GMD
Facultad Cs. Médicas
Biblioteca
TFEM 2919

UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE GRADUADOS
CARRERA DE POSTGRADO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MANEJO INTEGRAL DE LAS MUJERES EMBARAZADAS CON SOSPECHA O CONFIRMACIÓN DE INFECCION POR COVID 19 EN EL TIEMPO DE PANDEMIA"

Autor: Boccoli, Lucía

Dirección de tesis: Dra. Diaz, Virginia

Centro Formador: Hospital de Emergencias Dr. Clemente Álvarez y Maternidad Martin

Septiembre 2023

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario por darme la posibilidad de formarme como profesional médico y al Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Emergencias Dr. Clemente Álvarez y la Maternidad Martin por acompañarme en la formación académica de especialista. Gracias por ser mi segundo hogar durante estos años permitiéndome conocer al gran equipo de profesionales que muchos de ellos considero hoy mis amigos.

En segundo lugar, mi directora de tesis: Virginia Diaz. Gracias por cada uno de tus consejos para mi aprendizaje profesional y principalmente personal. Por compartir tus conocimientos y tu calidez humana. Gracias por ser mi modelo a seguir durante estos años.

En tercer lugar, agradecer a mi familia, mis padres y mi hermana, fuentes infinitas de nuevos conocimientos. Por apoyarme y darme ánimos en todo momento. Por su confianza en mí y aconsejarme siempre en forma tan atinada. Por último, agradecer a Maxi, por su sostén incondicional, su complicidad en todo, por ser mi cable a tierra.

ÍNDICE

RESUMEN 4
INTRODUCCIÓN 5
OBJETIVOS 7
MARCO TEÓRICO 8
MATERIALES Y MÉTODOS 23
RESULTADOS 25
DISCUSIÓN 34
CONCLUSIÓN 38
APÉNDICES 40
BIBLIOGRAFIA 46

RESUMEN

Existen numerosas incógnitas acerca de las mujeres embarazadas durante la pandemia del COVID-19. La experiencia clínica acerca de las complicaciones obstétricas durante diferentes infecciones virales, (otros coronavirus) llevaron a considerar a la mujer embarazada potencialmente vulnerable dado que los cambios fisiológicos que transcurren durante el embarazo presentan un impacto significativo sobre el sistema inmune, el sistema respiratorio, la función cardiovascular y la coagulación. El verdadero impacto de SARS-CoV-2 durante el embarazo aún debe ser determinado y se necesita de un esfuerzo global para su abordaje y estudio. Tanto la infección sintomática como asintomática presenta un desafío a futuro en cuanto a la atención médica, la prevención y el manejo clínico. Así como el impacto directo de la enfermedad, una plétora de consecuencias indirectas de la pandemia, en los casos estudiados en nuestra investigación, afectó la salud materno infantil, incluyendo el libre acceso a los sistemas de salud en épocas de aislamiento social, la experiencia y vivencia del embarazo en tiempos de pandemia y el derecho al respeto del embarazo, parto y puerperio de la mujer y su familia.

INTRODUCCIÓN

Estado del arte

Se ha identificado el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) como la causa de una enfermedad respiratoria y febril denominada oficialmente COVID-19 que, desde su aparición, se ha propagado por todo el mundo. Fue declarada pandemia mundial por la Organización Mundial de las Salud (OMS) en marzo 2020 (1) (2) y hasta la fecha ha infectado a más de 700 millones de personas y causado más de 6 millones de muertes en todo el mundo (3), produciendo interrupciones en los servicios esenciales de salud, seguridad alimentaria, educación y empleo. Las epidemias anteriores de coronavirus clasificaron a las mujeres embarazadas como grupo de mayor riesgo de complicaciones graves de la infección en comparación con las no embarazadas. La evidencia inicial mostró también, que la infección del SARS-CoV-2 durante el embarazo es vinculado a una mayor probabilidad de resultados adversos maternos, fetales y neonatales.

La primera revisión sistemática y metaanálisis que exploró los resultados obstétricos y neonatales durante la infección de los diferentes coronavirus fue realizada por Di Mascio et al. (4) en el año 2020. Se analizaron 19 estudios que incluyeron 79 mujeres hospitalizadas: 41 embarazadas (51,9%) afectadas por SARS-CoV-2, 12 embarazas (15,2%) por MERS y 26 embarazadas (32,9%) por SARS. Como resultado se observó que las mujeres embarazadas hospitalizadas con infección por COVID-19 tenían tasas más altas de parto prematuro, preeclampsia, parto por cesárea y muerte perinatal. Zambrano et al. (5), presentó un análisis, desde el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), sobre los efectos de COVID-19 en el embarazo que incluyó aproximadamente 400.000 mujeres de 15 a 44 años con COVID-19 sintomático, observando que el ingreso a la unidad de cuidados intensivos, el requerimiento de ventilación invasiva, la oxigenación por membrana extracorpórea y la muerte fueron más probables en mujeres embarazadas que en mujeres no embarazadas. En la revisión bibliográfica presentada por la Dra. Jamieson en conjunto con la Dra. Rassmusen (6), destacan que el embarazo aumenta el

riesgo de enfermedad grave asociada con COVID-19 y que la transmisión intrauterina de SARS-CoV-2 parece ser rara.

Junto con The Surveillance for Emerging Threats to Mothers and Babies Network (SET NET) de los Estados Unidos, (7) el autor Galang R. et al. en el año 2021, publicó un estudio que incluyó 7950 mujeres embarazadas con COVID-19, determinó que aquellas mujeres embarazadas mayores de 25 años con antecedentes de obesidad, enfermedad pulmonar crónica, hipertensión crónica, y diabetes pregestacional tuvieron un aumento del 32% al 85% en el riesgo enfermedad por COVID-19 moderada a severa en comparación con las mujeres embarazadas sin estas patologías, como también en aquellas con tres o más condiciones de salud inferiores a la población general.

Algunos de los factores de riesgo asociados a resultados graves relacionados con COVID-19 (ingreso a unidad de cuidados intensivos, requerimiento de ventilación, aumento de mortalidad), resultados adversos del embarazo y mayor morbimortalidad fetal/neonatal son la presencia de comorbilidades previas al embarazo, el estado nutricional (desnutrición/obesidad) y la edad materna avanzada (entre 35-45 años), según un metaanálisis prospectivo secuencial que incluyó 21977 casos provenientes de 33 países publicado en febrero de 2023 por Smith et al. (8)

Los informes encontrados en la literatura han demostrado que la población obstétrica tiene, de hecho, un mayor riesgo de enfermedad grave asociado con COVID-19, aunque todavía no existe clara evidencia en esta población. (9) (10)

A pesar del creciente estudio sobre la infección del SARS-CoV-2 durante el embarazo, es difícil sintetizar la información y evaluar la calidad general de evidencia dada la heterogeneidad en los diseños de los estudios, la selección de grupos de población en comparación, los métodos para evaluar la infección, los riesgos específicos de cada población en estudio, así como los objetivos y principales resultados de salud materno infantil.

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

- Describir el manejo clínico integral de las pacientes embarazadas o puérperas ingresadas en internación con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2, en la Maternidad Martin de la ciudad de Rosario desde marzo de 2020 hasta septiembre de 2021
- Evaluar las posibles complicaciones clínicas que acarrea dicha enfermedad en el parto y puerperio

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la prevalencia de infección por SARS-CoV-2 en mujeres embarazadas o puérperas internadas por sospecha o confirmación de infección en la Maternidad Martin de la ciudad de Rosario en el período de 18 meses siguientes al inicio de la pandemia
- Estimar la asociación de la infección por SARS-CoV-2 con otras patologías obstétricas: diabetes gestacional, trastornos hipertensivos, anemia
- Evaluar los procesos de atención hospitalaria de los casos sospechosos de infección por SARS-CoV-2 y la aplicación de protocolos de atención nacionales e internacionales para hacer frente a la pandemia

MARCO TEÓRICO

En los comienzos de diciembre de 2019, una serie de casos de enfermedad respiratoria de carácter neumónico de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, fueron reportados por la Organización Mundial de la Salud. Rápidamente se identificó que el brote había sido causado por un nuevo virus de origen zoonótico incierto, con similitudes a los coronavirus residentes en pangolín y murciélago. (1,2) Luego se describió el patógeno causante, SARS-CoV-2. Con el actual contexto humano de desplazamiento rápido e interconexión global, el virus se propagó vertiginosamente desde ese entonces, convirtiéndolo en una situación de emergencia. En sólo tres meses de su registro como virus emergente (diciembre/2019 - marzo/2020), la enfermedad adquirió un carácter pandémico. (12)

Después de la caracterización de la transmisión del SARS-CoV-2 humano-humano, el patógeno demostró ser altamente contaminante. La transmisión humana se produce por contacto directo, a través de gotitas de origen respiratorio y/o superficies contaminadas. Algunos estudios muestran que el número de reproducibilidad (R0) de este virus varía de 3.1 a 6.27, en función de los comportamientos sociales actuales de contacto sin restricciones. Es decir, cada persona infectada con SARS-CoV-2 puede infectar hasta otras seis personas más, en un escenario sin medidas de profilaxis. Y se ha demostrado que el virus es capaz de ser transmitido por portadores asintomáticos, liberando grandes cantidades de virus en la etapa inicial de infección, lo que representa un enorme grado de transmisibilidad y dificultad para rastrear la enfermedad en la población. (13)

Las medidas para prevenir la infección incluyen métodos de higiene (como lavarse las manos con agua y jabón y/o uso de geles con alcohol), y medidas de control de la transmisión, que incluyen la mitigación y supresión del contacto interpersonal, incluido el aislamiento social hasta la cuarentena obligatoria adoptada por algunos gobiernos. (14)

Se estima que el SARS-CoV-2 causa infección asintomática o leve en el 80,2% de los casos. En aquellos que desarrollan COVID-19, los síntomas clínicos

comúnmente descritos son fiebre, tos seca, hipo o anosmia (pérdida parcial o total de la capacidad de sentir olores), dificultad para respirar (disnea), dolor de cabeza y neumonía. Los datos de la literatura indican que las personas mayores a 60 años, las personas con enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades respiratorias crónicas, hipertensión y personas inmunosuprimidas corren el riesgo de desarrollar cuadros graves de la enfermedad con afectación respiratoria y sistémica. (15)

Incluso si los casos son en su mayoría leves o asintomáticos, el COVID-19 puede evolucionar a formas graves abruptamente. La enfermedad grave se manifiesta como neumonía inducida por virus, con aumento de la temperatura corporal, disminución del número de linfocitos y células sanguíneas, además de infiltrados pulmonares difusos. El daño alveolar difuso conduce a la progresión de la disfunción respiratoria y se asocia con la disfunción orgánica múltiple, determinando la muerte. (16)

La remisión de la infección es variable, de 7 a 21 días en promedio en casos leves y moderados, y de 10 días después de la hospitalización en los casos más graves, con aislamiento de 14 días. (17)

El diagnóstico diferencial incluye todos los tipos de infecciones respiratorias virales e infecciones bacterianas. Es casi imposible diferenciar el COVID-19 de estas infecciones clínicamente o mediante pruebas de laboratorio de rutina, lo que requiere pruebas de laboratorio específicas. El diagnóstico específico de infección por SARS-CoV-2 se lleva a cabo mediante pruebas moleculares en muestras respiratorias, como frotis de garganta y nasofaringe, esputo, aspirados endotraqueales y lavado broncoalveolar. El virus también se puede detectar en las heces y, en casos graves, en la sangre. Se utilizan técnicas establecidas de biología molecular, destacando el método de PCR en tiempo real por retrotranscriptasa (RT-qPCR), basado en la detección de ARN viral, en la región de transcripción del gen de la nucleocápside y/o espigas virales. También se adoptan otras pruebas, como pruebas rápidas y serológicas. (18)

Efectos de la infección por SARS-CoV-2 en el embarazo

Una de las primeras preguntas que preocupaban al ambiente científico luego de la aparición de este nuevo patógeno es si el embarazo es un factor de riesgo

para la infección o para adquirir una enfermedad grave, teniendo en cuenta que una gestación exitosa requiere adaptaciones en el sistema inmunológico para recibir a un feto genéticamente extraño y no se sabía cuál era la respuesta del organismo de una embarazada a este nuevo microorganismo.

La evidencia actual sugiere que las mujeres embarazadas con COVID-19 presentan más probabilidades de tener resultados adversos debido a la infección. (19) Los cambios fisiológicos que ocurren durante la gestación hacen que las embarazadas sean más vulnerable a infecciones graves. (20) Cambios anatómicos tales como un aumento en el diámetro transversal de la caja torácica y un nivel elevado del diafragma, disminuyen la tolerancia materna a la condición de hipoxia. (21) La adaptación en el volumen pulmonar y los mecanismos de vasodilatación pueden provocar edema de la mucosa respiratoria y aumento de las secreciones en el tracto respiratorio superior. Además, las alteraciones en la inmunidad celular contribuyen a un aumento en la susceptibilidad de mujeres embarazadas a padecer infecciones por organismos intracelulares como aquellas de tipo virales. (22) Estas modificaciones en el sistema inmunológico, así como alteraciones en el sistema cardíaco, pulmonar y otros, pueden resultar en una mayor susceptibilidad o una mayor morbimortalidad durante el embarazo. (23) (24)

Datos limitados determinan que el SARS-CoV y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), presentan tasas de mortalidad en embarazadas que oscilan entre el 25% y el 30%. Un estudio publicado en 2004 (25), incluyó 12 pacientes embarazadas infectadas por SARS-CoV y sus resultados obstétricos con una alta incidencia de aborto espontáneo (57%), cuatro pacientes presentaron nacimientos pretérmino y dos pacientes restricción del crecimiento fetal. Sin embargo, el tamaño de la muestra fue pequeño y la probabilidad de ocurrencia para dichos eventos en la población general debería tenerse en cuenta para un mayor análisis.

El brote de SARS-CoV-1 durante 2002-2003 se asoció con una alta tasa de mortalidad materna (tasa de letalidad del 25%), abortos espontáneos durante el primer trimestre y restricción del crecimiento intrauterino en el segundo y tercer trimestre. (25) Similarmente, Alfaraj et al (26) informaron una serie de casos de 11 pacientes con infección por MERS-CoV, con una tasa de letalidad del 35%

para las embarazadas y 27% para los recién nacidos. Como contrapostura, un reciente editorial sobre COVID-19 en el embarazo argumenta que las pautas de manejo deben basarse en datos de la epidemia actual en lugar de la experiencia limitada de brotes anteriores, ya que pueden diferir tanto su epidemiología, curso clínico y respuesta al tratamiento. (27)

De hecho, la revisión de Zaigham y Andersson, con 108 mujeres embarazadas con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 (19) mostró solo tres casos de enfermedad materna con ingreso a ciudades intensivos (3%) sin fatalidades confirmadas. Las admisiones a terapias intensivas reportadas por Breslin et al. (28), involucraron a madres con índice de masa corporal (IMC) alto (>35) y antecedentes de comorbilidades complejas, que llevan a la pregunta si el SARS-CoV-2 aumenta el riesgo de morbilidad severa solamente en aquellos embarazos de alto riesgo.

No está claro el efecto de la infección por el SARS-CoV-2 en el embarazo. Por tratarse de un virus de reciente aparición, faltan datos sobre los resultados asociados con la infección durante el primer o el segundo trimestre y sobre el riesgo de teratogenia. (29) Dentro de los estudios iniciales no se incluyeron grupos de comparación apropiados; sin embargo, estudios posteriores que presentan como grupo control mujeres no embarazadas en edad reproductiva han sugerido que el embarazo es un factor de riesgo para enfermedad grave. (30). Son necesarios estudios futuros para abordar este interrogante.

El temprano estudio de Allotey J, et al., quienes realizaron una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 435 estudios, demostró que las mujeres embarazadas y puérperas con diagnóstico de COVID-19 admitidas en el hospital se presentaban en un alto porcentaje de forma asintomática (74%), con menores probabilidades de reportar síntomas de fiebre, disnea, tos y mialgia en comparación con las mujeres no embarazadas en edad reproductiva. Además, tienen más del doble de probabilidades de ser admitidas en una unidad de cuidados intensivos (UCI) (odds ratio [OR] 2,13, intervalo de confianza del 95 % [IC] 1,53–2,95, 7 estudios, n = 5601,), de requerir asistencia mecánica respiratoria (OR 2.59, IC = 95% 2.28–2.94, 6 estudios, n = 601,044) y de la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) (OR 2.02, IC = 95% 1.22–3.34, 2 estudios, n = 461 936). Dentro de la revisión se evaluaron los

factores de riesgo de padecer enfermedad grave en el embarazo que incluyeron: la edad materna avanzada, un índice de masa corporal elevado, etnia no blanca, comorbilidades preexistentes y trastornos específicos del embarazo, como diabetes gestacional y preeclampsia. Se encontró además una mayor probabilidad de experimentar un parto prematuro y finalización por cesárea y recién nacidos con mayor tasa de muerte fetal o admisión a unidad de cuidados intensiva neonatal (UCIN). (31)

Estos hallazgos son similares al estudio presentado por el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, de más de 300,000 mujeres en edad reproductiva con síntomas de SARS-CoV-2, que también mostró un elevado porcentaje de hospitalización, un mayor riesgo de ingreso en UCI y necesidad de uso de ventilación mecánica, como también un aumento en la tasa de riesgo de mortalidad entre mujeres embarazadas en comparación con no embarazadas en edad reproductiva; sin embargo, faltaba el estado de embarazo en más de la mitad de los casos notificados. (32) Según estimaciones, la tasa de letalidad del COVID-19 es del 0,68% en la población general. (33)

Un estudio de Colombia que incluyó 5641 embarazadas sintomáticas con hisopados positivos para SARS-Cov-2, presentaron un mayor riesgo de hospitalización y muerte teniendo en cuenta principalmente la edad, el acceso a seguro médico y la presencia de comorbilidades (obesidad, asma, diabetes y patología cardiovascular) en comparación con mujeres no embarazadas sintomáticas positivas en edad reproductiva. (34)

Un estudio de cohorte prospectivo del Reino Unido usando el sistema de registros UKOSS (UK Obstetric Surveillance System) (35) presentó la incidencia, características y resultados de mujeres embarazadas hospitalizadas con infección por SARS-CoV-2 sintomático y asintomático. La mayoría de las mujeres admitidas con infección confirmada eran asintomáticas 64%. El motivo de consulta más común por la que las mujeres asintomáticas ingresaban en el hospital era el trabajo de parto (68%). Las mujeres hospitalizadas con SARS-CoV-2 sintomático tenían más probabilidades de tener sobrepeso u obesidad, ser de raza negra, asiática u otro grupo étnico minoritario y tener antecedentes de comorbilidades como asma e hipertensión. Las pacientes presentaron más probabilidades de tener una cesárea o un parto vaginal instrumentado,

independientemente del estado de sus síntomas, aunque el riesgo fue mayor en aquellas sintomáticas de SARS-CoV-2. Presentaban además mayor probabilidad de tener un parto prematuro impulsado por el aumento de nacimientos iatrogénicos en aquellas pacientes sintomáticas conduciendo así también a una mayor probabilidad de ingreso a la unidad neonatal. No hubo un aumento significativo de muertes fetales y neonatales en mujeres embarazadas hospitalizadas con SARS-CoV-2 en comparación con aquellas sin la infección, o entre aquellos con síntomas y aquellos que eran asintomáticos. (35)

Según diferentes reportes, el período de posparto es también considerado de riesgo, similar a lo observado con el brote de influenza H1N1 durante el 2009. (36). Por ejemplo, un análisis de cohorte prospectivo de la ciudad de Nueva York mostró un alto riesgo de enfermedad grave durante el puerperio; entre pacientes con presentación asintomática durante embarazo, empeoramiento clínico o con síntomas ocurridos durante los primeros 7 días después nacimiento. El riesgo de complicaciones durante el posparto (por ejemplo, fiebre, hipoxia o necesidad de readmisión) fue mayor entre pacientes con COVID-19 (12,9%) en comparación con aquellos sin la infección (4.5%, P < .001). (37)

Un estudio de análisis multivariado de 24.805 mujeres en Brasil que comparó mujeres no embarazadas infectadas con SARS-CoV-2 con aquellas embarazadas o puérperas (definido como hasta 42 días después del parto), asoció el período posparto con probabilidades más altas de muerte (OR = 1,90, IC 95 %: 1,53–2,35). Con mayor frecuencia si la edad era superior a 35 años y si presentaban antecedentes de diabetes gestacional. (38)

Tratamiento de SARS-CoV-2 durante el embarazo

Diferentes instituciones sanitarias internacionales han desarrollado pautas de tratamiento para el cuidado de los pacientes con COVID-19 que se actualizan periódicamente. (39) Numerosos ensayos clínicos que evalúan tratamientos para COVID-19 han excluido a las personas embarazadas; sin embargo, el tratamiento recomendado para la población no embarazada no se le debe privar a las embarazadas bajo una autorización de uso de emergencia; esto incluye terapias con remdesivir, dexametasona y anticuerpos monoclonales. (40)

Debido a que, si consideramos a la gestación un factor de riesgo de progresión a enfermedad grave, las embarazas deberían considerarse prioritarias a recibir el adecuado tratamiento ambulatorio o profiláctico posterior a la exposición al SARS-CoV-2, principalmente aquellas no vacunadas.

Por otro lado, estudios recientes postulan que el uso de medicamentos como la cloroquina, la hidroxicloroquina y la ivermectina no estarían dentro de las recomendaciones para el tratamiento en embarazadas, principalmente el uso de la ivermectina se puede asociar al riesgo de parto pretérmino, aborto y anomalías congénitas. (41)

Los algoritmos clínicos para la atención de pacientes embarazadas y no embarazadas con COVID-19 generalmente son similares; sin embargo, es preciso destacar ciertas diferencias importantes. Por ejemplo, la saturación de oxígeno periférico durante el embarazo debe mantenerse mayor o igual al 95% y la frecuencia respiratorio materna debe ser menor de 30 respiraciones por minuto, si estos parámetros son inferiores, debe indicarse oxigenoterapia mediante una cánula nasal y/o pronación o semipronación espontanea, para asegurar una correcta difusión de oxígeno favorable a través de la placenta. (42) El momento del parto debe ser individualizado en cada caso, sopesando los beneficios y los riesgos para el paciente y el feto. En el escenario de un paciente con hipoxemia refractaria después de las 32 semanas de gestación o en el contexto de una enfermedad crítica persistente o que empeora, es razonable considerar la finalización del embarazo. (43)

Otro punto a considerar es que la infección de COVID 19 puede predisponer a enfermedad trombótica debido a la excesiva inflamación (tormenta de citoquinas), activación plaquetaria, disfunción endotelial y estasis. El incremento del riesgo de muerte se asocia con un marcado incremento de los valores de dímero-D. Actualmente es considerada como una coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC). (44) En particular, en el embarazo es un desafío excepcional y el régimen óptimo de tromboprofilaxis no está establecido. Los grupos de expertos (45) sugieren administrar Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) a mujeres embarazadas infectadas por COVID-19 con al menos un factor de riesgo trombótico moderado o severo durante el período en el que están presentes los síntomas clínicos hasta concluida la enfermedad. En pacientes posparto con

infección reciente por COVID-19, los beneficios de la tromboprofilaxis con HBPM superan al riesgo hemorrágico, si se acepta que existe una fuerte correlación entre las alteraciones fisiológicas y el riesgo de complicaciones tromboembólicas. Aunque el parto vaginal se asocia con un menor riesgo de tromboembolismo en comparación con el parto por cesárea, parece prudente recomendar HBPM en mujeres con factores de riesgo además de las infectadas por COVID-19. Después del parto por cesárea, la recomendación de tromboprofilaxis es aún más fuerte. La prolongación del mismo en pacientes externadas, ya sea que continúen su embarazo o luego del parto, requiere de una estratificación en base a sus factores de riesgo y evolución del cuadro infeccioso. (44)

Efectos del SARS-CoV-2 en los resultados del embarazo

La salud materna y perinatal puede verse afectada por la infección, pero hasta ahora son poco claros los efectos de la infección por SARS-CoV-2, ya sea a corto o largo plazo. Varios estudios han demostrado que durante el embarazo aumenta el riesgo de complicaciones perinatales.

Según Wei SQ et al., en una revisión sistemática y un metaanálisis que incluyó 42 estudios con un número total de 438,548 pacientes embarazadas, el COVID-19 se asoció con un mayor riesgo de preeclampsia, parto prematuro, muerte fetal e ingreso a unidad de cuidados intensivos, en comparación con aquellas sin infección. (46) En los casos de enfermedad grave por COVID-19 (definida como presencia de disnea, frecuencia respiratoria de 30 respiraciones por minuto y saturación de oxígeno del 93% y/o menos sobre aire ambiente, o hallazgos consistentes con neumonía) fue fuertemente asociada con preeclampsia, diabetes gestacional, finalización por cesárea, parto prematuro, bajo peso al nacer y el ingreso a la UCIN, en comparación con enfermedad moderada (definida como prueba positiva para SARS-CoV-2 sin síntomas graves). (47)

Otro aspecto gestacional extremadamente importante es la placenta. La placenta es la interfaz entre los lechos vasculares maternos y fetales, mediando el intercambio de nutrientes y desechos, asegurando la supervivencia fetal. Este órgano se establece durante las primeras etapas del desarrollo embrionario, constituyéndose a través de la invasión de las células placentarias, los

trofoblastos, y en la remodelación de la vascularización uterina que sufre cambios significativos durante el embarazo. Este órgano mantiene una homeostasis altamente confiable en esta interfaz extremadamente vascularizada. (48) Una revisión sistemática y metaanálisis centrado en los efectos de la infección por COVID 19 y la presencia de preeclampsia mostraron mayores probabilidades de padecer la misma incluso en sus formas más severas: eclampsia, hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y bajo nivel de recuento de plaquetas con desarrollo de síndrome de HELLP. (49) (50)

Aún no está claro si el COVID-19 se manifiesta en el embarazo con un síndrome similar a la preeclampsia o si es una infección con resultados de SARS-CoV-2 en un mayor riesgo de preeclampsia. La incertidumbre persiste porque las placentas de las mujeres con COVID-19, en comparación con los controles, muestran cambios vasculares compatibles con la preeclampsia, pero el estado de inflamación sistémica e hipercoagulabilidad que se encuentran en pacientes no embarazadas con enfermedad grave y COVID-19 también es una característica de la preeclampsia. (51)

Basado en la hipótesis de una relación entre SARS-CoV-2 y el daño multifactorial endotelial, Papageorghiou et al. reportaron una fuerte asociación entre COVID-19 y preeclampsia en el estudio INTERCOVID, un análisis observacional, prospectivo, longitudinal, multinacional, que incluyó 2184 mujeres embarazadas. De ellas, el 92.7 % de las mujeres embarazadas diagnosticadas con COVID-19 tenían una confirmación por PCR RT positiva, mientras que solo el 50% de las 1459 embarazadas de la población de grupo control ("no infectada") se sometió a pruebas a través de una PCR RT o una prueba de anticuerpos. Este estudio demostró que las mujeres con diagnóstico de COVID-19, en comparación con el grupo control, tenían un riesgo sustancialmente mayor de complicaciones graves del embarazo, como preeclampsia, eclampsia, síndrome HELLP. También encontraron un aumento en la asociación para el ingreso en la UCI o derivación a un nivel más alto de atención e infecciones que requieren antibióticos, parto prematuro y bajo peso al nacer. El riesgo de mortalidad materna fue del 1,6%, es decir, 22 veces mayor en el grupo de mujeres con diagnóstico de COVID-19. Estas muertes se concentraron en instituciones de regiones menos desarrolladas, lo que implica que cuando los servicios integrales de UCI no están

completamente disponibles, el COVID-19 durante el embarazo puede ser letal. Es importante destacar que las mujeres con diagnóstico de COVID-19 analizadas en este estudio, ya presentaban un alto riesgo de preeclampsia y COVID-19 debido a sobrepeso preexistente, diabetes, hipertensión y enfermedades cardíacas y respiratorias crónicas, lo que podría reflejar la asociación conocida con estas comorbilidades y/o el daño renal agudo que puede ocurrir en pacientes con COVID-19. Debido a que existe una alta prevalencia de pacientes infectados por SARS-CoV-2 que son asintomáticas, el riesgo de clasificación errónea y mala interpretación es alto. Aunque fue de gran apreciación el minucioso trabajo que realizaron los autores al presentar estadísticas adecuadas, el sesgo presentado en los casos asintomáticos (tanto por COVID-19 y posiblemente, para la preeclampsia) podrían conducir a una sobreestimación del efecto. (52)

En un estudio de casi 500.000 hospitalizaciones en 703 hospitales de EE. UU., las embarazadas con diagnóstico de COVID-19 eran solo un poco más propensos a tener finalización por cesárea (33.5% vs 32.0%; P = .0093), trabajo de parto prematuro con parto prematuro (4.8% vs 3.6%; aRR = 1.2) que aquellos sin COVID-19, sin implicar una significancia clínica. Los investigadores notaron que las incidencias en los riesgos de cesárea y parto prematuro podrían estar relacionadas con diferentes prácticas de intervención obstétrica y según áreas geográficas. (53)

Transmisión vertical de la infección

Con la aparición de un nuevo virus, una pregunta crítica que surge es si el mismo puede atravesar la placenta y causar efectos adversos en el feto como se ha visto con varios otros patógenos (por ejemplo, zika, citomegalovirus, rubéola). La transmisión de patógenos puede ocurrir durante el embarazo y antes del inicio del trabajo de parto (intrauterino); durante el trabajo de parto y parto (intraparto); o luego del nacimiento, ya sea a través de la lactancia materna o a través del contacto con la madre u otros (postparto).

Se desconoce si el SARS-CoV-2 puede transmitirse de la madre al feto en el útero o durante el parto. Aunque en tres revisiones sistemáticas no se notificó ningún hallazgo relativo a la infección intrauterina (54) (55) (56), otros estudios

que presentan datos científicos de anticuerpos IgM neonatales contra el SARS-CoV-2 indican lo contrario. (57) (58) Además, debido al aumento de parto por cesárea que se presenta como denominador común en casi todos los datos de los estudios científicos, no está claro si la transmisión también puede ocurrir durante el parto vaginal. En anteriores brotes epidémicos de otros coronavirus, como el síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y el síndrome respiratorio por coronavirus de Oriente Medio (MERS), no se documentaron casos de transmisión intrauterina de la madre al feto. (25)

Con respecto al feto y al recién nacido, la inmadurez de los sistemas inmunes innato y adaptativo los hace altamente susceptibles a las infecciones. (17) Los factores de desregulación como las citocinas y la cascada del complemento pueden tener consecuencias perjudiciales sobre el desarrollo y función del cerebro. (18) Definir si un agente infeccioso puede infectar al feto o recién nacido por transmisión vertical es por lo tanto de particular interés. (19)

Una revisión sistémica de 49 estudios, incluyó datos de embarazadas positivas para COVID-19 y la posibilidad de transmisión vertical. Se evaluó el modo de parto, el tipo de alimentación neonatal y la interacción del binomio en 655 mujeres y 666 neonatos. (59) De todos, 4% (28 de 666) fueron positivos en el periodo postnatal. De los bebes nacidos por parto vaginal, 2.7% (8 de 292) fueron testeados positivos en comparación con 5.3% (20 de 374) de parto por cesárea. Con respecto a los neonatos que recibieron lactancia materna, 4.7% (7 de 148) fueron testeados positivos comparados con 5.3% (3 de 56) que recibieron leche de fórmula y en cuanto a aquellos con internación junto a su madre fueron positivos 3.7% (4 de 107) comparado con 13% (6 de 46) que fueron aislados de la madre en el periodo postnatal.

En la revisión sistemática y metaanálisis presentado en el 2021 por Kotlyar M. et al (60), se evaluó la probabilidad de transmisión vertical en pacientes con infección de COVID-19 cursando el tercer trimestre de embarazo. Incluyó estudios de cohorte, series de casos y reportes de casos con un total de 936 neonatos de los cuales 27 resultaron positivos para SARS-CoV-2 en los hisopados nasofaríngeos (3,2%), determinando que la transmisión vertical es posible, pero parece ocurrir en la minoría de los casos de infección materna. Sin embargo, dada la escasez de datos sobre el primer trimestre, según lo revisado

aún no se podría hacer una evaluación sobre las tasas de transmisión vertical al comienzo del embarazo y el riesgo potencial de morbilidad y mortalidad fetal consiguiente.

En la revisión realizada por Wong Y.P. et al. del 2023, explora la evidencia reciente de la transmisión vertical del SARS-CoV-2, las vías de entrada a las células, las respuestas placentarias a la infección por SARS-CoV-2 y sus posibles efectos en la descendencia. Analiza más a fondo cómo la placenta sirve como frente defensivo contra el virus al ejercer diversas vías de defensa celular y molecular. Una mejor comprensión de la barrera inmune placentaria y sus estrategias de defensa involucradas en la restricción de la transmisión transplacentaria pueden proporcionar información valiosa para el futuro desarrollo de terapias antivirales e inmunomoduladoras para mejorar los resultados en el embarazo. (61)

Los datos de la bibliografía sugieren que la infección de COVID-19 no debería ser una indicación de parto por cesárea, no debería considerarse una contraindicación para la lactancia materna o indicación de alimentación con fórmula o aislamiento del infante de la madre en cuanto a la transmisión vertical. Las cesáreas deben realizarse según indicaciones obstétricas habituales. Madres que amamantan y comparten habitación con sus bebés debe respetar las precauciones de higiene de COVID-19 y uso de barbijo si está disponible. No hay evidencia que aislar al recién nacido de su madre sea beneficioso y es probable que el contacto piel a piel inmediato y la internación conjunta ayude con la lactancia y la vinculación. (62) (63)

Vacunación contra COVID 19 en embarazadas

Existen cada vez más pruebas de que la vacunación contra la enfermedad grave del SARS-CoV-2 tiene el potencial para reducir considerablemente la carga de la enfermedad por el virus de COVID-19 (64), pero aún no existen claros lineamientos universales que refuercen a cumplir con la vacunación de mujeres embarazadas contra el COVID-19 y en este punto, las estrategias de vacunación para embarazadas varían en los diferentes países. La mayoría los ensayos de investigación en vacunas de COVID-19 no incluyeron a mujeres embarazadas debido a razones éticas. (65)

Marchand et al. realizó una revisión sistemática y metaanálisis para determinar la eficacia de las vacunas contra COVID-19 administradas durante el embarazo comparando los resultados maternos y neonatales entre mujeres embarazadas vacunadas y embarazadas no vacunadas. Los autores concluyeron que hubo una reducción significativa del riesgo de infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo o el posparto en las mujeres embarazadas vacunadas (P <0,0001). (66)

La bibliografía más reciente presenta resultados favorables para la promoción de la vacuna contra el COVID-19 en la población gestante. Un metaanálisis presentado en 2022 incluyó diez estudios observacionales (n = 326,499) que sugieren que la vacunación contra el COVID-19 previene la infección y hospitalización de manera efectiva. Además, se observó un rol protector de la vacunación contra los ingresos a UCI neonatales por COVID-19. (67)

Es menester considerar el acceso de esta población a la vacunación contra el COVID-19 como un punto clave para disminuir la probabilidad de enfermedad crítica y muerte en las embarazadas.

Estadística nacional

En Argentina se reportó el primer caso de COVID-19 a principios del mes marzo de 2020 en un viajero proveniente de Europa (68). Según el informe diario de la sala de situación del Ministerio de Salud de la Nación (69), al día 14 de marzo del 2022 se han confirmado un total de 8.970.405 casos, en todas las provincias de Argentina, 30.638 de los casos corresponde a mujeres embarazadas, de las cuales se informa 233 embarazadas infectadas fallecidas (46 personas embarazadas fallecidas en 2020; 180 personas embarazadas fallecidas en 2021; 7 personas embarazadas fallecidas en 2022). El mayor número de infectadas se encuentra en el rango de 25 a 35 años, con una mediana de edad de 29 años para los casos confirmados y una mediana de 32 años para las embarazadas fallecidas. De ellas 4 estaban inmunizadas con 1 dosis de vacunación (aplicación más de 21 días previo al fallecimiento) y 3 tenían 2 dosis con más de 21 días antes del fallecimiento.

Dentro de los casos que presentaron enfermedad grave se encontró que el 1.7% requirió internación en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), representando 520 internaciones, de las cuales 233 casos requirieron Asistencia Respiratoria Mecánica (ARM).

Dentro de este grupo, el 40,3% (n=94) contaban con el dato de antecedentes de comorbilidades, de las cuales 84% (n=79) de las comorbilidades más frecuentes fueron obesidad, hipertensión y diabetes.

En el panorama global promovido por la pandemia de COVID-19, los estados nacionales tomaron varias medidas para contener la expansión de la transmisión del patógeno. Fueron suspendida las clases en universidades y escuelas, cerrado negocios no esenciales y hubo recomendaciones para el aislamiento social y cuarentena obligatoria. Psicológicamente, el aislamiento social se asocia con tasas más altas de síntomas depresivos. Los momentos de crisis pueden conducir a un aumento en el número de suicidios, traumas psicológicos y desarrollo de trastornos. Serán necesarios futuros estudios y análisis para saber cuáles son las repercusiones psicológicas de la pandemia en la población de mujeres embarazadas, sus familias y profesionales de la salud involucrados en

la atención de pacientes afectados por esta pandemia, que exceden los objetivos alcanzados de este estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo.

La población en estudio estuvo integrada por todas las mujeres que, cursando embarazo, parto o puerperio fueron admitidas para internación con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2, en el Servicio de Obstetricia de la Maternidad Martin de Rosario desde el mes de marzo de 2020 al mes de septiembre de 2021.

El proyecto de investigación fue previamente presentado al Comité de Ética y docencia de la Maternidad Martin de Rosario y Municipal. Luego de la aprobación, se realizó una búsqueda de los hisopados realizados en ese periodo en la Maternidad Martin para SARS-CoV-2 por PCR de la base de datos del laboratorio del CEMAR.

Se accedió a las historias clínicas de aquellas pacientes con hisopados detectables y fueron revisadas de manera retrospectiva para caracterizar a la población en estudio. Se utilizó una base de datos Excel para la recolección de los mismos.

Se excluyeron del estudio a las pacientes que fueron hisopadas de forma ambulatoria o por guardia sin admisión a internación, y aquellas que fueron hisopadas en otro efector de salud.

Las variables analizadas fueron las siguientes:

- Edad, paridad y escolaridad de la paciente
- Edad gestacional al ingreso y tipo de parto
- Asociación con otras patologías obstétricas
- Momento del hisopado
- Complicaciones relacionadas a la infección
- Estudios complementarios y tratamiento indicado
- Morbimortalidad materna y neonatal
- Hisopado neonatal y lactancia materna
- Días de internación

Se anonimizaron los datos. Toda la información de las participantes se manejó respetando la confidencialidad de los datos personales. No se entrevistaron participantes ni se obtuvo información directamente de ellas. No se solicitó consentimiento informado específico para este estudio.

RESULTADOS

La Maternidad Martin de Rosario es un hospital de segundo nivel de atención ubicado en el centro de la ciudad de Rosario, Santa Fe, en el quinto y sexto piso del Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias de Rosario (CEMAR).

En el sexto piso funcionan las zonas de admisión, preparto, parto, quirófanos, y neonatología de bajo y alto riesgo, mientras que el quinto piso está reservado para las zonas de internación y el personal.

Al llegar las pacientes a la maternidad, ingresan por admisión, a través de una recepción, a la zona de preparto, para luego acomodarse en una de las siete habitaciones individuales con baño privado a las que pueden acceder con un acompañante. Las salas de preparto tienen dos accesos: uno para los familiares, y el otro para el cuerpo médico.

En el quinto piso, en la zona de internación hay un total de 16 habitaciones con baño completo, que se dividen en 11 habitaciones de tres camas cada una para la internación general, mientras que para la internación de alto riesgo hay cuatro habitaciones con dos camas cada una y otra más con una sola cama. Estas cinco habitaciones están reservadas para las pacientes que requieren aislamiento por patologías infecto-contagiosas, abortos, partos prematuros, entre otras situaciones clínicas que demanden un cuidado especial.

Junto con la declaración de estado de pandemia, tanto la Organización Mundial de la Salud como las diferentes escuelas e instituciones internacionales brindaron guías y protocolos para los circuitos de atención y manejo adecuado de las pacientes y personal en los efectores de salud. (*Gráfico 1 y 2*)

A fin de aplicar y garantizar el cumplimiento de los mismos, la Maternidad Martin desarrollo protocolos de circulación y manejo interno, y de atención para pacientes con sospecha de COVID-19.

Se asignó personal para un área de triage en el sector de planta baja, con el correspondiente equipo de protección personal (EPP: barbijo, protector facial, bata descartable, cofia, etc.) quien realizaba un interrogatorio a la paciente y su acompañante, toma de temperatura a los dos y entrega de tapa boca si no lo

poseían. Si la paciente o acompañante presentaban síntomas o signos sospechosos de infección por SARS-CoV-2, debían esperar cerca de puerta de ingreso al CEMAR para ser trasladados por el camillero o recibir la autorización para tomar el ascensor.

Para realizar el circuito de ingreso en estos casos el personal de triage debía comunicar al Servicio de Obstetricia por teléfono, dando aviso con toda la información relevante según cada caso. El camillero con el adecuado EPP, esperaba a la salida del ascensor, para acompañarlos al ingreso por guardia por sus propios medios o en silla de ruedas según la evaluación de la capacidad de la mujer para trasladarse. El circuito se encontraba señalizado por una línea roja en el piso (Foto 1).

Para la atención de los casos con sospecha de infección, se asignó uno de los prepartos como habitación exclusiva para admisión, evaluación e internación de preparto con aislamiento adecuada para posible situación de parto. Un médico obstetra de guardia y un enfermero asignado por el equipo, con elementos de EPP colocados, evaluaban a la paciente. El camillero esperaba en zona de retiro de EPP (área con elementos de higiene y limpieza para descartar el equipo contaminado), la evaluación del médico (Foto 2).





Foto 1 y 2



Foto 3



Foto 4

El resto del equipo de guardia designados como personal espejo permanecían en el pasillo de circulación mixta frente a la puerta de la habitación (que permanecía siempre cerrada), para prestar asistencia al personal a cargo de la atención de la paciente.

En la evaluación, el equipo determinaba, mediante el interrogatorio y el examen clínico detallado, si la paciente continuaba siendo de riesgo de enfermedad por COVID-19, o si se trataba de otra patología.

En caso de persistencia de la sospecha, el personal espejo, de acuerdo a la primera evaluación, daba aviso al resto del personal sobre los preparativos necesarios para gestionar la derivación de la paciente o para enfrentar posible internación y urgencias (parto inminente, cesárea de urgencia). El médico asignado permanecía junto a la paciente en la habitación hasta la resolución del caso o determinación de su destino final (internación, traslado). El resto del personal médico y de enfermería aseguraban que las puertas de las otras habitaciones con pacientes internadas permanezcan cerradas, y que no haya circulación de pacientes y familiares por el pasillo de uso público.

En los casos de atención del parto, la paciente no podía ser trasladada a la habitación de parto de uso general, y debía realizarse en la misma habitación junto con su acompañante. Si las condiciones del recién nacido eran las adecuadas, el bebé era recepcionado por el personal de enfermería, procediéndose al clampeo tardío del cordón, y luego era recepcionado por un médico neonatólogo a través de la puerta de ingreso al pasillo de uso mixto (Foto 3 y 4).

En los casos que debía realizarse una cesárea de urgencia, el equipo indicado para la atención de quirófano con el adecuado equipo de EPP permanecía en el sector hasta la resolución del caso y que la paciente esté en condiciones de ser trasladada al área de internación del quinto piso. El acompañante permanecía en la habitación hasta el traslado definitivo.

Las habitaciones de alto riesgo fueron asignadas como de aislamiento, reduciendo la capacidad de internación del efector. Una vez en la habitación en aislamiento, la paciente (con barbijo quirúrgico) y su hijo asintomático (en el caso de puerperio) se ubicaban a una distancia mayor a 2 metros. Los casos sospechosos no compartían habitación con otros pacientes sospechosos o confirmados. El bebé debía estar a cargo de un cuidador sano (un familiar o alguien designado por la madre) con protección de barbijo quirúrgico y bata. No recibían visitas. El cuidador debía ser la misma persona durante toda la internación, y en ningún caso podía tratarse de personas mayores de 60 años, o que presenten factores asociados a mayor riesgo de formas graves de COVID-19 o que requieran aislamiento sanitario preventivo por haber sido identificados como contactos estrechos u otros motivos.

Para el control de la evolución clínica del binomio, se ingresaba a la habitación con las medidas de protección correspondiente en turnos asignados, y se reforzaban las medidas de higiene y limpieza de las habitaciones. En el momento del aislamiento fue importante informar a la persona/familiar acompañante sobre las medidas de aislamiento y prevención que debía mantener el grupo conviviente. Esta educación estuvo a cargo de médicos obstetras, neonatólogos, y enfermeros cada uno en relación a su competencia.

Durante el período en el que se realizó este estudio (de marzo de 2020 a septiembre de 2021) el total de los hisopados encontrados de la base de datos del laboratorio del CEMAR fue de 137 pacientes, de las cuales 43 fueron hisopados detectables para SARS-CoV-2. Fueron excluidas 3 pacientes por no contar con el acceso a las historias clínicas correspondientes. Se incluyeron 40 pacientes, según los criterios de inclusión mencionados anteriormente de un total de 4960 nacimientos en ese lapso de tiempo.

En cuanto a las características basales de las pacientes *(Tabla 1)*, el 90% tenía entre 15-35 años, con una media de 22 años. El 80% había cursado algún año de estudios secundarios y solo una paciente había comenzado los estudios universitarios. El 50% era primigesta (25% secundigesta y 25% tres gestas o más). Más del 94% tuvo al menos un control prenatal y más de la mitad (67%) tuvo cinco o más controles prenatales, observándose un cumplimiento de los controles prenatales por los centros de salud a pesar de las adversidades de la pandemia. Un 75% de las pacientes presentaron una gestación a término, con una media de 38 semanas. Un 80% de las pacientes no presentaron antecedentes personales de jerarquía. Un 12% presentaron como antecedente diagnóstico de anemia durante el embarazo (definido como hemoglobina (Hb) ≤ 11 g/dL) y un 15% antecedente de cesárea previa.

Solo una paciente presentaba antecedentes de tabaquismo en algún trimestre del embarazo y dos pacientes refirieron consumo de sustancias durante el embarazo.

No hubo registro del estado de vacunación contra el COVID-19 de las pacientes incluidas en el estudio. Se puede estimar que la mayoría de ellas no se encontraban correctamente inmunizadas debido a que la campaña de vacunación en nuestro país comenzó en el mes de diciembre del 2020.

El motivo de consulta más frecuente en la población estudiada fue en un 62% trabajo de parto en forma espontánea, el segundo motivo en un 15% fue síndrome febril y en un tercer lugar (un 10%) rotura prematura de membranas *(Gráfico 3)*.

El momento del hisopado en el 30% de las pacientes fue durante el embarazo y la mayor frecuencia de hisopados en un 67.5% fue en el puerperio durante la internación en la maternidad.

Al momento de evaluar la presentación clínica, la mayoría de las pacientes (85%) se presentaron a la guardia de forma asintomática, debido a que el motivo de consulta fue por causa obstétrica y no por síntomas de posible causa infecciosa. Solo un 15% de las pacientes consultaron por síndrome febril y fueron hisopadas en el acto en la guardia. El signo más predominante que se detectó durante la internación de las pacientes fue fiebre en un 80%. Esta mayor pesquisa puede deberse a la frecuencia de controles de signos vitales por parte del equipo de enfermería durante la internación nosocomial. Los síntomas que continuaron en frecuencia fueron: malestar general (30%), tos (22,5%) y cefalea (17,5%) (*Gráfico 4*).

En el 90% de los casos se finalizó el embarazo. Con relación a la vía del nacimiento, hubo un 61.1% de partos vaginales, uno de ellos en aislamiento, y un 38.9% de cesáreas. En porcentaje restante representó a aquellas pacientes que cursaron internación durante el embarazo sin finalización del mismo.

Hubo 34 nacidos vivos y 2 muertes fetales. Más del 92% de los nacidos vivos presentaron un peso adecuado (de 2500 kg o más).

En un 89% fueron nacimientos de fetos vivos a término. El 10% de los nacimientos fue pretérmino (4 pacientes), dos fueron fetos nacidos vivos de 33.2 y 34.3 semanas; y otros dos fueron fetos nacidos muertos de 36.3 y 35.4 semanas. Tres recién nacidos ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), dos de ellos eran los pacientes pretérminos que presentaban bajo peso para la edad gestacional y un tercer paciente con diagnóstico de alto peso al nacer.

Se hisopo en un 33% a los recién nacidos resultando todos ellos negativos para SARS- CoV-2. El criterio de hisopado no estaba presente al momento de evaluar los datos en las historias clínicas. El resto de los pacientes no fueron hisopados *(Tabla 2)*.

No hubo registros de muerte materna. La tasa de mortalidad materna fue nula para un 95% de las pacientes sin tener datos correspondientes del porcentaje restante (5%) por ser trasladadas a otros efectores de la ciudad sin poder acceder a los registros de las historias clínicas de dichas pacientes. Con respecto a la morbilidad materna, solo cuatro pacientes registraron complicaciones durante el puerperio. Tres pacientes (7.5%) presentaron infecciones durante el postparto, una paciente del sitio quirúrgico y dos pacientes asociado a cuadros de infección urinaria y endometrial respectivamente. Hubo un solo caso de hemorragia postparto con resolución inmediata sin mayores complicaciones.

Con respecto a la mortalidad neonatal, dos pacientes presentaron cuadros de muerte intrauterina. Los dos casos presentaban un embarazo pretérmino y tenían comorbilidades. Una de las mujeres tenía 39 años al momento de la consulta, cursaba un embarazo de 36,3 semanas, con antecedentes de diabetes pregestacional en tratamiento con insulina e hipotiroidismo, consultó a la guardia por cuadro de dolor abdominal agudo. Cursaba aislamiento en su domicilio por presentar diagnóstico de COVID-19 con hisopado positivo ambulatorio. La segunda paciente de 18 años, cursaba un embarazo de 35,4 semanas, con antecedente en actual embarazo de preeclampsia, consultó a la guardia por cuadro de contracciones asociado a malestar general con síntomas de tos y vómitos, motivo por el cual se solicitó hisopado para SARS-CoV-2. En ambos casos por sospecha diagnóstica de feto muerto se decidió realizar cesárea con confirmación del cuadro clínico. La segunda paciente fue derivada al Hospital de Emergencias Clemente Álvarez debido a la complejidad de su cuadro de preeclampsia con compromiso de función hepática y renal con posterior alta por dicho efector.

A fin de seguir el lineamiento de las pautas y guías nacionales e internacionales, (70) con lo que respecta a las indicaciones médicas para el postparto, en un 90% se indicó como analgésico solamente paracetamol, ya que presentaba un perfil de mayor seguridad en aquellas pacientes COVID-19 positivas y en casi un 68% se indicó tromboprofilaxis como protección de riesgo de eventos trombóticos con dosis de enoxaparina adecuada al peso materno. Aproximadamente la mitad de las pacientes recibió sulfato ferroso como suplemento debido a las carencias nutricionales de hierro en nuestra población.

De rutina, como parte del algoritmo de manejo clínico de la paciente con COVID-19, se tomaban muestras para realizar cultivos de sangre y orina a las pacientes sospechosas de infección viral que habían sido hisopadas. Los hemocultivos fueron negativos en un 90% (el porcentaje restante fueron pacientes sin datos en su historia clínica) y de los urocultivos un 82.5% negativos y un 7.5% presentaron positividad para gérmenes comunes como Escherichia Coli y Enterococcus Faecalis recibiendo tratamiento antibiótico dirigido.

La valoración clínica se realizaba por el médico obstetra de guardia o en aquellas pacientes internadas, el médico obstetra de sala en conjunto con el especialista en clínica médica. De acuerdo con la sintomatología clínica y respiratoria se evaluaba la solicitud de estudios complementarios. En el 15% de las pacientes (6 pacientes) que realizaron radiografía de tórax se observó un patrón de infiltrado intersticial bilateral. Tres de las pacientes se encontraban cursando su tercer trimestre de embarazo y las tres restantes en el periodo de puerperio. De las pacientes embarazadas, dos de ellas recibieron tratamiento sintomático, antibiótico, tromboprofilaxis según peso con alta hospitalaria y seguimiento telefónico con su centro de salud correspondiente. Ambas tuvieron posteriormente un parto vaginal a término en la Maternidad Martin. La tercera paciente luego del nacimiento de su bebe por cesárea en contexto de cuadro de rotura prematura de membranas, debió ser derivada a un efector de mayor complejidad clínica (Hospital Roque Sáenz Peña) por sospecha diagnóstica de neumonía bilateral y necesidad de oxigenoterapia. Las pacientes cursando su puerperio, solo dos de ellas recibieron antibioticoterapia y todas recibieron alta hospitalaria con seguimiento y control telefónico.

El resto de los estudios de imágenes complementarias, ecografía abdominal y ginecológica, se solicitaban de acuerdo al criterio médico según evaluación individual de cada paciente. No hubo hallazgos significativos en las ecografías solicitadas excepto en dos pacientes que presentaron engrosamiento endometrial en escenario de síndrome febril persistente con posterior legrado uterino cuyos cultivos de loquios correspondientes fueron negativos para los gérmenes estudiados *(Tabla 2)*.

La lactancia materna se indicó en un 83% de las pacientes con COVID-19 en su puerperio, respetando siempre las pautas y medidas de protección.

En un 55% se prolongó la internación materno-neonatal, ocasionando menor disponibilidad de camas y menor flujo de pacientes en la Maternidad Martin. Un 45% de las pacientes presentaron una estadía en su posparto de 48 horas, sin necesidad de prolongar su internación *(Gráfico 5)*.

De la totalidad de las pacientes el 92.5% recibió el alta hospitalaria con pautas de alarma y medidas de aislamiento. Tres pacientes fueron derivadas a efectores de mayor complejidad debido a requerimiento del cuadro clínico. Lamentablemente no se contó con la base de datos o historia clínica de dichas pacientes para evaluar su evolución.

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio permitieron hacer estimaciones sobre las características poblacionales, sociodemográficas y clínicas, y resultados obstétricos y perinatales de las mujeres atendidas durante los meses de pandemia y aislamiento en el Servicio de Obstetricia de la Maternidad Martin de Rosario. A nuestro entender, es el primer estudio que utilizó este enfoque en una institución individual de Rosario. De los 4960 nacimientos registrados en el periodo de tiempo estudiado, solo 43 pacientes presentaron hisopado positivo para COVID-19. Por ser un efector de segundo nivel de atención, nuestro hospital no fue asignado por la Municipalidad de Rosario de primera línea para la atención de los casos sospechosos de infección por COVID-19, lo que podría responder a la baja incidencia de la infección en nuestro estudio.

El cumplimiento de las recomendaciones para la atención de embarazadas y recién nacidos con relación a COVID-19 presentadas por el Ministerio de Salud de la Nación (70), fue un punto clave en la organización de la atención y estrategias de manejo clínico de las pacientes que se presentaron en nuestra institución. La adecuación de los protocolos establecidos para el diseño de uno propio adaptado a nuestras necesidades y exigencias permitió desarrollar nuevas herramientas para la práctica clínica cotidiana: nuevas dinámicas de trabajo asegurando efectividad y seguridad de los profesionales implicados en el manejo de las embarazas con COVID-19. Se destacó el cumplimiento de las recomendaciones de la nación para garantizar la mejor calidad de atención del binomio, a saber: una sala de triage crucial para el ingreso de las pacientes; el aislamiento y bioseguridad para aquellas embarazadas positivas; la posibilidad de un acompañante sin infección; modo de finalización del embarazo de criterio obstétrico según condición de la salud materna (de preferencia parto vaginal); el contacto piel a piel inmediato en el nacimiento y la indicación de la lactancia materna, entre otras.

En las guías internacionales presentadas por The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (71) y el Centro de Medicina Fetal y Neonatal de Barcelona (72) se presentan pautas y recomendaciones sobre la conducta y el manejo de una paciente sospechosa de COVID-19 durante el embarazo. La

mayoría de las consideraciones expuestas en nuestro protocolo fueron similares a las presentadas por estas sociedades con adaptaciones según el nivel de atención de nuestro hospital.

Allotey J. et al. presenta en su revisión que la mayoría de las mujeres embarazadas infectadas por SARS-CoV-2 se presentan sin síntomas, como lo observado en nuestra investigación con una alta frecuencia de pacientes admitidas al hospital asintomáticas. (31)

En el estudio UKOSS (35) el principal motivo de consulta fue el trabajo de parto en un 68%, en nuestra institución presentaron el mismo motivo de consulta en un porcentaje similar (62% en la Maternidad Martin). Al presentar la mayor frecuencia de síntomas durante el periodo de posparto, la forma de nacimiento no se vio desviada hacia el parto por cesárea (39% cesárea vs 61% parto vaginal), aunque presentó un porcentaje superior con respecto al porcentaje anual de cesáreas presentada por la institución (aproximadamente el 28%). Esto podría deberse a la escasez de información clara y oportuna en el inicio de la pandemia con cierta incertidumbre en la toma de decisiones por parte del equipo médico de guardia.

El síntoma de mayor frecuencia en el periodo postparto fue fiebre principalmente en las primeras horas (24-48 horas). Considerando el período de incubación de la infección por SARS-Cov-2, se puede estimar que las pacientes se habrían infectado por vía comunitaria y no dentro del nosocomio. Esto podría estar asociado a la gran transmisibilidad del virus y a la heterogeneidad en la implementación de medidas de higiene y protección en las diferentes comunidades.

El estudio INTERCOVID demostró que las mujeres embarazadas con enfermedades preexistentes (diabetes, obesidad y diabetes gestacional insulinizada) tienen una probabilidad significativamente mayor de contraer la infección por SARS-CoV-2. (52) En nuestro análisis, con respecto a la relación entre la infección por COVID-19 y las comorbilidades maternas, un 80% de las pacientes no presentaron antecedentes de patologías de riesgo, pero el pequeño porcentaje de pacientes con antecedentes como diabetes pregestacional y preeclampsia desarrollaron complicaciones obstétricas neonatales severas,

particularmente diagnóstico de muerte fetal. No se puede determinar si existe una relación especifica entre estos resultados y la infección por el virus, pero podría ser un agravante cuando preexisten condiciones clínicas graves.

La mayoría de las pacientes no presentaron complicaciones del curso clínico de la infección y las que sí lo hicieron fueron diagnosticadas en forma oportuna. Esto permitió que la solicitud médica de estudios complementarios fuera lo estrictamente necesario sin llevar a sobrediagnósticos incorrectos. Aquellas pacientes identificadas de mayor riesgo fueron derivadas rápidamente a efectores de mayor complejidad.

El control, seguimiento e intervención del médico clínico hacia la paciente mantuvo los lineamientos establecidos por las guías nacionales e internacionales. Se indicaron analgésicos recomendados en sus dosis adecuadas y la utilización de antibioticoterapias fue solo para los casos estrictamente necesarios. Esto permitió la correcta evaluación de las pacientes y evitar un solapamiento del cuadro clínico viral y otros diagnósticos diferenciales.

También se respetaron las normativas en cuento a la indicación de terapias de tromboprofilaxis en aquellas pacientes infectadas durante el embarazo y el período posparto inclusive en su posterior seguimiento ambulatorio junto a su centro de salud.

Solo tres recién nacidos ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales, mostrando una alta tasa de internación conjunta con su madre y destacando la importancia de la indicación de lactancia materna con las medidas de protección adecuadas. Desde la toma de decisiones y accionar médico se enfatizó en favorecer el íntimo vínculo del recién nacido con su madre y la importancia de sus beneficios para la salud del binomio.

En un estudio de cohorte de la Red Nacional Canadiense de Seguridad de las Vacunas (CANVAS) (73), se evaluó frecuencia eventos de salud importantes entre mujeres embarazadas después de la vacunación COVID-19 en comparación con controles de embarazadas no vacunadas y mujeres no embarazadas vacunadas. Los eventos de salud significativos más comunes después dos dosis de vacunas en mujeres embarazadas fueron malestar o

mialgia. Eventos de salud graves, definidos como cualquier evento que resulte en una visita al departamento de emergencias o ingreso hospitalario, fueron raros (<1% en todos los grupos). Los resultados adversos del embarazo fueron resultados combinados de aborto espontáneo y muerte fetal y se informó en una frecuencia similar en embarazadas vacunadas (1,4%) y embarazadas no vacunadas (2,1%).

Datos de varios sistemas de vigilancia de EE.UU. de la seguridad de las vacunas, incluido el Sistema de notificación de eventos adversos a las vacunas (VAERS), V-safe, el Registro de Embarazo y Vacunación contra el COVID-19 v-safe, tampoco han detectado preocupación sobre la seguridad para las personas que recibieron vacunación contra COVID-19 durante el embarazo o para sus bebés. (74) (75)

La última actualización en vacunación contra COVID-19 y embarazo del Health Partners Institute en octubre de 2022 (76), Kharbanda et. al, concluye que no existe mayor riesgo de aborto espontáneo ni de defectos de nacimiento importantes después de la vacuna COVID-19 durante el embarazo indistintamente del tipo de vacuna o momento del embarazo.

La vacunación para COVID-19 entre personas embarazadas sigue siendo menor que entre las mujeres no embarazadas en edad reproductiva. (77) Dados los riesgos de presentar enfermedad grave y resultados adversos del embarazo relacionados con la infección de COVID-19, es imperativo continuar difundiendo datos sobre la seguridad y efectividad de la vacuna en el embarazo y alentar a los profesionales de la salud a promover la vacunación durante todos los trimestres del embarazo. (78)

El bajo índice de mortalidad y de complicaciones maternas agudas graves observado, podría indicar que se brindaron cuidados obstétricos de calidad y que las intervenciones clínicas se aplicaron oportunamente. A partir de los datos obtenidos se puede inferir que la necesidad de condiciones obstétricas esenciales está cubierta en el hospital y que hay un aceptable nivel de alerta e identificación temprana de las complicaciones inclusive con las dificultades y barreras presentadas en condiciones de aislamiento y pandemia.

CONCLUSIÓN

Comprender la susceptibilidad a la infección durante el embarazo es un reto, dado que el número de infecciones observadas depende no sólo de ello, sino también del nivel de exposición al patógeno. Según los datos existentes (6), los profesionales de la salud deben tener en cuenta que las mujeres embarazadas se encuentran en un grupo de riesgo frente al virus y que en su mayoría pueden ser asintomáticas o manifestar menos síntomas que la población general. Las pacientes deber recibir información adecuada sobre el posible aumento de gravedad de la infección por el virus del COVID-19. (31)

Como se demuestra en la literatura, (8) las pacientes embarazadas que presentan comorbilidades deberían ser más cautelosas con respecto al riesgo, lo que resultaría en un menor nivel de exposición generando mayor prevención. Se les debe alentar a emprender medidas de seguridad para reducir la probabilidad de infección, incluyendo la vacunación oportuna para disminuir el riesgo de enfermedad severa y complicaciones graves. (67) Las vacunas actuales contra el COVID-19 son fomentadas y declaradas seguras por la FDA para su uso en personas embarazadas. (79)

Los resultados en este grupo son predominantemente buenos, pero en los casos de enfermedad con complicaciones severas, a las mujeres embarazadas se les debe garantizar el acceso equitativo a las terapias eficaces y seguras contra el virus como las implementadas en la población general.

La alta proporción de partos por cesárea y partos prematuros iatrogénicos demuestra una clara evidencia del impacto indirecto del SARS-CoV-2 en la atención y vía del parto. Esto debe tenerse en cuenta para prevenir situaciones como la prematuridad neonatal y las complicaciones asociadas. (80) Aunque la transmisión vertical transplacentaria del SARS-CoV-2 parece ser poco común, otros riesgos persisten silentes. El impacto en el corto y largo plazo de la infección materna por COVID-19 en el recién nacido sigue siendo una cuestión sin resolver y se observará en el desarrollo neurocognitivo de las próximas generaciones. (81)

Nuevos estudios y análisis de prevalencia, presentación y resultados obstétricos neonatales deben desarrollarse para evaluar el impacto de la vacunación implementada globalmente en esta población específica y brindar información precisa y adecuada con fuertes recomendaciones para mejorar la calidad de atención médica y los resultados en el periodo de embarazo y puerperio.

Actualmente, se encuentra en desarrollo un estudio descriptivo retrospectivo del Centro Latinoamericano de Perinatología/ Salud de la Mujer y Reproductiva (CLAP/SMR) sobre los eventos adversos fetales y neonatales en mujeres inmunizadas con vacunas COVID-19 durante el embarazo. Dentro de los centros de registro de datos, encontramos tres de Argentina, específicamente de nuestra ciudad: Maternidad Martin; Hospital Roque Sáenz Peña; Hospital Escuela Eva Perón. Los resultados arrojados serán fundamentales para nuestra población, así como para la toma de decisiones médicas que permitan proteger tanto a la madre como al feto y recién nacido de las posibles complicaciones producto de la infección por COVID-19.

APÉNDICES

Tabla 1. Características basales de las pacientes.

Tabla 1. Características basales		
Edad (n, %)		
<15 años	1	2.5%
15-35 años	36	90.0%
>35 años	3	7.5%
Gestas (n, %)		
Primigesta	20	50.0%
Secundigesta	10	25.0%
2 o más gestas previas	10	25.0%
Escolaridad (n, %)		
Primaria	7	17.5%
Secundaria	32	80.0%
Universitaria	1	2.5%
Controles (n, %)		
Ninguno	2	5.4%
<5	10	27.0%
5 o más	25	67.6%
Edad gestacional (n, %)		
Pretérmino	10	25.0%
Término	30	75.0%
Anemia (n, %)		
Si	5	12.5%
No	35	87.5%
Terminacion (n, %)		
Parto vaginal	22	61.1%
Cesárea	14	38.9%
Estado al nacer (n, %)		
Vivo	34	94.4%
Muerto	2	5.6%

Tabla 2. Estudios complementarios.

Estudios complementarios		
Hemocultivo (n, %)		
Positivo	0	0.0%
Negativo	36	100.0%
Urocultivo (n, %)		
Positivo	3	8.3%
Negativo	33	91.7%
Hematocrito (media, desvio)	31.4	3.3
Hemoglobina (media, desvio)	10.2	1.1
Globulos_blancos (media, desvio)	12458.8	5186.1
Radiografía de tórax (n, %)		
Si	9	22.5%
No	31	77.5%
Ecografía abdominal (n, %)		
Si	5	12.5%
No	35	87.5%
Ecografía ginecológica (n, %)		
Si	6	15.0%
No	34	85.0%
Hisopado RN (n, %)		
Si	12	33.3%
No	24	66.7%

Gráfico 1. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Royal College Of Obtetricians & Gynaecologyst.

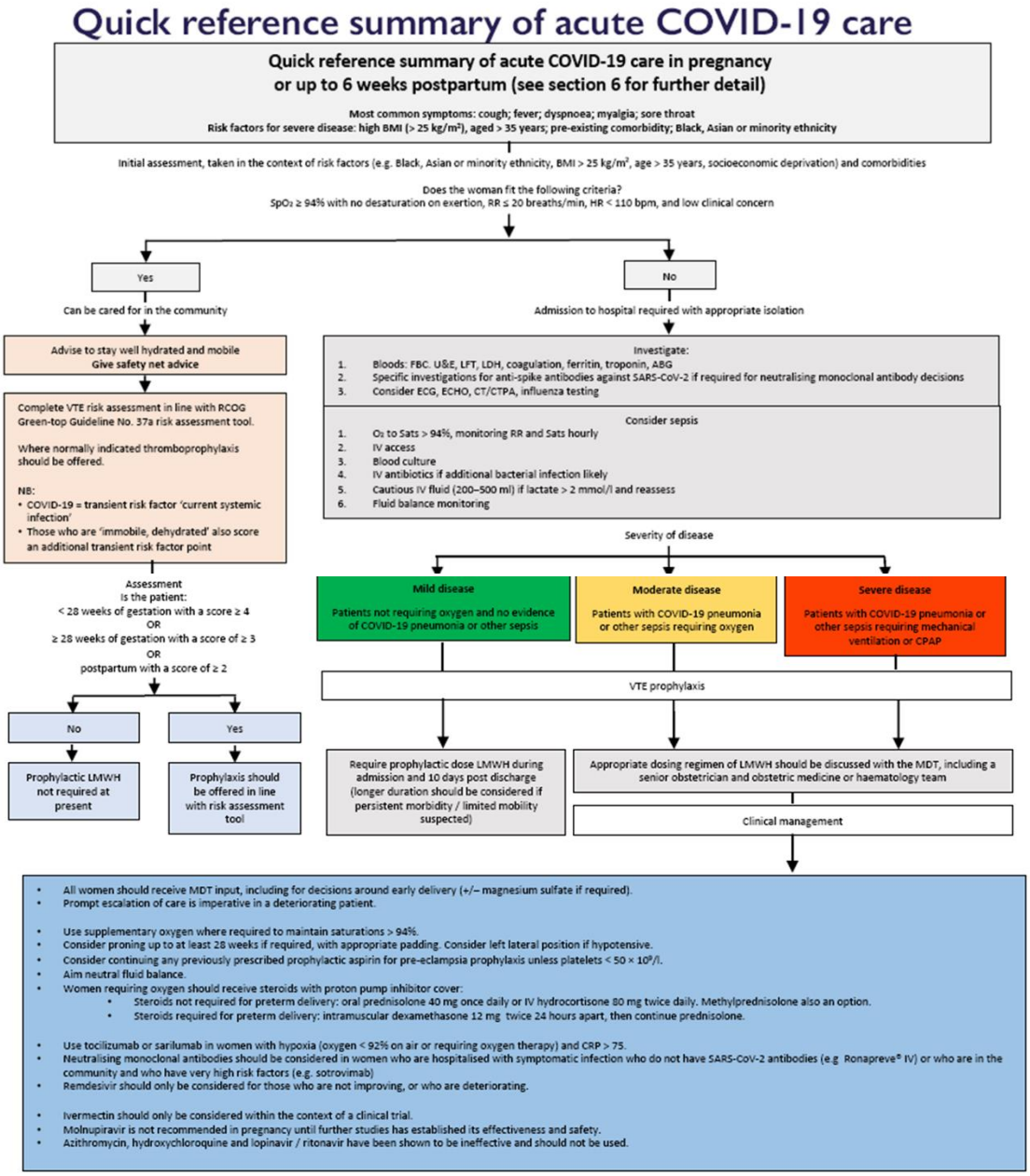


Gráfico 2. Algoritmo de manejo COVID-19 en embarazada. Protocolo del Servicio de Medicina Maternofetal y Neonatología del Hospital Clinic de Barcelona.

Anexo 3: Algoritmo de manejo COVID-19 en gestantes

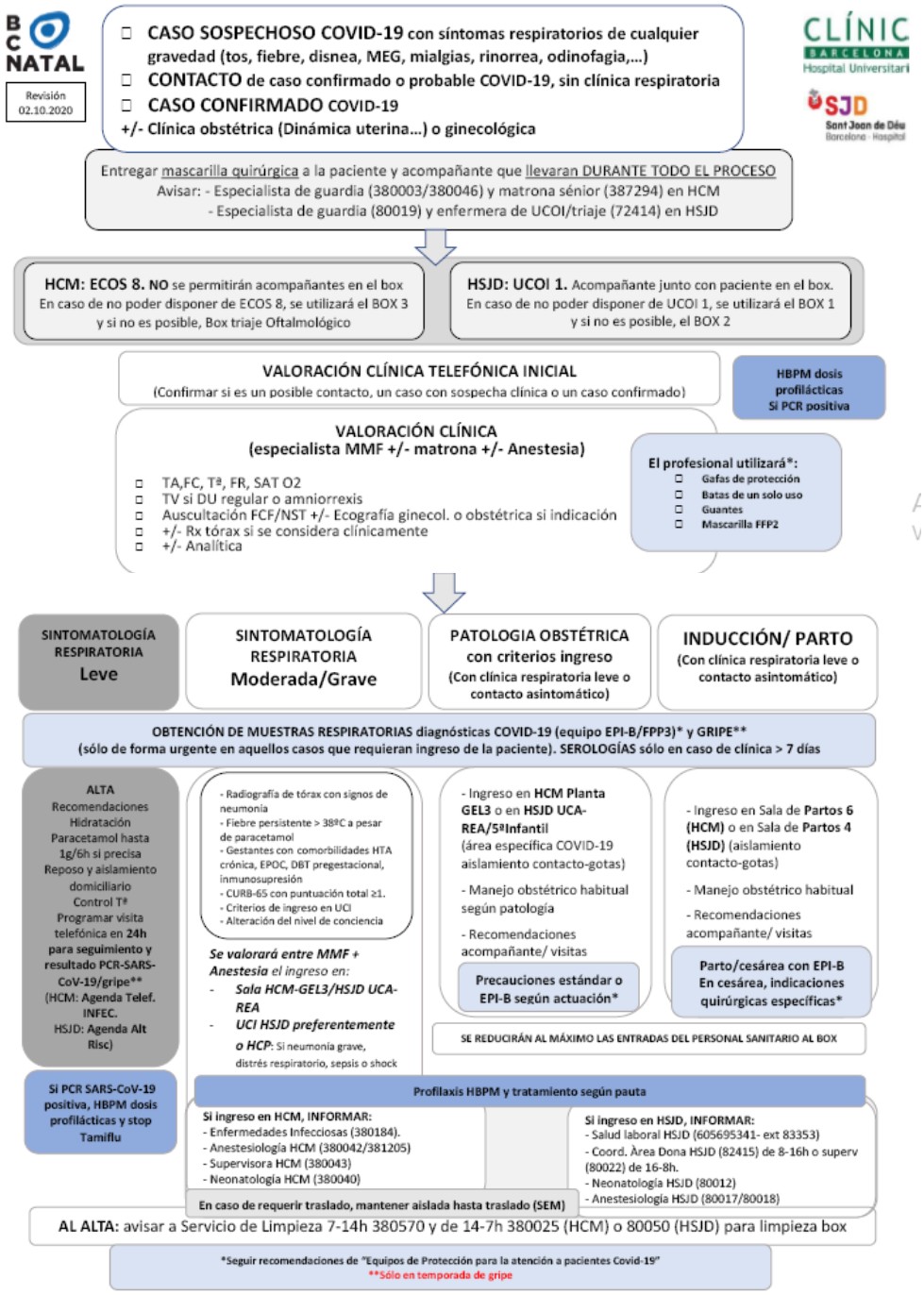


Gráfico 3. Motivos de consulta más frecuentes en la guardia

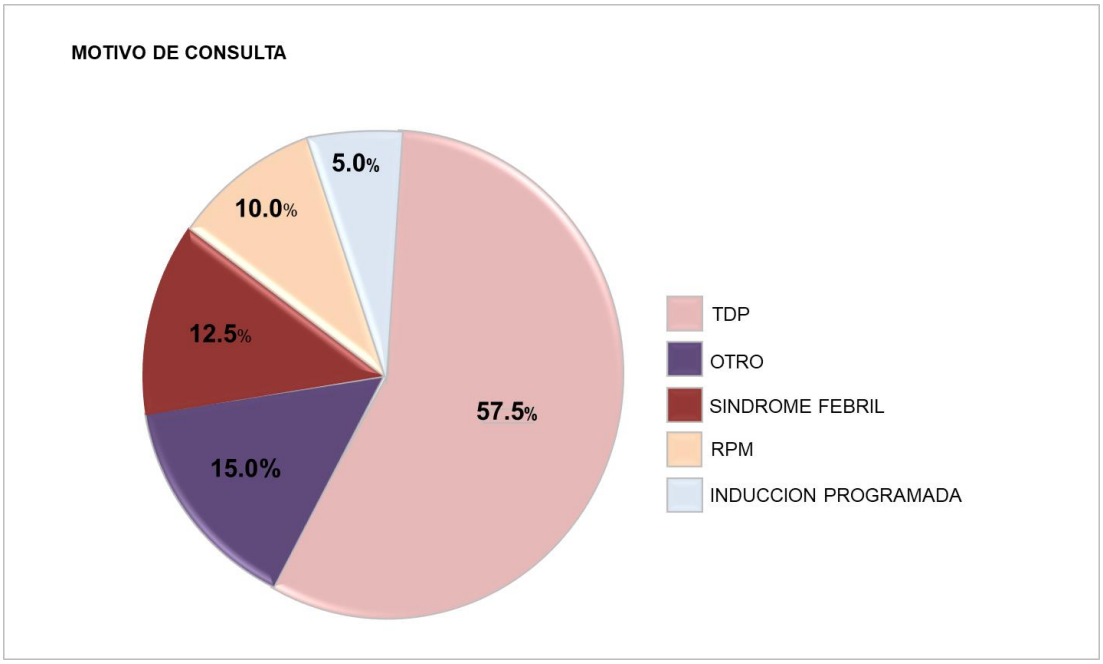


Gráfico 4. Síntomas y signos más frecuentes y su relación con el momento de embarazo.

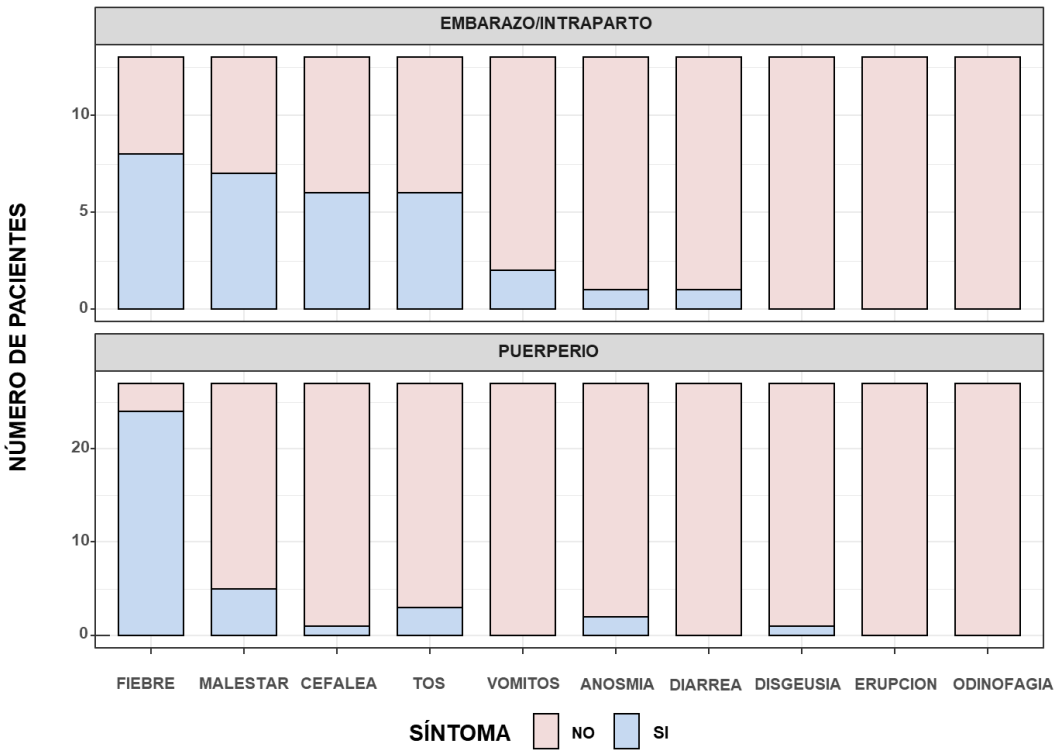
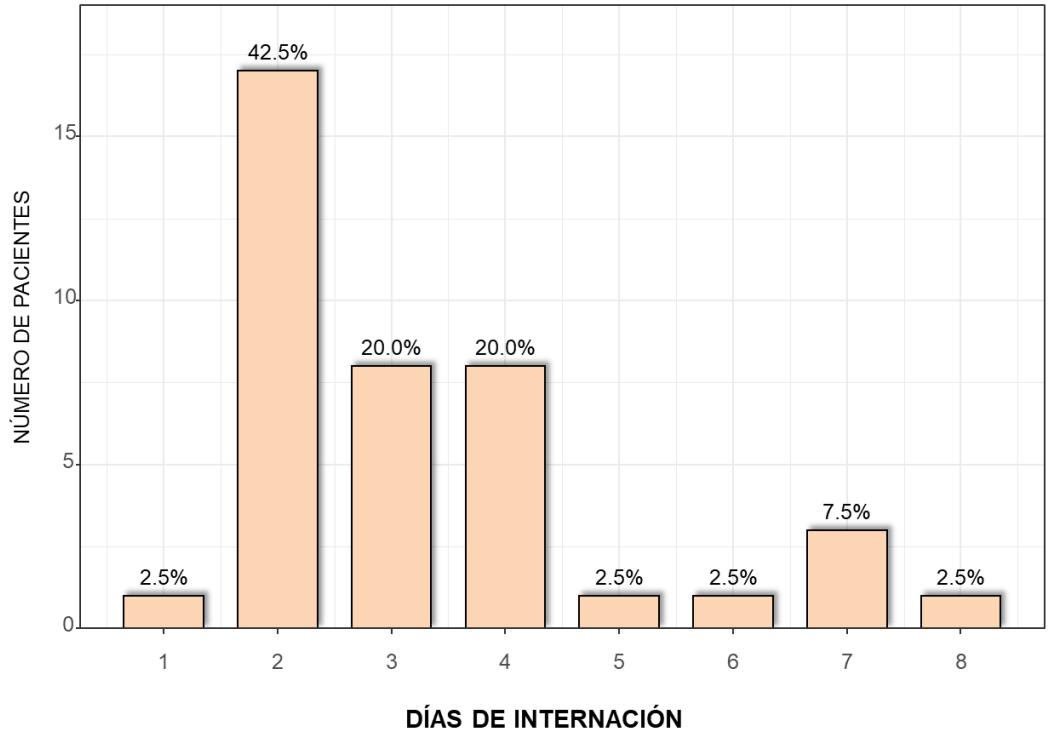


Gráfico 5. Días de internación



BIBLIOGRAFIA

1. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. [citado 6 de febrero de 2023]. Disponible en: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it

2. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. J Infect. 1 de junio de 2020;80(6):656-65.

3. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. [citado 6 de febrero de 2023]. Disponible en: https://coronavirus.jhu.edu/map.html

4. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol MFM. mayo de 2020;2(2):100107.

5. Zambrano LD. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–October 3, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2020 [citado 6 de febrero de 2023];69. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6944e3.htm

6. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. Am J Obstet Gynecol. febrero de 2022;226(2):177-86.

7. Galang RR, Newton SM, Woodworth KR, Griffin I, Oduyebo T, Sancken CL, et al. 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. Clin Infect Dis. 15 de julio de 2021;73(Supplement_1):S17-23.

8. Smith ER, Oakley E, Grandner GW, Rukundo G, Farooq F, Ferguson K, et al. Clinical risk factors of adverse outcomes among women with COVID-19 in the pregnancy and postpartum period: a sequential, prospective meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. febrero de 2023;228(2):161-77.

9. Rasmussen SA, Jamieson DJ. COVID-19 and Pregnancy. Infect Dis Clin North Am. junio de 2022;36(2):423-33.

10. JCM | Free Full-Text | Pregnancy as a Risk Factor of Severe COVID-19 [Internet]. [citado 3 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.mdpi.com/2077-0383/10/22/5458

12. Muralidar S, Ambi SV, Sekaran S, Krishnan UM. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. Biochimie. diciembre de 2020;179:85-100.

13. Elrashdy F, Redwan EM, Uversky VN. Why COVID-19 Transmission Is More Efficient and Aggressive Than Viral Transmission in Previous Coronavirus Epidemics? Biomolecules. 11 de septiembre de 2020;10(9):1312.

14. GOV.UK [Internet]. 2020 [citado 7 de mayo de 2023]. [Withdrawn] Staying alert and safe – social distancing guidance for young people. Disponible en: https://www.gov.uk/government/publications/stay-alert-and-safe-social-distancing-guidance-for-young-people/staying-alert-and-safe-social-distancing-guidance-for-young-people

15. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. febrero de 2020;395(10223):497-506.

16. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. julio de 2020;180(7):1-11.

17. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev Microbiol. 2021;19(3):141-54.

18. Coronavirus disease 2019 (COVID-19).pdf [Internet]. [citado 5 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/pdf/3000201/Coronavirus%20disease%202019%20%28COVID-19%29.pdf

19. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand. julio de 2020;99(7):823-9.

20. Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy. Crit Care Med. octubre de 2005;33(10 Suppl):S390-397.

21. O'Day MP. Cardio-respiratory physiological adaptation of pregnancy. Semin Perinatol. 1 de agosto de 1997;21(4):268-75.

22. Shaikh D, Palve D. A Study of Maternal Outcome with Covid-19 Infection in Pregnancy. Glob J Med Res. 8 de octubre de 2020;1-8.

23. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging Infections and Pregnancy. Emerg Infect Dis. noviembre de 2006;12(11):1638-43.

24. Rasmussen SA, Kissin DM, Yeung LF, MacFarlane K, Chu SY, Turcios-Ruiz RM, et al. Preparing for influenza after 2009 H1N1: special considerations for pregnant women and newborns. Am J Obstet Gynecol. junio de 2011;204(6 Suppl 1):S13-20.

25. Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. Am J Obstet Gynecol. julio de 2004;191(1):292-7.

26. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: Report of two cases & review of the literature. J Microbiol Immunol Infect. 1 de junio de 2019;52(3):501-3.

27. Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? Acta Obstet Gynecol Scand. abril de 2020;99(4):439-42.

28. Breslin N, Baptiste C, Miller R, Fuchs K, Goffman D, Gyamfi-Bannerman C, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy: early lessons. Am J Obstet Gynecol Mfm. mayo de 2020;2(2):100111.

29. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. The Lancet. marzo de 2020;395(10226):809-15.

30. An update on COVID-19 and pregnancy | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [citado 12 de mayo de 2023]. Disponible en: https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0002937821009911?token=1F0A5EC7A9D709D00181128E1D35B935033E90ED2DC2094C859F716A9A00E6550A400230EAF2C9197AF5B9270337E565&originRegion=us-east-1&originCreation=20230512202350

31. Allotey J, Fernandez S, Bonet M, Stallings E, Yap M, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. BMJ. 1 de septiembre de 2020;370:m3320.

32. Ellington S. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–June 7, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2020 [citado 30 de abril de 2023];69. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6925a1.htm

33. Meyerowitz-Katz G, Merone L. A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection fatality rates. Int J Infect Dis. diciembre de 2020;101:138-48.

34. Rozo N, Valencia D, Newton SM, Avila G, Gonzalez MA, Sancken CL, et al. Severity of illness by pregnancy status among laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infections occurring in reproductive-aged women in Colombia. Paediatr Perinat Epidemiol. 2022;36(4):456-65.

35. Vousden N, Bunch K, Morris E, Simpson N, Gale C, O'Brien P, et al. The incidence, characteristics and outcomes of pregnant women hospitalized with symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection in the UK from March to September 2020: A national cohort study using the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). PLOS ONE. 5 de mayo de 2021;16(5):e0251123.

36. Louie JK, Jamieson DJ, Rasmussen SA. 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in postpartum women in California. Am J Obstet Gynecol. 1 de febrero de 2011;204(2):144.e1-144.e6.

37. Prabhu M, Cagino K, Matthews K, Friedlander R, Glynn S, Kubiak J, et al. Pregnancy and postpartum outcomes in a universally tested population for SARS-CoV-

2 in New York City: a prospective cohort study. BJOG Int J Obstet Gynaecol. noviembre de 2020;127(12):1548-56.

38. Knobel R, Takemoto MLS, Nakamura-Pereira M, Menezes MO, Borges VK, Katz L, et al. COVID-19-related deaths among women of reproductive age in Brazil: The burden of postpartum. Int J Gynecol Obstet. octubre de 2021;155(1):101-9.

39. COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. [citado 15 de mayo de 2023]. Information on COVID-19 Treatment, Prevention and Research. Disponible en: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/

40. Hirshberg JS, Cooke E, Oakes MC, Odibo AO, Raghuraman N, Kelly JC. Monoclonal antibody treatment of symptomatic COVID-19 in pregnancy: initial report. Am J Obstet Gynecol. diciembre de 2021;225(6):688-9.

41. Louchet M, Sibiude J, Peytavin G, Picone O, Tréluyer JM, Mandelbrot L. Placental transfer and safety in pregnancy of medications under investigation to treat coronavirus disease 2019. Am J Obstet Gynecol Mfm. agosto de 2020;2(3):100159.

42. Ashokka B, Loh MH, Tan CH, Su LL, Young BE, Lye DC, et al. Care of the pregnant woman with coronavirus disease 2019 in labor and delivery: anesthesia, emergency cesarean delivery, differential diagnosis in the acutely ill parturient, care of the newborn, and protection of the healthcare personnel. Am J Obstet Gynecol. julio de 2020;223(1):66-74.e3.

43. SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_2-2-21_(final).pdf [Internet]. [citado 15 de mayo de 2023]. Disponible en: https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2734/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_2-2-21_(final).pdf

44. Grand B, Alcántara MMG, Damico V, Ilzarbe AB, Orti J, Voto LS. Profilaxis del tromboembolismo venoso en embarazo y puerperio: actualización en tiempos de infección por COVID-19. Rev Hematol. 2020;24(3):51-70.

45. Benhamou D, Keita H, Ducloy-Bouthors AS, Obstetric Anaesthesia and Critical Care Club Working Group. Coagulation changes and thromboembolic risk in COVID-19 obstetric patients. Anaesth Crit Care Pain Med. junio de 2020;39(3):351-3.

46. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. CMAJ. 19 de abril de 2021;193(16):E540-8.

47. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 7 de abril de 2020;323(13):1239-42.

48. Turco MY, Moffett A. Development of the human placenta. Development. 15 de noviembre de 2019;146(22):dev163428.

49. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [citado 15 de mayo de

2023]. Disponible en: https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S000293782100795X?token=769EC77CE014965D54CF087DA90F95C0EA75280509719641B375B849E955840DDA3835CD21C540AA6CA3268E59C5CF8F&originRegion=us-east-1&originCreation=20230515233653

50. Boujenah J. Preeclampsiada risk factor to get infected with COVID-19 or a selection bias? Am J Obstet Gynecol. enero de 2022;226(1):152.

51. Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, Zou Z, Brady CA, Almoghrabi Y, et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. Placenta. noviembre de 2020;101:13-29.

52. Papageorghiou AT, Deruelle P, Gunier RB, Rauch S, García-May PK, Mhatre M, et al. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study. Am J Obstet Gynecol. 1 de septiembre de 2021;225(3):289.e1-289.e17.

53. Ko JY, DeSisto CL, Simeone RM, Ellington S, Galang RR, Oduyebo T, et al. Adverse Pregnancy Outcomes, Maternal Complications, and Severe Illness Among US Delivery Hospitalizations With and Without a Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Diagnosis. Clin Infect Dis. 15 de julio de 2021;73(Supplement_1):S24-31.

54. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. Am J Obstet Gynecol. junio de 2020;222(6):521-31.

55. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women With COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. Arch Pathol Lab Med. 1 de julio de 2020;144(7):799-805.

56. Della Gatta AN, Rizzo R, Pilu G, Simonazzi G. Coronavirus disease 2019 during pregnancy: a systematic review of reported cases. Am J Obstet Gynecol. julio de 2020;223(1):36-41.

57. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. JAMA. 12 de mayo de 2020;323(18):1846-8.

58. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. JAMA. 12 de mayo de 2020;323(18):1848-9.

59. Walker K, O'Donoghue K, Grace N, Dorling J, Comeau J, Li W, et al. Maternal transmission of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: a systematic review and critical analysis. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2020;127(11):1324-36.

60. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. enero de 2021;224(1):35-53.e3.

61. Wong YP, Tan GC, Khong TY. SARS-CoV-2 Transplacental Transmission: A Rare Occurrence? An Overview of the Protective Role of the Placenta. Int J Mol Sci. enero de 2023;24(5):4550.

62. Dimopoulou D, Triantafyllidou P, Daskalaki A, Syridou G, Papaevangelou V. Breastfeeding during the novel coronavirus (COVID-19) pandemic: guidelines and challenges. J Matern Fetal Neonatal Med. 2 de octubre de 2022;35(19):3776-82.

63. Breastfeeding and COVID-19 [Internet]. [citado 10 de julio de 2023]. Disponible en: https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Breastfeeding-2020.1

64. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 31 de diciembre de 2020;383(27):2603-15.

65. Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines and Pregnancy: What Obstetricians Need to Know. Obstet Gynecol. 1 de marzo de 2021;137(3):408-14.

66. Marchand G, Masoud AT, Grover S, King A, Brazil G, Ulibarri H, et al. Maternal and neonatal outcomes of COVID-19 vaccination during pregnancy, a systematic review and meta-analysis. Npj Vaccines. 15 de julio de 2023;8(1):1-9.

67. Hameed I, Khan MO, Nusrat K, Mahmood S, Nashit M, Malik S, et al. Is it safe and effective to administer COVID-19 vaccines during pregnancy? A systematic review and meta-analysis. Am J Infect Control. mayo de 2023;51(5):582-93.

68. Argentina.gob.ar [Internet]. 2020 [citado 12 de mayo de 2023]. Marzo de 2020. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios/reportes/marzo2020

69. sala-gestantes-14-03-22-se10.pdf [Internet]. [citado 12 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2022/02/sala-gestantes-14-03-22-se10.pdf

70. Covid-19-recomendaciones-atencion-embarazadas-recien-nacidos_16-6-21).pdf [Internet]. [citado 10 de octubre de 2023]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-06/Covid-19-recomendaciones-atencion-embarazadas-recien-nacidos_16-6-21%29.pdf

71. RCOG [Internet]. [citado 11 de octubre de 2023]. Coronavirus (COVID-19), infection in pregnancy. Disponible en: https://www.rcog.org.uk/guidance/coronavirus-covid-19-pregnancy-and-women-s-health/coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy/

72. Coronavirus(COVID-19) y embarazo [Internet]. [citado 13 de octubre de 2023]. Disponible en: https://portal.medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/covid19-embarazo.html

73. Sadarangani M, Soe P, Shulha HP, Valiquette L, Vanderkooi OG, Kellner JD, et al. Safety of COVID-19 vaccines in pregnancy: a Canadian National Vaccine Safety

(CANVAS) network cohort study. Lancet Infect Dis. noviembre de 2022;22(11):1553-64.

74. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. N Engl J Med. 17 de junio de 2021;384(24):2273-82.

75. Moro PL, Olson CK, Clark E, Marquez P, Strid P, Ellington S, et al. Post-authorization surveillance of adverse events following COVID-19 vaccines in pregnant persons in the vaccine adverse event reporting system (VAERS), December 2020 – October 2021. Vaccine. mayo de 2022;40(24):3389-94.

76. 02-03-04-COVID-Ellington-Kharbanda-Olson-Fleming-Dutra-508.pdf [Internet]. [citado 14 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-10-19-20/02-03-04-COVID-Ellington-Kharbanda-Olson-Fleming-Dutra-508.pdf

77. Razzaghi H, Yankey D, Vashist K, Lu P jun, Kriss JL, Nguyen KH, et al. COVID-19 vaccination coverage and intent among women aged 18–49 years by pregnancy status, United States, April–November 2021. Vaccine. julio de 2022;40(32):4554-63.

78. Ellington S, Olson CK. Safety of mRNA COVID-19 vaccines during pregnancy. Lancet Infect Dis. noviembre de 2022;22(11):1514-5.

79. COVID-19 Vaccination Considerations for Obstetric–Gynecologic Care [Internet]. [citado 13 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/covid-19-vaccination-considerations-for-obstetric-gynecologic-care

80. Mullins E, Perry A, Banerjee J, Townson J, Grozeva D, Milton R, et al. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: The PAN-COVID study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. septiembre de 2022;276:161-7.

81. Garrido-Torres N, Cerrillos L, García Cerro S, Pérez Gómez A, Canal-Rivero M, de Felipe B, et al. Examining the immune signatures of SARS-CoV-2 infection in pregnancy and the impact on neurodevelopment: Protocol of the SIGNATURE longitudinal study. Front Pediatr [Internet]. 2022 [citado 6 de febrero de 2023];10. Disponible en: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.899445