 4.2–34.1), and fetal growth restriction in 11.7% (2/29; 95% confidence interval, 3.2–24.4), although reported only for women affected by SARS; 84% (50/58) were delivered by cesarean; the pooled proportion of perinatal death was 11.1% (5/60; 95% confidence interval, 84.8–19.6), and 57.2% of newborns (3/12; 95% confidence interval, 3.6–99.8) were admitted to the neonatal intensive care unit. When focusing on COVID-19, the most common adverse pregnancy outcome was preterm birth <37 weeks, occurring in 41.1% of cases (14/32; 95% confidence interval, 25.6–57.6), while the pooled proportion of perinatal death was 7.0% (2/41; 95% confidence interval, 1.4–16.3). None of the 41 newborns assessed showed clinical signs of vertical transmission.

CONCLUSION: In hospitalized mothers infected with coronavirus infections, including COVID-19, >90% of whom also had pneumonia, preterm birth is the most common adverse pregnancy outcome. COVID-19 infection was associated with higher rate (and pooled proportions) of preterm birth, preeclampsia, cesarean, and perinatal death. There have been no published cases of clinical evidence of vertical transmission. Evidence is accumulating rapidly, so these data may need to be updated soon. The findings from this study can guide and enhance prenatal counseling of women with COVID-19 infection occurring during pregnancy, although they should be interpreted with caution in view of the very small number of included cases.

Key words: coronavirus, coronavirus 2019, infection, Middle East respiratory syndrome, pregnancy, severe acute respiratory syndrome, severe acute respiratory syndrome—coronavirus-2

| | |
|------------------------------|---|
| ESTUDIO | Daniele Di Mascio, et al. Mayo 2020. |
| DISEÑO | Revisión sistemática y meta-análisis |
| OBJETIVO | Reportar la evolución maternofetal en casos de infecciones del espectro de los coronavirus, particularmente enfocado en COVID-19. |
| PACIENTES | Se incluyeron un total de 19 estudios, con 79 pacientes gestantes hospitalizadas: 41 pacientes con COVID-19, 12 pacientes con MERS y 26 pacientes con SARS |
| PUNTOS EVAUADOS Y RESULTADOS | 91% de pacientes presentaron neumonía. Del total de pacientes 64.7% tuvieron abortos espontáneos Incidencia de partos pretérminos fue de 24.3%, ruptura prematura de membranas en 20.7%, preeclampsia en 16.2% y restricción del crecimiento intrauterino (11.7%) 84% de los productos nacieron por cesárea con una incidencia de muerte neonatal de 11.1% y 7% perinatal. |
| CONCLUSIONES | Entre las pacientes hospitalizadas con coronavirus, >90% desarrollaron neumonía viral; y la principal complicación documentada en ellas fue el parto pretérmino. |

ARTÍCULO 7: Maternal death related to COVID-19: A systematic review and meta-analysis focused on maternal co-morbidities and clinical characteristics

Maternal death related to COVID-19: A systematic review and meta-analysis focused on maternal co-morbidities and clinical characteristics

Marco La Verde¹, Gaetano Riemma^{1,*}, Marco Torella¹, Stefano Cianci², Fabiana Savoia¹, Federico Licciardi¹, Serena Scida¹, Maddalena Morlando¹, Nicola Colacurci¹, Pasquale De Franciscis¹

Background: Besides reducing the quality of obstetric care, the direct impact of COVID-19 on pregnancy and postpartum is uncertain.

Objective: To evaluate the characteristics of pregnant women deceased due to COVID-19.

Search strategy: Cochrane Library, Embase, MEDLINE, Scopus, and Google Scholar were searched from inception to February 2020.

Selection criteria: Studies that compared deceased and survived pregnant women with COVID-19.

Data collection and analysis: Relevant data were extracted and tabulated. The primary outcome was maternal co-morbidity.

Main results: Thirteen studies with 154 deceased patients were included. Obesity doubled the risk of death (relative risk [RR] 2.48, 95% confidence interval [CI] 1.41–4.36, $I^2=0\%$). No differences were found for gestational diabetes (RR 5.71; 95% CI 0.77–42.44, $I^2=94\%$) or asthma (RR 2.05, 95% CI 0.81–5.15, $I^2=0\%$). Overall, at least one severe co-morbidity showed a twofold increased risk of death (RR 2.26, 95% CI 1.77–2.89, $I^2=76\%$). Admission to intensive care was related to a fivefold increased risk of death (RR 5.09, 95% CI 2.00–12.98, $I^2=56\%$), with no difference in need for respiratory support (RR 0.53, 95% CI 0.23–1.48, $I^2=95\%$) or mechanical ventilation (RR 4.34, 95% CI 0.96–19.60, $I^2=58\%$).

Conclusion: COVID-19 with at least one co-morbidity increases risk of intensive care and mortality.

| | |
|------------------------------------|--|
| ESTUDIO | Marco La Verde, et al Febrero 2020 |
| DISEÑO | Revisión sistemática y meta-análisis |
| OBJETIVO | Evaluar las características de las pacientes gestantes fallecidas con infección por COVID-19. |
| PACIENTES | Se incluyeron un total de 13 estudios con 154 pacientes fallecidas. |
| PUNTOS EVAUADOS Y RESULTADOS | La obesidad aumenta al doble el riesgo de mortalidad. Al menos una comorbilidad severa demostró aumentar el riesgo de mortalidad. La necesidad de ingreso a Unidades de cuidado intensivo multiplicó la mortalidad cinco veces, sin cambios según el tipo de soporte ventilatorio requerido. |
| CONCLUSIONES | Tener al menos 1 comorbilidad en estas pacientes, aumenta el riesgo de que requieran ingreso a unidades de cuidado intensivo y de fallecer. |



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Journal of Reproductive Immunology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jri



Review article

COVID-19 and miscarriage: From immunopathological mechanisms to actual clinical evidence



Marcelo Borges Cavalcante^{a,b,*}, Candice Torres de Melo Bezerra Cavalcante^c, Ana Nery Melo Cavalcante^d, Manoel Sarno^e, Ricardo Barini^f, Joanne Kwak-Kim^g

^a Postgraduate Program in Medical Sciences, Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, 60.811-905, Brazil

^b CONCEPTUS – Reproductive Medicine, Fortaleza, CE, 60.170-240, Brazil

^c Medical Course, Universidade de Fortaleza- UNIFOR, Fortaleza, CE, 60.811-905, Brazil

^d Public Health Postgraduate Program, Universidade de Fortaleza, UNIFOR, Fortaleza, CE, 60.811-905, Brazil

^e Department of Obstetrics and Gynecology, Federal University of Bahia (UFBA), Salvador, BA, 40.026-010, Brazil

^f Department of Obstetrics and Gynecology, Campinas University (UNICAMP), Campinas, S.P., 13.083-887, Brazil

^g Reproductive Medicine and Immunology, Obstetrics and Gynecology, Clinical Sciences Department, Chicago Medical School, Rosalind Franklin University of Medicine and Science, Vernon Hills, IL, 60061, USA

ARTICLE INFO

Keywords:
 COVID-19
 SARS-CoV-2
 Pregnancy loss
 Miscarriage
 Obstetrical outcomes

ABSTRACT

The association between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in the first half of pregnancy and pregnancy loss is still unknown. Infections by other coronaviruses, such as severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), appear to increase the risk of miscarriage. The purpose of this study is to assess whether SARS-CoV-2 infection increases the risk of miscarriage. Firstly, a narrative review of the literature on animal and human studies was performed to analyze the immunopathological mechanisms of SARS-CoV-2 infection during preconception and early pregnancy, by which it may increase the risk of miscarriage. Secondly, a systematic review/meta-analysis of studies was conducted to assess the prevalence of miscarriage in COVID-19 patients diagnosed during pregnancy. Meta-analysis of proportions was used to combine data, and pooled proportions were reported. Seventeen case series and observational studies and 10 prevalence meta-analyses were selected for the review. The estimate of the overall miscarriage rate in pregnant women with COVID-19 was 15.3 % (95 % CI 10.94–20.59) and 23.1 (95 % CI 13.17–34.95) using fixed and random effect models, respectively. Based on the data in the current literature, the miscarriage rate (<22 weeks gestation) in women with SARS-CoV-2 infection is in the range of normal population. Well-designed studies are urgently needed to determine whether SARS-CoV-2 infection increases the risk of miscarriage during preconception and early pregnancy.

| | |
|-------------------------------|---|
| ESTUDIO | Marcelo Borges Cavalcante, et al. Septiembre 2021 |
| DISEÑO | Revisión sistemática y meta-análisis |
| OBJETIVO | Evaluar si la infección por COVID-19 en las pacientes gestantes les confiere riesgo de aborto espontáneo. |
| PACIENTES | Se incluyeron 17 series de casos y estudios observacionales y 10 meta-análisis. |
| PUNTOS EVALUADOS Y RESULTADOS | El estimado de prevalencia de abortos espontáneos en las pacientes gestantes con COVID-19 fue de 15.3%. |
| CONCLUSIONES | Al momento, la tasa de abortos espontáneos en la población gestante con COVID-19 es la misma que la de la población normal. |

ARTÍCULO 9: Pregnancy Outcomes among women with and without severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection

Original Investigation | Obstetrics and Gynecology

Pregnancy Outcomes Among Women With and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection

Emily H. Ashikari, MD; Wilmer Moreno, MD; Amanda C. Zofkie, MD; Lorre MacDonald, CNM; Donald D. McIntire, MD; Rebecca R. J. Collins, MD; Catherine Y. Spong, MD

Abstract

IMPORTANCE Published data suggest that there are increased hospitalizations, placental abnormalities, and rare neonatal transmission among pregnant women with coronavirus disease 2019 (COVID-19).

OBJECTIVES To evaluate adverse outcomes associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in pregnancy and to describe clinical management, disease progression, hospital admission, placental abnormalities, and neonatal outcomes.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS This observational cohort study of maternal and neonatal outcomes among delivered women with and without SARS-CoV-2 during pregnancy was conducted from March 18 through August 22, 2020, at Parkland Health and Hospital System (Dallas, Texas), a high-volume prenatal clinic system and public maternity hospital with widespread access to SARS-CoV-2 testing in outpatient, emergency department, and inpatient settings. Women were included if they were tested for SARS-CoV-2 during pregnancy and delivered. For placental analysis, the pathologist was blinded to illness severity.

EXPOSURES SARS-CoV-2 infection during pregnancy.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES The primary outcome was a composite of preterm birth, preeclampsia with severe features, or cesarean delivery for abnormal fetal heart rate among women delivered after 20 weeks of gestation. Maternal illness severity, neonatal infection, and placental abnormalities were described.

RESULTS From March 18 through August 22, 2020, 3374 pregnant women (mean [SD] age, 27.6 [6] years) tested for SARS-CoV-2 were delivered, including 252 who tested positive for SARS-CoV-2 and 3122 who tested negative. The cohort included 2520 Hispanic (75%), 619 Black (18%), and 125 White (4%) women. There were no differences in age, parity, body mass index, or diabetes among women with or without SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 positivity was more common among Hispanic women (230 [91%] positive vs 2290 [73%] negative; difference, 17.9%; 95% CI, 12.3%-23.5%; $P < .001$). There was no difference in the composite primary outcome (52 women [21%] vs 684 women [23%]; relative risk, 0.94; 95% CI, 0.73-1.21; $P = .64$). Early neonatal SARS-CoV-2 infection occurred in 6 of 188 tested infants (3%), primarily born to asymptomatic or mildly symptomatic women. There were no placental pathologic differences by illness severity. Maternal illness at initial presentation was asymptomatic or mild in 239 women (95%), and 6 of those women (3%) developed severe or critical illness. Fourteen women (6%) were hospitalized for the indication of COVID-19.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE In a large, single-institution cohort study, SARS-CoV-2 infection during pregnancy was not associated with adverse pregnancy outcomes. Neonatal infection may be as high as 3% and may occur predominantly among asymptomatic or mildly symptomatic women.

Key Points

Question In a large county health care system with access to inpatient and outpatient testing, is severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection associated with pregnancy outcomes, maternal illness severity, placental pathology, and neonatal infections?

Findings In this cohort study of 252 SARS-CoV-2-positive and 3122 negative pregnant women tested in outpatient and inpatient settings at a large county medical center, adverse pregnancy outcomes were similar, and neonatal infection occurred in 3% of infants, predominantly among infants born to asymptomatic or mildly symptomatic women. Placental abnormalities were not associated with disease severity, and the rate of hospitalization was similar to rates among nonpregnant women.

Meaning These findings suggest that SARS-CoV-2 infection in pregnancy is not associated with adverse pregnancy outcomes.

+ Supplemental content

Author affiliations and article information are listed at the end of this article.

| | |
|------------------------------|---|
| ESTUDIO | Emily H. Ashikari, et al. Noviembre 2020 |
| DISEÑO | Estudio de cohorte observacional |
| OBJETIVO | Evaluar evolución y efectos adversos del COVID-19 en el embarazo |
| PACIENTES | Se incluyeron 3374 mujeres embarazadas, de las cuales 252 dieron positivas por COVID-19 y 3122 dieron negativas. |
| PUNTOS EVAUADOS Y RESULTADOS | No hubo diferencias en la evolución en general. No se documentaron alteraciones placentarias. El 95% de las pacientes fueron asintomáticas y sólo 3% severas 6% de pacientes requirieron hospitalización |
| CONCLUSIONES | En este estudio no se documentaron efectos adversos de la infección por COVID-19 en las pacientes gestantes. |

ARTÍCULO 10: Adverse pregnancy outcomes, maternal complications, and severe illness, among US delivery hospitalizations with and without COVID-19 diagnosis

Clinical Infectious Diseases

SUPPLEMENT ARTICLE



Adverse Pregnancy Outcomes, Maternal Complications, and Severe Illness Among US Delivery Hospitalizations With and Without a Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Diagnosis

Jean Y. Ko,^{1,2} Carla L. DeSisto,¹ Regina M. Simeone,¹ Sascha Ellington,¹ Romeo R. Galang,¹ Titilope Oduyebo,¹ Suzanne M. Gilboa,¹ Amy M. Lavery,¹ Adi V. Gundlapalli,¹ and Carrie K. Shapiro-Mendoza¹

¹CDC COVID-19 Response Team, Atlanta, Georgia, USA; and ²US Public Health Service, Commissioned Corps, Rockville, Maryland, USA

Background. Evidence on risk for adverse outcomes from coronavirus disease 2019 (COVID-19) among pregnant women is still emerging. We examined the association between COVID-19 at delivery and adverse pregnancy outcomes, maternal complications, and severe illness, and whether these associations differ by race/ethnicity, and describe discharge status by COVID-19 diagnosis and maternal complications.

Methods. Data from 703 hospitals in the Premier Healthcare Database during March–September 2020 were included. Adjusted risk ratios (aRRs) overall and stratified by race/ethnicity were estimated using Poisson regression with robust standard errors. Proportion not discharged home was calculated by maternal complications, stratified by COVID-19 diagnosis.

Results. Among 489 471 delivery hospitalizations, 6550 (1.3%) had a COVID-19 diagnosis. In adjusted models, COVID-19 was associated with increased risk for acute respiratory distress syndrome (aRR, 34.4), death (aRR, 17.0), sepsis (aRR, 13.6), mechanical ventilation (aRR, 12.7), shock (aRR, 5.1), intensive care unit admission (aRR, 3.6), acute renal failure (aRR, 3.5), thromboembolic disease (aRR, 2.7), adverse cardiac event/outcome (aRR, 2.2), and preterm labor with preterm delivery (aRR, 1.2). Risk for any maternal complications or for any severe illness did not significantly differ by race/ethnicity. Discharge status did not differ by COVID-19; however, among women with concurrent maternal complications, a greater proportion of those with (vs without) COVID-19 were not discharged home.

Conclusions. These findings emphasize the importance of implementing recommended prevention strategies to reduce risk for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection and further inform counseling and clinical care for pregnant women during the COVID-19 pandemic.

Keywords. COVID-19; race/ethnicity; risk ratios; delivery hospitalizations; retrospective cohort study.

| | |
|-------------------------------|---|
| ESTUDIO | Jean Y. Ko, et al. Septiembre 2020. |
| DISEÑO | Estudio de cohorte retrospectivo |
| OBJETIVO | Examinar la asociación entre COVID-19 en el parto, con evolución y complicaciones maternas, así como severidad de la enfermedad |
| PACIENTES | Se incluyeron datos de 703 hospitales, para un total de 489,471 pacientes de las cuales, 6550 dieron COVID-19 positivas. |
| PUNTOS EVALUADOS Y RESULTADOS | La infección por COVID-19 se vio asociada con más riesgo de distrés respiratorio, muerte, sepsis, shock, falla renal, ingreso a unidad de cuidado intensivo, así como parto pretérmino. |
| CONCLUSIONES | Las pacientes gestantes con COVID-19 tienen más riesgo de complicaciones. |

Risk Factors for Illness Severity Among Pregnant Women With Confirmed Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection—Surveillance for Emerging Threats to Mothers and Babies Network, 22 State, Local, and Territorial Health Departments, 29 March 2020–5 March 2021

Romeo R. Galang,¹ Suzanne M. Newton,¹ Kate R. Woodworth,¹ Isabel Griffin,¹ Titilope Oduyebo,¹ Christina L. Sancken,¹ Emily O'Malley Olsen,¹ Kathryn Aveni,² Heather Wingate,³ Hanna Shephard,⁴ Chris Fussman,⁵ Zahra S. Alaali,⁶ Kristin Silcox,⁷ Samantha Siebman,⁸ Umme-Aiman Halai,⁹ Camille Delgado Lopez,¹⁰ Mamie Lush,¹¹ Ayomide Sokale,¹² Jerusha Barton,¹³ Ifrah Chaudhary,¹⁴ Paul H. Patrick,¹⁵ Levi Schlosser,¹⁶ Bethany Reynolds,¹⁷ Nicole Gaarenstroom,¹⁸ Sarah Chiccheily,¹⁹ Jennifer S. Read,^{20,21} Leah de Wilde,²² Deborah Mbotha,²³ Eduardo Azziz-Baumgartner,¹ Aron J. Hall,¹ Van T. Tong,¹ Sascha Ellington,¹ and Suzanne M. Gilboa¹; for the Centers for Disease Control and Prevention COVID-19 Response Pregnancy and Infant Linked Outcomes Team

¹COVID-19 Response, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA; ²Division of Family Health Services, New Jersey Department of Health, Trenton, New Jersey, USA; ³Communicable and Environmental Disease and Emergency Preparedness, Tennessee Department of Health, Nashville, Tennessee, USA; ⁴Bureau of Family Health and Nutrition, Massachusetts Department of Public Health, Boston, Massachusetts, USA; ⁵Maternal and Child Health Epidemiology Section, Michigan Department of Health and Human Services, Lansing, Michigan, USA; ⁶Division of Epidemiology, New York State Department of Health, Albany, New York, USA; ⁷Maternal and Child Health Bureau, Maryland Department of Health, Baltimore, Maryland, USA; ⁸Emerging Infections Program, Minnesota Department of Health, St Paul, Minnesota, USA; ⁹Acute Communicable Disease Control Program, Los Angeles County Department of Public Health, Los Angeles, California, USA; ¹⁰Division of Children With Special Medical Needs, Puerto Rico Department of Health, San Juan, Puerto Rico, USA; ¹¹Division of Public Health, Nebraska Department of Health and Human Services, Lincoln, Nebraska, USA; ¹²Division of Maternal, Child and Family Health, Philadelphia Department of Public Health, Philadelphia, Pennsylvania, USA; ¹³Epidemiology Division, Georgia Department of Public Health, Atlanta, Georgia, USA; ¹⁴Division of Disease Prevention and Control, Houston Health Department, Houston, Texas, USA; ¹⁵Perinatal and Reproductive Health Division, Oklahoma State Department of Health, Oklahoma City, Oklahoma, USA; ¹⁶Division of Disease Control, North Dakota Department of Health, Bismarck, North Dakota, USA; ¹⁷Bureau of Epidemiology, Pennsylvania Department of Health, Pittsburgh, Pennsylvania, USA; ¹⁸Nevada High Sierra Area Health Education Center, Reno, Nevada, USA; ¹⁹Infectious Disease Epidemiology and Response, Kansas Department of Health and Environment, Topeka, Kansas, USA; ²⁰Infectious Disease Epidemiology, Vermont Department of Health, Burlington, Vermont, USA; ²¹Lamar College of Medicine, University of Vermont, Burlington, Vermont, USA; ²²Epidemiology Division, US Virgin Islands Department of Health, Christiansted, St Croix, US Virgin Islands; and ²³Office of Communicable Disease Epidemiology, Washington State Department of Health, Shoreline, Washington, USA

Background. Pregnant women with coronavirus disease 2019 (COVID-19) are at increased risk for severe illness compared with nonpregnant women. Data to assess risk factors for illness severity among pregnant women with COVID-19 are limited. This study aimed to determine risk factors associated with COVID-19 illness severity among pregnant women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection.

Methods. Pregnant women with SARS-CoV-2 infection confirmed by molecular testing were reported during 29 March 2020–5 March 2021 through the Surveillance for Emerging Threats to Mothers and Babies Network (SET-NET). Criteria for illness severity (asymptomatic, mild, moderate-to-severe, or critical) were adapted from National Institutes of Health and World Health Organization criteria. Crude and adjusted risk ratios for moderate-to-severe or critical COVID-19 illness were calculated for selected demographic and clinical characteristics.

Results. Among 7950 pregnant women with SARS-CoV-2 infection, moderate-to-severe or critical COVID-19 illness was associated with age 25 years and older, healthcare occupation, prepregnancy obesity, chronic lung disease, chronic hypertension, and pregestational diabetes mellitus. Risk of moderate-to-severe or critical illness increased with the number of underlying medical or pregnancy-related conditions.

Conclusions. Older age and having underlying medical conditions were associated with increased risk of moderate-to-severe or critical COVID-19 illness among pregnant women. This information might help pregnant women understand their risk for moderate-to-severe or critical COVID-19 illness and can inform targeted public health messaging.

Keywords. SARS-CoV-2; COVID-19; pregnancy; illness severity; risk factors.

| | |
|-------------------------------|--|
| ESTUDIO | Romeo R. Galang, et al Marzo 2021 |
| DISEÑO | Estudio multicéntrico descriptivo |
| OBJETIVO | Determinar los factores de riesgo para enfermedad severa en embarazadas con COVID-19 |
| PACIENTES | Se incluyeron 7950 pacientes gestantes con COVID-19 moderado y severo. |
| PUNTOS EVALUADOS Y RESULTADOS | La infección por COVID-19 moderada y severa en las gestantes se vio asociada a edad mayor de 25 años, ocupación del área de salud, obesidad, enfermedad pulmonar crónica, hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus pregestacional. Y el riesgo incrementa además entre más factores de riesgo. |
| CONCLUSIONES | Las pacientes gestantes con COVID-19 tienen más riesgo de severidad, entre mayor sea la edad y tengan comorbilidades de base. |

Clinical Findings and Disease Severity in Hospitalized Pregnant Women With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Valeria M. Savasi, MD, PhD, Francesca Parisi, MD, PhD, Luisa Patanè, MD, Enrico Ferrazzi, MD, Luigi Frigerio, MD, PhD, Antonio Pellegrino, MD, Arsenio Spinillo, MD, Saverio Tateo, MD, Mariacristina Ottoboni, MD, Paola Veronese, MD, PhD, Felice Petraglia, MD, Patrizia Vergani, MD, Fabio Facchinetti, MD, Donata Spazzini, MD, and Irene Cetin, MD, PhD

OBJECTIVE: To investigate the clinical evolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in hospitalized pregnant women and potential factors associated with severe maternal outcomes.

From the Department of Woman, Mother and Neonate, L. Sacco Hospital, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milan, the Department of Clinical and Biological Sciences, University of Milan, Milan, the Department of Obstetrics and Gynecology, Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, the Department of Obstetrics and Gynecology, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, the Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Milan, the Department of Obstetrics and Gynecology, A. Manzoni Hospital, ASST Lecco, Lecco, the Department of Obstetrics and Gynecology, University of Pavia, IRCCS Foundation Policlinico San Matteo, Pavia, the Department of Obstetrics and Gynecology, Santa Chiara Hospital, Trento, the Department of Obstetrics and Gynecology, AUSL Piacenza, Piacenza, the Obstetrics and Gynecology Unit, Department of Woman's and Child's Health, University Hospital of Padua, Padua, the Department of Experimental and Clinical Biomedical Sciences "Mario Serio," Obstetrics and Gynecology, University of Florence, Florence, the Department of Maternal Fetal Medicine, Fondazione MBBM, San Gerardo Hospital, University of Milano Bicocca, Monza, the Obstetrics Unit, Mother Infant Department, University Hospital Policlinico di Modena, Modena, and the Obstetrics and Gynecology Unit, Azienda Ospedaliera Bolognini, Serrate, Italy.

The authors thank Manuela Cardellaccio and Maria di Giminiani (Milan, Sacco), Enrico Iurlaro and Beatrice Tassi (Milan, Mangiagalli), Elena Ciriello, Giulia Fierro, and Santa Mariangela Barresi (Bergamo), Roberta Tironi and Giulia Pavone (Lecco), Pierpaolo Zorzato and Maria Teresa Gervasi (Padua), Francesca Perotti (Pavia), Marzia Maini and Clelia Callegari (Monza), Federico Mecacci and Caterina Serena (Florence), Renza Bonini and Monica Minopoli (Piacenza), Paola Algeri and Valentina Stagnati (Serrate), Liliana Mereu and Anna Boschetti (Trento), for their essential contribution to recruitment, data collection, and cleaning.

Each author has confirmed compliance with the journal's requirements for authorship. Published online ahead-of-print May 19, 2020.

Corresponding author: Francesca Parisi, MD, PhD, Department of Woman, Mother and Neonate, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milan, Italy; email: francesca.parisi@asst-fbf-sacco.it.

METHODS: We designed a prospective multicenter cohort study of pregnant women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection who were admitted to 12 Italian maternity hospitals between February 23 and March 28, 2020. Clinical records, laboratory and radiologic examinations, and pregnancy outcomes were collected. A subgroup of patients with severe disease was identified based on intensive care unit (ICU) admission, delivery for respiratory compromise, or both.

RESULTS: Seventy-seven patients were included, 14 of whom had severe disease (18%). Two thirds of the patients in the cohort were admitted during the third trimester, and 84% were symptomatic on admission. Eleven patients underwent urgent delivery for respiratory compromise (16%), and six were admitted to the ICU (8%). One woman received extracorporeal membrane oxygenation; no deaths occurred. Preterm delivery occurred in 12% of patients, and nine newborns were admitted to the neonatal intensive care unit. Patients in the severe subgroup had significantly higher pregestational body mass indexes (BMIs) and heart and respiratory rates and a greater frequency of fever or dyspnea on admission compared with women with a nonsevere disease evolution.

CONCLUSION: In our cohort, one in five women hospitalized with COVID-19 infection delivered urgently for respiratory compromise or were admitted to the ICU. None, however, died. Increased pregestational BMI and abnormal heart and respiratory rates on admission were associated with severe disease.

(Obstet Gynecol 2020;136:252-8)

| | |
|-------------------------------|---|
| ESTUDIO | Valeria M. Savasi, et al. Agosto 2020 |
| DISEÑO | Estudio de cohorte prospectivo multicéntrico |
| OBJETIVO | Identificar características clínicas y datos de severidad en las pacientes gestantes con COVID-19 así como su evolución. |
| PACIENTES | Se incluyeron 77 pacientes de las cuales, 14 presentaban enfermedad severa. 2/3 de las pacientes se encontraban en el tercer trimestre de gestación y 84% eran sintomáticas. |
| PUNTOS EVALUADOS Y RESULTADOS | 16% de pacientes requirieron cesárea de emergencia por falla ventilatoria de la madre. 8% requirieron ingreso a UCI. 1 paciente estuvo en ECMO. Ninguna falleció. 12% tuvieron partos pretérminos. Todas las pacientes con COVID severo eran obesas. |
| CONCLUSIONES | El índice de masa corporal alto fue asociado con severidad de las enfermedad, así como frecuencia respiratoria y cardiaca anormales al ingreso hospitalario. |

The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis

Shu Qin Wei MD PhD, Marianne Bilodeau-Bertrand MSc, Shiliang Liu MB PhD, Nathalie Auger MD MSc

■ Cite as: *CMAJ* 2021 April 19;193:E540-8. doi: 10.1503/cmaj.202604; early-released March 19, 2021

ABSTRACT

Background: The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal and newborn health is unclear. We aimed to evaluate the association between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection during pregnancy and adverse pregnancy outcomes.

METHODS: We conducted a systematic review and meta-analysis of observational studies with comparison data on SARS-CoV-2 infection and severity of COVID-19 during pregnancy. We searched for eligible studies in MEDLINE, Embase, ClinicalTrials.gov, medRxiv and Cochrane databases up to Jan. 29, 2021, using Medical Subject Headings terms

and keywords for “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 OR SARS-CoV-2 OR coronavirus disease 2019 OR COVID-19” AND “pregnancy.” We evaluated the methodologic quality of all included studies using the Newcastle-Ottawa Scale. Our primary outcomes were preeclampsia and preterm birth. Secondary outcomes included stillbirth, gestational diabetes and other pregnancy outcomes. We calculated summary odds ratios (ORs) or weighted mean differences with 95% confidence intervals (CI) using random-effects meta-analysis.

RESULTS: We included 42 studies involving 438 548 people who were pregnant.

Compared with no SARS-CoV-2 infection in pregnancy, COVID-19 was associated with preeclampsia (OR 1.33, 95% CI 1.03 to 1.73), preterm birth (OR 1.82, 95% CI 1.38 to 2.39) and stillbirth (OR 2.11, 95% CI 1.14 to 3.90). Compared with mild COVID-19, severe COVID-19 was strongly associated with preeclampsia (OR 4.16, 95% CI 1.55 to 11.15), preterm birth (OR 4.29, 95% CI 2.41 to 7.63), gestational diabetes (OR 1.99, 95% CI 1.09 to 3.64) and low birth weight (OR 1.89, 95% CI 1.14 to 3.12).

INTERPRETATION: COVID-19 may be associated with increased risks of preeclampsia, preterm birth and other adverse pregnancy outcomes.

| | |
|-------------------------------|--|
| ESTUDIO | Shu Qin Wei, et al. Marzo 2021. |
| DISEÑO | Revisión sistemática y meta-análisis |
| OBJETIVO | Evaluar la asociación entre la infección por COVID-19 durante el embarazo y el desarrollo de complicaciones obstétricas |
| PACIENTES | Se incluyeron 42 estudios, para un total de 438.548 pacientes gestantes. |
| PUNTOS EVALUADOS Y RESULTADOS | Se vio la infección por COVID-19 asociada a desarrollo de complicaciones como: <ul style="list-style-type: none"> - Preeclampsia - Parto pretérmino - Muerte neonatal En el caso de COVID severo, las pacientes desarrollaron: <ul style="list-style-type: none"> - Preeclampsia - Parto pretérmino - Diabetes gestacional - Bajo peso al nacer |
| CONCLUSIONES | El COVID-19 puede asociarse con aumento del riesgo de preeclampsia, parto pretérmino y otras complicaciones obstétricas. |

COVID-19 infection in pregnant women: Review of maternal and fetal outcomes

Deemah Salem^{1,2} | Fawzi Katranji³ | Talah Bakdash⁴

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Mohammad Bin Rashid University of Medicine and Health Sciences, Dubai, UAE

²Department of Obstetrics and Gynecology, Genesis Healthcare Center, Dubai, UAE

³Department of Pulmonary Medicine, Michigan State University School of Osteopathic Medicine, East Lansing, MI, USA

⁴School of Medicine, University of Kansas, Kansas City, KS, USA

***Correspondence**

Deemah Salem, Genesis Healthcare Center, Office 205, Building 49, Dubai Healthcare City, Dubai, United Arab Emirates.
Email: Drdeemah@genesis-dubai.com

Abstract

Pregnant women, their fetuses, and newborns are likely to represent a high-risk population during the current coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Literature on the outcomes of COVID-19 infections during pregnancy is slowly building up. The aim of the present review was to gather evidence from relevant articles published in English from January to August 2020 in Medline and Google Scholar. The review revealed that pregnant women who become COVID-19-positive are usually either asymptomatic or mild-to-moderately symptomatic, similar to non-pregnant women. Pneumonia is one of the most common outcomes in pregnant women with COVID-19. However, it cannot be conclusively said that SARS-CoV-2 infection increases the risk of maternal, fetal, and neonatal complications. Pregnant women with COVID-19 with co-morbidities have increased risks of complications: there are regional variations in the rates of adverse outcomes reported. Though uncommon, the review shows that vertical transmission is possible. Additionally, the third trimester seems to be the most vulnerable period of infection. This aspect needs to be researched further to activate surveillance programs at the end of second trimester. Overall, it is necessary to monitor pregnant women before and after delivery, and their infants, during this pandemic.

KEYWORDS

adverse effects, COVID-19, fetal outcome, hospital admission, maternal outcome, pregnant women, SARS-CoV-2, vertical transmission

| | |
|-------------------------------|--|
| ESTUDIO | Deemah Salem, et al. Noviembre 2020. |
| DISEÑO | Revisión sistemática |
| OBJETIVO | Revisar evidencia relevante de la evolución del COVID-19 en pacientes gestantes |
| PACIENTES | Se incluyeron 12 artículos, para un total de 1482 pacientes |
| PUNTOS EVAULADOS Y RESULTADOS | El rango de severidad de la infección fue de leve a moderado. Se documentó que la mayoría de gestantes que adquieren la infección por COVID-19, desarrollan neumonía. |
| CONCLUSIONES | No se puede decir con certeza que la infección por COVID-19 aumente el riesgo de complicaciones materno-fetales. |

ARTÍCULO 15: The severity of COVID-19 among pregnant women and the risk of adverse maternal outcomes.

The severity of COVID-19 among pregnant women and the risk of adverse maternal outcomes

Parisa Samadi¹ | Zahra Alipour² | Maryam Ghaedrahmati³ | Roghayeh Ahangari⁴

¹Department of Midwifery and Reproductive Health, School of Nursing and Midwifery, University of Medical Sciences Tehran, Tehran, Iran

²Department of Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran

³Narges Social Security Organization, Dorood, Lorestan, Iran

⁴Department of Obstetrics & Gynecology, Faculty of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran

Correspondence

Zahra Alipour, School of Nursing and Midwifery, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.
Email: kanom_alipour@yahoo.com

Funding information

Qom University of Medical Sciences, Grant/Award Number: IR.MUQ.REC.1399.152

Abstract

Objective: To evaluate the relationship between the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and the risk of adverse maternal outcomes.

Methods: A descriptive-analytical cross-sectional study conducted on 258 pregnant women who were hospitalized due to confirmed COVID-19 from March 2020 to January 2021 at the Forghani Hospital in Qom, Iran. Demographic and obstetric characteristics, laboratory findings, and adverse maternal outcomes were recorded from the patients' medical records. The Fisher exact test, one-way analysis of variance, and regression logistics were used to assess the relationship between variables.

Results: Of the total study population, 206 (79.8%) pregnant women had mild to moderate disease, 43 (16.7%) had severe disease, and 9 (3.5%) were in the critical stage of the disease. Eight women (3.1%) died and 33 (12.8%) were admitted to the intensive care unit (ICU). The most important demographic factors associated with the severity of the disease were ethnicity, underlying conditions, maternal age, and parity. The severity of the disease was significantly associated with increased cesarean delivery and admission to the ICU.

Conclusion: Pregnant women with severe and critical disease had a high rate of cesarean delivery and admission to the ICU. There were eight cases of maternal mortality.

KEYWORDS

adverse maternal outcomes, coronavirus disease 2019, COVID-19, pregnant women, severity

| | |
|------------------------------------|---|
| ESTUDIO | Parisa Samadi, et al Enero 2021 |
| DISEÑO | Estudio transversal descriptivo |
| OBJETIVO | Revisar evidencia relevante de la evolución del COVID-19 en pacientes gestantes |
| PACIENTES | Se incluyeron 206 pacientes con enfermedad leve a moderada |
| PUNTOS EVAUADOS Y RESULTADOS | 17% desarrollaron enfermedad severa y 3.5% crítica 12.8% requirieron ingreso a unidad de cuidado intensivo 3.1% fallecieron Los principales factores que se asociaron con severidad fueron la etnia, comorbilidades, edad materna y paridad. |
| CONCLUSIONES | Las pacientes con enfermedad severa y crítica fueron más propensas a requerir parto por cesárea e ingreso a unidades de cuidado intensivo, además de que en el estudio hubieron 8 muertes maternas. |

ARTÍCULO 16: Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19: The INTERCOVID Multinational Cohort Study

Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection The INTERCOVID Multinational Cohort Study

José Villar, MD; Shabina Ariff, MD; Robert B. Gunier, PhD; Ramachandran Thiruvengadam, MD; Stephen Rauch, MPH; Alexey Kholin, MD; Paola Roggero, PhD; Federico Prefumo, PhD; Marynna Silva do Vale, MD; Jorge Arturo Cardona-Perez, MD; Nerea Maiz, PhD; Irene Cetin, MD; Valeria Savasi, PhD; Philippe Deruelle, PhD; Sarah Rae Easter, MD; Joanna Sichiou, MD; Constanza P. Soto Conit, MD; Errawati Errawati, PhD; Mohak Mhatre, MD; Jagjit Singh Teji, MD; Becky Liu, MBBS; Carola Capelli, MD; Manuela Oberlo, MD; Laura Salazar, MD; Michael G. Gravett, MD; Paolo Ivo Cavoretto, PhD; Vincent Bizon Nachinab, MD; Hadiza Galadanci, MSc; Daniel Oros, PhD; Adejumoke Idowu Ayede, MD; Loic Sentilhes, PhD; Babagana Bako, MD; Mónica Savorani, MD; Hellas Cena, PhD; Perla K. García-May, MD; Saturday Etuk, MD; Roberto Casale, MD; Sherief Abd-Elslam, PhD; Satoru Ikenoue, PhD; Muhammad Baffah Aminu, MD; Carmen Vecciarelli, MD; Eduardo A. Duro, MD; Mustapha Ado Usman, MBBS; Yetunde John-Akinola, PhD; Ricardo Nieto, MD; Enrico Ferrazzi, MD; Zulfiqar A. Bhutta, PhD; Ana Langer, MD; Stephen H. Kennedy, MD; Aris T. Papageorgiou, MD

Editorial page 781
Supplemental content

IMPORTANCE Detailed information about the association of COVID-19 with outcomes in pregnant individuals compared with not-infected pregnant individuals is much needed.

OBJECTIVE To evaluate the risks associated with COVID-19 in pregnancy on maternal and neonatal outcomes compared with not-infected, concomitant pregnant individuals.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS In this cohort study that took place from March to October 2020, involving 43 institutions in 18 countries, 2 unmatched, consecutive, not-infected women were concomitantly enrolled immediately after each infected woman was identified, at any stage of pregnancy or delivery, and at the same level of care to minimize bias. Women and neonates were followed up until hospital discharge.

EXPOSURES COVID-19 in pregnancy determined by laboratory confirmation of COVID-19 and/or radiological pulmonary findings or 2 or more predefined COVID-19 symptoms.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES The primary outcome measures were indices of (maternal and severe neonatal/perinatal) morbidity and mortality; the individual components of these indices were secondary outcomes. Models for these outcomes were adjusted for country, month entering study, maternal age, and history of morbidity.

RESULTS A total of 706 pregnant women with COVID-19 diagnosis and 1424 pregnant women without COVID-19 diagnosis were enrolled, all with broadly similar demographic characteristics (mean [SD] age, 30.2 [6.1] years). Overweight early in pregnancy occurred in 323 women (48.6%) with COVID-19 diagnosis and 554 women (40.2%) without. Women with COVID-19 diagnosis were at higher risk for preeclampsia/eclampsia (relative risk [RR], 1.76; 95% CI, 1.27-2.43), severe infections (RR, 3.38; 95% CI, 1.63-7.01), intensive care unit admission (RR, 5.04; 95% CI, 3.13-8.10), maternal mortality (RR, 22.3; 95% CI, 2.88-172), preterm birth (RR, 1.59; 95% CI, 1.30-1.94), medically indicated preterm birth (RR, 1.97; 95% CI, 1.56-2.51), severe neonatal morbidity index (RR, 2.66; 95% CI, 1.69-4.18), and severe perinatal morbidity and mortality index (RR, 2.14; 95% CI, 1.66-2.75). Fever and shortness of breath for any duration was associated with increased risk of severe maternal complications (RR, 2.56; 95% CI, 1.92-3.40) and neonatal complications (RR, 4.97; 95% CI, 2.11-11.69). Asymptomatic women with COVID-19 diagnosis remained at higher risk only for maternal morbidity (RR, 1.24; 95% CI, 1.00-1.54) and preeclampsia (RR, 1.63; 95% CI, 1.01-2.63). Among women who tested positive (98.1% by real-time polymerase chain reaction), 54 (13%) of their neonates tested positive. Cesarean delivery (RR, 2.15; 95% CI, 1.18-3.91) but not breastfeeding (RR, 1.10; 95% CI, 0.66-1.85) was associated with increased risk for neonatal test positivity.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE In this multinational cohort study, COVID-19 in pregnancy was associated with consistent and substantial increases in severe maternal morbidity and mortality and neonatal complications when pregnant women with and without COVID-19 diagnosis were compared. The findings should alert pregnant individuals and clinicians to implement strictly all the recommended COVID-19 preventive measures.

JAMA Pediatr. 2021;175(8):817-826. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1050
Published online April 22, 2021. Corrected on November 15, 2021.

Author Affiliations: Author affiliations are listed at the end of this article.

Corresponding Author: Aris T. Papageorgiou, MD, Nuffield Department of Women's & Reproductive Health, University of Oxford, Women's Centre, John Radcliffe Hospital, Headington, Oxford OX3 9DU, United Kingdom (aris.papageorgiou@wrh.ox.ac.uk).

| | |
|-------------------------------|---|
| ESTUDIO | José Villar, et al Noviembre 2021 |
| DISEÑO | Estudio de cohorte multinacional |
| OBJETIVO | Evaluar los factores de riesgo asociados con la evolución de la enfermedad por COVID-19 en pacientes gestantes y sus productos, en comparación con pacientes gestantes no infectadas |
| PACIENTES | Se incluyeron 43 instituciones en 18 países, para un total de 706 pacientes COVID positivas, y 1424 COVID negativas. |
| PUNTOS EVALUADOS Y RESULTADOS | 48.6% de las pacientes eran obesas Las pacientes con COVID positivo fueron más propensas a desarrollar trastornos hipertensivos del embarazo, infecciones severas, requerimiento de ingreso a unidades de cuidado intensivo, mortalidad materna, partos pretérminos y morbimortalidad peri y neonatal. |
| CONCLUSIONES | La infección por COVID-19 se vio sustancialmente asociada a un aumento en la morbimortalidad materna y complicaciones neonatales |

Original Research

Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

*Torri D. Metz, MD, MS, Rebecca G. Clifton, PhD, Brenna L. Hughes, MD, Grecio Sandoval, MA, George R. Saade, MD, William A. Grobman, MD, MBA, Tracy A. Manuck, MD, MS, Menachem Miodovnik, MD, Amber Sowles, BSN, RN, Kelly Clark, BSN, RN, Cynthia Gyamfi-Bannerman, MD, MS, Hector Mendez-Figueroa, MD, Harish M. Sehdev, MD, Dwight J. Rouse, MD, Alan T.N. Tita, MD, PhD, Jennifer Bailit, MD, MPH, Maged M. Costantine, MD, Hyagriv N. Simhan, MD, and George A. Macones, MD, for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network**

OBJECTIVE: To describe coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity in pregnant patients and evaluate the association between disease severity and perinatal outcomes.

METHODS: We conducted an observational cohort study of all pregnant patients with a singleton gestation and a positive test result for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) who delivered at 1 of 33 U.S. hospitals in 14 states from March 1 to July 31, 2020. Disease severity was classified by National Institutes of Health criteria. Maternal, fetal, and neonatal outcomes were abstracted by centrally trained and

certified perinatal research staff. We evaluated trends in maternal characteristics and outcomes across COVID-19 severity classes and associations between severity and outcomes by multivariable modeling.

RESULTS: A total of 1,219 patients were included: 47% asymptomatic, 27% mild, 14% moderate, 8% severe, 4% critical. Overall, 53% were Hispanic; there was no trend in race-ethnicity distribution by disease severity. Those with more severe illness had older mean age, higher median body mass index, and pre-existing medical comorbidities. Four maternal deaths (0.3%) were attributed to COVID-19. Frequency of perinatal death or a positive

| | |
|------------------------------------|--|
| ESTUDIO | Torri D. Metz, et al Abril 2021 |
| DISEÑO | Estudio de cohorte observacional |
| OBJETIVO | Describir la severidad de COVID en las pacientes gestantes y evaluar su asociación con la evolución maternofetal |
| PACIENTES | Se incluyeron 1219 pacientes en 33 hospitales |
| PUNTOS EVAUADOS Y RESULTADOS | 47% fueron asintomáticas, 27% leves, 14% moderadas, 8% severas y 4% críticas Las pacientes con enfermedad severa y crítica eran mayores, con índice de masa corporal elevado y comorbilidades de base. Sus principales complicaciones fueron: trastornos hipertensivos del embarazo y parto pretérmino. |
| CONCLUSIONES | La infección por COVID-19 severa y crítica en las pacientes gestantes aumentó el riesgo de complicaciones maternofetales. |

Adverse Pregnancy Outcomes Among Individuals With and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

A Systematic Review and Meta-analysis

Benjamin J. F. Huntley, MD, Isabelle A. Mulder, Daniele Di Mascio, MD, William S. Vintzileos, MD, Anthony M. Vintzileos, MD, Vincenzo Berghella, MD, and Suneet P. Chauhan, MD, Hon DSc

OBJECTIVE: To compare the risk of intrauterine fetal death (20 weeks of gestation or later) and neonatal death among individuals who tested positive for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) compared with those who tested negative for SARS-CoV-2 on admission for delivery.

DATA SOURCES: MEDLINE, Ovid, EMBASE, Cumulative Index to Nursing and Allied Health, and Cochrane Library were searched from their inception until July 17, 2020. Hand search for additional articles continued through September 24, 2020. ClinicalTrials.gov was searched on October 21, 2020.

METHODS OF STUDY SELECTION: The inclusion criteria were publications that compared at least 20 cases of

both pregnant patients who tested positive for SARS-CoV-2 on admission to labor and delivery and those who tested negative. Exclusion criteria were publications with fewer than 20 individuals in either category or those lacking data on primary outcomes. A systematic search of the selected databases was performed, with co-primary outcomes being rates of intrauterine fetal death and neonatal death. Secondary outcomes included rates of maternal and neonatal adverse outcomes.

TABULATION, INTEGRATION, AND RESULTS: Of the 941 articles and completed trials identified, six studies met criteria. Our analysis included 728 deliveries to patients who tested positive for SARS-CoV-2 and 3,836 contemporaneous deliveries to patients who tested negative. Intrauterine fetal death occurred in 8 of 728 (1.1%) patients who tested positive and 44 of 3,836 (1.1%) who tested negative ($P=.60$). Neonatal death occurred in 0 of 432 (0.0%) patients who tested positive and 5 of 2,400 (0.2%) who tested negative ($P=.90$). Preterm birth occurred in 95 of 714 (13.3%) patients who tested positive and 446 of 3,759 (11.9%) who tested negative ($P=.31$). Maternal death occurred in 3 of 559 (0.5%) patients who tested positive and 8 of 3,155 (0.3%) who tested negative ($P=.23$).

CONCLUSION: The incidences of intrauterine fetal death and neonatal death were similar among individuals who tested positive compared with negative for SARS-CoV-2 when admitted to labor and delivery. Other immediate outcomes of the newborns were also similar among those born to individuals who tested positive compared with negative for SARS-CoV-2.

From the Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, McGovern Medical School, the University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, Texas; the Department of Maternal and Child Health and Urological Sciences, Sapienza University of Rome, Rome, Italy; the Department of Obstetrics and Gynecology, NYU Langone Health, NYU Winthrop Hospital, NYU Long Island School of Medicine, Mineola, New York; and the Division of Maternal-Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Sidney Kimmel Medical College of Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania.

The authors thank Emma Silva, librarian at the University of Texas Health Sciences Center at Houston, for her assistance with initiating the literature search.

Each author has confirmed compliance with the journal's requirements for authorship.

Corresponding author: Benjamin J.F. Huntley, MD, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, McGovern Medical School, Houston, TX; email: Benjamin.Huntley@uth.tmc.edu.

| | |
|-------------------------------|--|
| ESTUDIO | Benjamin Huntley, et al Abril 2021 |
| DISEÑO | Revisión sistemática y meta-análisis |
| OBJETIVO | Comparar el riesgo de muerte fetal intrauterina y de muerte neonatal en pacientes positivas por COVID-19, versus pacientes negativas al ingreso hospitalario |
| PACIENTES | Se incluyeron 941 artículos, incluyendo 728 partos de pacientes COVID positivas y 3836 de pacientes COVID negativas |
| PUNTOS EVALUADOS Y RESULTADOS | 13% de las pacientes positivas tuvieron partos pretérminos 1.1% de muerte fetal intrauterina y 0% neonatal en las pacientes positivas |
| CONCLUSIONES | La incidencia de muerte fetal y neonatal fue similar entre las pacientes positivas y negativas por COVID-19 |

Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis

Maryamsadat Jafari¹ | Ali Pormohammad² | Saeideh Aghayari Sheikh Neshin³ |
 Saied Ghorbani⁴ | Deepanwita Bose^{5,6} | Shohreh Alimohammadi¹ |
 Sedigheh Basirjafari⁷ | Mehdi Mohammadi⁸ | Cody Rasmussen-Ivey⁹ |
 Mohammad Hossein Razizadeh⁴ | Masoud Nouri-Vaskeh¹⁰ | Mohammad Zarei^{11,12}

¹Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Hamedan University of Medical Science, Hamedan, Iran

²Department of Biological Sciences, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

³Neuroscience Research Center, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

⁴Department of Virology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Science, Tehran, Iran

⁵Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

⁶Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

⁷Department of Radiology, Hashemi Rafsanjani Hospital, North Khorasan University of Medical Sciences, Shirvan, Iran

⁸Department of Biological Science, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

⁹John B. Little Center for Radiation Sciences, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA

¹⁰Immunology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

¹¹Center of Mitochondrial and Epigenomic Medicine, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania, USA

¹²Department of Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Summary

In a large-scale study, 128176 non-pregnant patients (228 studies) and 10000 pregnant patients (121 studies) confirmed COVID-19 cases included in this Meta-Analysis. The mean (confidence interval [CI]) of age and gestational age of admission (GA) in pregnant women was 33 (28–37) years old and 36 (34–37) weeks, respectively. Pregnant women show the same manifestations of COVID-19 as non-pregnant adult patients. Fever (pregnant: 75.5%; non-pregnant: 74%) and cough (pregnant: 48.5%; non-pregnant: 53.5%) are the most common symptoms in both groups followed by myalgia (26.5%) and chill (25%) in pregnant and dysgeusia (27%) and fatigue (26.5%) in non-pregnant patients. Pregnant women are less probable to show cough (odds ratio [OR] 0.7; 95% CI 0.67–0.75), fatigue (OR: 0.58; CI: 0.54–0.61), sore throat (OR: 0.66; CI: 0.61–0.7), headache (OR: 0.55; CI: 0.55–0.58) and diarrhea (OR: 0.46; CI: 0.4–0.51) than non-pregnant adult patients. The most common imaging found in pregnant women is ground-glass opacity (57%) and in non-pregnant patients is consolidation (76%). Pregnant women have higher proportion of leukocytosis (27% vs. 14%), thrombocytopenia (18% vs. 12.5%) and have lower proportion of raised C-reactive protein (52% vs. 81%) compared with non-pregnant patients. Leucopenia and lymphopenia are almost the same in both groups. The most common comorbidity in pregnant patients is diabetes (18%) and in non-pregnant patients is hypertension (21%). Case fatality rate (CFR) of non-pregnant hospitalized patients is 6.4% (4.4–8.5), and mortality due to all-cause for pregnant patients is 11.3% (9.6–13.3). Regarding the complications of pregnancy, postpartum hemorrhage (54.5% [7–94]), caesarean delivery (48% [42–54]), preterm labor (25% [4–74]) and preterm birth (21% [12–34]) are in turn the most

| | |
|------------------------------|--|
| ESTUDIO | Maryamsadat Jafari, et al. Diciembre 2020 |
| DISEÑO | Revisión sistemática y meta-análisis |
| OBJETIVO | Comparar las características clínicas y evolución de gestantes COVID positivas, versus grupo de control |
| PACIENTES | Se incluyeron 128,176 pacientes no gestantes y 10,000 pacientes gestantes positivas por COVID. |
| PUNTOS EVAUADOS Y RESULTADOS | Los principales síntomas en ambos grupos fueron: fiebre, tos, y mialgias. Las gestantes tuvieron más incidencia de leucocitosis, trombocitopenia y elevación de proteína C reactiva. Las principales complicaciones en las gestantes fueron: hemorragia postparto y parto pretérmino Las gestantes tuvieron 11.3% de mortalidad |
| CONCLUSIONES | La clínica de pacientes gestantes comparadas con la población general es similar, pero sí se ven más predisuestas a infecciones y complicaciones obstétricas |

OPEN **Maternal outcomes and risk factors for COVID-19 severity among pregnant women**

Manon Vouga^{1,82}, Guillaume Favre^{1,82}, Oscar Martinez-Perez^{2,82}, Leo Pomar^{1,82}, Laura Forcen Acebal³, Alejandra Abascal-Saiz⁴, Maria Rosa Vila Hernandez⁵, Najeh Hcini⁶, Véronique Lambert⁶, Gabriel Carles⁶, Joanna Sichitiu^{1,7}, Laurent Salomon⁷,

Pregnant women may be at higher risk of severe complications associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which may lead to obstetrical complications. We performed a case control study comparing pregnant women with severe coronavirus disease 19 (cases) to pregnant women with a milder form (controls) enrolled in the COVI-Preg international registry cohort between March 24 and July 26, 2020. Risk factors for severity, obstetrical and

immediate neonatal outcomes were assessed. A total of 926 pregnant women with a positive test for SARS-CoV-2 were included, among which 92 (9.9%) presented with severe COVID-19 disease. Risk factors for severe maternal outcomes were pulmonary comorbidities [aOR 4.3, 95% CI 1.9–9.5], hypertensive disorders [aOR 2.7, 95% CI 1.0–7.0] and diabetes [aOR 2.2, 95% CI 1.1–4.5]. Pregnant women with severe maternal outcomes were at higher risk of caesarean section [70.7% (n = 53/75)], preterm delivery [62.7% (n = 32/51)] and newborns requiring admission to the neonatal intensive care unit [41.3% (n = 31/75)]. In this study, several risk factors for developing severe complications of SARS-CoV-2 infection among pregnant women were identified including pulmonary comorbidities, hypertensive disorders and diabetes. Obstetrical and neonatal outcomes appear to be influenced by the severity of maternal disease.

| | |
|-------------------------------|---|
| ESTUDIO | Manon Vouga, et al. Noviembre 2021 |
| DISEÑO | Estudio de cohorte con casos y controles |
| OBJETIVO | Comparar los factores de riesgo y evolución de pacientes gestantes con COVID severo versus leve y moderado |
| PACIENTES | Se incluyeron 926 pacientes positivas |
| PUNTOS EVALUADOS Y RESULTADOS | 10% de las pacientes tenían COVID severo Los principales factores de riesgo identificados para severidad fueron: patologías pulmonares, hipertensión arterial y diabetes mellitus. Las pacientes con COVID severo, tuvieron más requerimiento de cesárea, así como incidencia de parto pretérmino |
| CONCLUSIONES | Las pacientes con comorbilidades asociadas parecen ser las más propensas a desarrollar datos de severidad y complicaciones ante la infección por COVID-19. |

ANEXO 6. PROTOCOLO DE MANEJO DE LAS PACIENTES GESTANTES CON COVID-19

INGRESO AL SERVICIO Y TRIAGE

Como está estipulado en prácticamente todos los servicios de emergencias en nuestro país, la paciente gestante con sospecha o diagnóstico de COVID-19, ingresa por el área de COVID o de sintomáticos respiratorios, en donde deberá ser debidamente clasificada.

Se realiza un TRIAGE estándar en base a la clasificación por sistema CTAS.

VALORACIÓN INICIAL

En lo referente a la valoración inicial de la paciente en el consultorio o área de sintomáticos respiratorios, se debe hacer una valoración clínica adecuada y dirigida en busca de signos o síntomas de alarma en la paciente.

Primeramente, valorar los signos vitales de ingreso, siendo que a nivel internacional los estudios de las pacientes gestantes con COVID-19 han documentado como principales alteraciones de ingreso: la taquicardia y taquipnea; y su relación con peor evolución clínica (50); y es parte de lo que debemos tomar en cuenta particularmente en este grupo poblacional.

Tanto el Ministerio de Salud de Costa Rica, como las guías nacionales locales de cada centro y las internacionales como la de la Organización Mundial de la Salud, recomiendan utilizar escalas de severidad desde el ingreso, siendo que, las principales recomendadas son: Q-SOFA (ver imagen 1) y NEWS 2 (ver imagen 2). (55–57)

SEPSIS_{3.0} & Quick SOFA

Criterio: **INFECCIÓN**
+
presencia de 2 o más puntos de la escala Quick SOFA

- 1** Alteración del nivel de consciencia
Escala Glasgow ≤ 13 puntos
- 2** Tensión arterial sistólica
 ≤ 100 mmHg
- 3** Frecuencia respiratoria
 ≥ 22 rpm



IMAGEN 1.

Escala de Quick SOFA:

tomada de <https://ubicuasemes.org/?p=496>

Tabla 3: Escala de advertencia temprana NEWS 2 (National Early Warning Score 2).

| Parámetro fisiológico | Escala | | | | | | |
|---|--------|--------|-----------|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Frecuencia respiratoria | ≤ 8 | | 9-11 | 12-20 | | 21-24 | ≥ 25 |
| Saturación de oxígeno (SpO ₂) | ≤ 91 | 92-93 | 94-95 | ≤ 96 | | | |
| SpO ₂ en caso de EPOC | ≤ 83 | 84-85 | 86-87 | 88-92 ≤ 93 sin O ₂ | 93-94 con O ₂ | 95-96 con O ₂ | ≥ 97 con O ₂ |
| ¿Oxígeno suplementario? | | Sí | | Aire ambiente | | | ≥ 220 |
| Tensión arterial sistólica | ≤ 90 | 91-100 | 101-110 | 111-219 | | | |
| Frecuencia cardíaca | ≤ 40 | | 41-50 | 51-90 | 91-110 | 111-130 | ≥ 131 |
| Nivel de consciencia | | | | Alerta | | | C, V, D, I |
| Temperatura | ≤ 35.0 | | 35.1-36.0 | 36.1-38.0 | 38.1-39.0 | ≥ 39.1 | |

Reproducido con autorización de: Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS 2): Standardising the assessment of acute illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP; 2017.

Tabla 4: Respuestas ante la escala NEWS 2 (de acuerdo a rango).

| Calificación NEWS 2 | Riesgo clínico | Respuesta clínica |
|--------------------------|----------------|---|
| 0 | Bajo | Continuar cuidados de enfermería Signos vitales cada 12 horas |
| 1-4 | Bajo | Continuar cuidados de enfermería Signos vitales cada 4-6 horas |
| 3 en cualquier parámetro | Bajo/medio | Respuesta urgente en piso o ala* Signos vitales cada hora |
| 5-6 | Medio | Respuesta urgente en piso o ala* Signos vitales cada hora |
| 7 o más | Alto | Respuesta emergente** Monitoreo continuo de signos vitales |

* Respuesta por médico o equipo capacitado para atender pacientes con deterioro agudo.

** El equipo de respuesta rápida debe estar capacitado para el manejo crítico, incluyendo manejo de vía aérea.

Reproducido con autorización de: Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS 2): Standardising the assessment of acute illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP; 2017.

IMAGEN 2.

Escala de NEWS 2:

Tomada de www.medigraphic.com

Como todo paciente en el servicio de emergencias, se debe hacer la historia clínica, enfocado hacia la búsqueda de datos que confieran riesgo de severidad o complicaciones para la paciente.

Particularmente para la paciente gestante, debemos preguntar por comorbilidades de base, diagnosticadas antes del embarazo, así como enfermedades obstétricas actuales, condición del embarazo actual y edad gestacional; además de sus síntomas actuales, recordando preguntar por presencia o ausencia de datos sugestivos de compromiso obstétrico, como sangrado uterino, leucorrea, contracciones y movimientos fetales.

Se ha mencionado ampliamente en la presente revisión, que hay a la fecha varios estudios que coinciden en identificar la hipertensión arterial, diabetes pregestacional, multiparidad, edad mayor de 25 años y la obesidad como factores de riesgo para presentaciones de severidad en la paciente gestante que adquiere la infección por COVID-19 (38,53), y por tanto deben tomarse en cuenta. De hecho, son parte de las recomendaciones actuales de abordaje de los pacientes con COVID según la última actualización de la Organización Mundial de la Salud de noviembre 2021. (56)

Se debe realizar un adecuado examen físico, buscando datos de compromiso neurológico, signos de dificultad respiratoria, uso de músculos accesorios, ruidos agregados a la auscultación, datos de hipoperfusión o shock, además de la valoración obstétrica general para determinar bienestar fetal.

LABORATORIOS

A todas aquellas pacientes con alteración en signos vitales, franca dificultad respiratoria a su ingreso o datos de riesgo al examen físico debe completarse el abordaje

con estudios de laboratorio en busca de severidad o complicaciones agregadas; con el fin de definir disposición de la paciente. (14,56)

Se deben incluir:

- Gases arteriales
- Hemograma
- Pruebas de función renal
- Electrolitos completos
- Pruebas de función hepática
- Coagulación
- Troponina y CPK
- Ácido úrico
- Dímero D
- Fibrinógeno
- DHL
- PCR
- PCT

Pacientes con sospecha clínica de severidad o estado crítico de ingreso, además pedir:

- IL-6
- Ferritina
- Serologías
- Hemocultivos
- Urocultivo

ESTUDIOS DE IMAGEN

Respecto a los estudios de imagen, se recomienda hacer una valoración inicial siempre con ultrasonografía en busca de líneas B o patrón B pulmonar, derrame pleural,

neumotórax, consolidados, datos de tromboembolismo pulmonar, falla ventricular y derrame pericárdico. (21,22,35)

En abdomen, se puede valorar vena cava principalmente, y a grandes rasgos se puede valorar latido cardíaco fetal.

Además, como en cualquier otro paciente con sospecha de COVID, se debe completar una radiografía de tórax, para lo cual se cubre el abdomen de la paciente en el momento de la toma de esta. Conociéndose que, en el primer trimestre de embarazo, los rads de una radiografía simple de abdomen o incluso de una tomografía de tórax son muy bajos para incurrir en alguna complicación fetal, y es algo que debe explicársele claramente a la paciente y obtenerse un consentimiento informado de ser posible.(22,34,35)

PRUEBA DE COVID

Se debe tomar el hisopado nasal estándar a la paciente con sospecha de la enfermedad. Además, según el área de salud en que sea valorada, de contar con serologías por COVID (anticuerpos), dada la alta prevalencia de la infección, pueden ayudar a esclarecer casos donde haya duda de actividad de la enfermedad. (56,57)

CRITERIOS DE SEVERIDAD

Los criterios actuales establecidos por la Organización Mundial de la Salud en su últimas guías de manejo de los pacientes con COVID-19, se dividen en: leve, moderado, severo y crítico. (56) En donde:

- **ENFERMEDAD LEVE:** Pacientes sintomáticas que cumplen definición de COVID positiva, sin evidencia de neumonía viral o de insuficiencia respiratoria. (56,58)

- **ENFERMEDAD MODERADA:** Paciente con signos clínicos de neumonía viral, incluidos: fiebre, tos, disnea, taquipnea; sin compromiso de oxigenación (deben mantener en el caso de la gestante una saturación mínima de 92-94% aire ambiente). (56,58)

- **ENFERMEDAD SEVERA:** Pacientes con signos clínicos de neumonía viral: fiebre, tos, disnea, taquipnea; además de uno o más de los siguientes: frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones por minuto o saturación de oxígeno <92% en el caso de la paciente gestante. (56,58)

- **ENFERMEDAD CRÍTICA:** Definido por el diagnóstico de distrés respiratorio propiamente dicho: al menos 1 semana de síntomas respiratorios o empeoramiento de los síntomas respiratorios, además de infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax o tomografía no causado por otra entidad o etiología. (56,58)
 - **DISTRÉS RESPIRATORIO LEVE:** Índice respiratorio de 200 a ≤ 300 mmHg (con PEEP o CPAP ≥ 5 mmHg)
 - **DISTRÉS RESPIRATORIO MODERADO:** Índice respiratorio de 100 a ≤ 200 mmHg. (con PEEP o CPAP ≥ 5 mmHg)
 - **DISTRÉS RESPIRATORIO SEVERO:** Índice respiratorio de ≤ 100 mmHg. (con PEEP o CPAP ≥ 5 mmHg)

DATOS DE ALTO RIESGO PARA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD Y COMPLICACIONES

Los datos de alto riesgo para progresión de la enfermedad, generales para los pacientes adultos incluyen (23,59):

- Linfopenia $<800/\text{mm}^3$
- Dímero D $>1000 \text{ ng/ml}$
- IL-6 $>40 \text{ pg/ml}$
- Falla renal (hay que recordar que, en la paciente gestante por la fisiología propia del embarazo, una Cr $>0.7 \text{ mg/dl}$ se considera elevada)
- Hallazgos de imagen de neumonía severa

CONSIDERACIONES OBSTÉTRICAS

Como se mencionó anteriormente, es importante en la valoración de la paciente, valorar además el estado del producto, de la mano con el servicio de ginecoobstetricia según la necesidad, se debe valorar por datos de labor de parto, sangrado transvaginal, movimientos fetales y valorar frecuencia cardiaca fetal. (38,49)

De ser posible, realizar monitoreo fetal según la edad gestacional de la paciente, y en caso de labor de parto inminente, su abordaje correspondiente por ginecoobstetricia para definir la vía de parto. (56)

MANEJO GENERAL DE LA PACIENTE EN EL SERVICIO DE EMERGENCIAS

El abordaje de la paciente gestante con COVID particularmente severo, debe realizarse en la sala de shock del área de COVID, a manera de ABCDE, al igual que cualquier paciente adulto, tomando previsiones de algunas particularidades que mencionaremos a continuación. (56)

A (VÍA AÉREA)

- Manejo ventilatorio según los requerimientos y estado clínico del paciente.
- De ser necesario intubar a la paciente, se debe tomar en cuenta particularmente para aquellas gestantes en 2-3er trimestre, que la vía aérea será más friable, y además por la elevación fisiológica del diafragma a esa edad gestacional se debe tener cercana una sonda de aspirar en caso de emesis. (16)
- Se recomienda la ventilación con respiración apnéica por tendencia a desaturarse más rápidamente (59)
- Respecto a la medicación, se utiliza manejo estándar de la secuencia rápida de intubación. (7)

B (RESPIRACIÓN)

- En la paciente gestante intubada, tomar en cuenta una meta de saturación de oxígeno >95% para mantener una adecuada oxigenación el feto (16,58)
- Tomar en cuenta meta de PaCo₂ 28-32 mmHg para aproximación a los parámetros fisiológicos normales del embarazo. (58)

C (CIRCULACIÓN)

- Valoración del estado hemodinámico de la paciente gestante
- Además, recuerde que todo paciente crítico debe tener un electrocardiograma
- Debe tomarse en cuenta la hipertensión arterial como de riesgo para complicaciones obstétricas como preeclampsia, eclampsia y síndrome de HELLP. (47)
- En caso de shock, reanimación inicial del paciente crítico con uso temprano de vasopresores. Evitar la sobrecarga hídrica de la paciente, que puede llevarla a complicarse con edema agudo de pulmón, hipertensión intraabdominal, falla cardíaca, además de trastornos ácido-base. (51)
- Las metas de presión arterial serán igual que para el paciente adulto general, con PAM ≥ 70 mmHg de no ser hipertensa crónica y ≥ 80 mmHg de serlo. (51,55)

D (DÉFICIT NEUROLÓGICO)

- Valoración neurológica general, escala de coma de Glasgow
- En caso de sospecha de patología neurológica, realizar abordaje correspondiente

E (EXPOSICIÓN)

- Buscar otras lesiones en la paciente o datos de complicaciones como trombosis venosa profunda, edemas, ictericia, etcétera.(17,56)
- Control de temperatura

O (OBSTÉTRICO)

- Frecuencia cardíaca fetal
- Tacto vaginal en busca de sangrados, dilatación, borramiento, ruptura de membranas (11,60)
- En caso de labor de parto valoración por ginecoobstetricia para definir vía y en caso de paciente críticamente enferma, definir necesidad de cesárea de emergencia o cualquier otra intervención (54,56)

CRITERIOS DE INGRESO

- Aquellas pacientes asintomáticas o con COVID leve sin factores de riesgo ni signos de alarma, pueden egresarse a continuar aislamiento y vigilancia en casa, con educación adecuada para reconsultar en caso necesario (56,57)
- En las pacientes con COVID moderado, y soporte ventilatorio mínimo, se debe hospitalizar en salón COVID general (56,57)
- Aquellas con COVID severo y crítico, deben ser comentadas a UCI COVID para su correspondiente ingreso a dicha unidad (56)

TERAPÉUTICA PARA PACIENTE QUE SE VA A HOSPITALIZAR

- **COVID MODERADO:**
 - Dexametasona 8 mg por día IV por 10 días
 - Enoxaparina profiláctica
 - Espirometría incentiva, además de propiciar decúbito lateral derecho o prono despierto de ser tolerado por la paciente

- **COVID SEVERO:**
 - Esteroides en protocolo MEDURI (titulando progresivamente hacia la baja)
 - Enoxaparina profiláctica o terapéutica en caso necesario
 - En caso de complicaciones diabéticas, manejo correspondiente
 - Soporte ventilatorio según requerimientos de la paciente (CAF o VMNI)

- **COVID CRÍTICO:**
 - Esteroides en protocolo MEDURI (titulando progresivamente hacia la baja)
 - Enoxaparina en dosis de anticoagulación
 - VMA, recordar metas de PaCO₂ de la paciente obstétrica 28-32 mmHg
 - Sedoanalgesia en infusión
 - Considerar prono, bloqueo neuromuscular y PEEP en titulación según condición.

FIGURA 3. FLUJOGRAMA ABORDAJE PACIENTE GESTANTE CON COVID-19 EN EL SERVICIO DE EMERGENCIAS

