

Covid-19 durante el embarazo: revisión rápida y metaanálisis

Lea Aurora Cupul-Uicab, D en C en Epidem,⁽¹⁾ José Ángel Hernández-Mariano, M en C en Epidem,⁽²⁾
Argelia Vázquez-Salas, D en C en Epidem,⁽¹⁾ Ahidée Leyva-López, M en C en Epidem,⁽¹⁾
Tonatiuh Barrientos-Gutiérrez, D en Epidem,⁽¹⁾ Aremis Villalobos, D en Est de Población.⁽¹⁾

Cupul-Uicab LA, Hernández-Mariano JÁ,
Vázquez-Salas A, Leyva-López A,
Barrientos-Gutiérrez T, Villalobos A.
Covid-19 durante el embarazo:
revisión rápida y metaanálisis.
Salud Publica Mex. 2021;63:242-252.
<https://doi.org/10.21149/11810>

Cupul-Uicab LA, Hernández-Mariano JÁ,
Vázquez-Salas A, Leyva-López A,
Barrientos-Gutiérrez T, Villalobos A.
Covid-19 during pregnancy: a rapid
review and meta-analysis.
Salud Publica Mex. 2021;63:242-252.
<https://doi.org/10.21149/11810>

Resumen

Objetivo. Resumir la evidencia científica sobre efectos maternos y neonatales del Covid-19 durante el embarazo. **Material y métodos.** Se realizó una revisión rápida Cochrane y un metaanálisis de proporciones y razones de momios (RM). **Resultados.** Los eventos maternos más comunes fueron la ventilación mecánica invasiva y admisión a la unidad de cuidados intensivos (UCI); las complicaciones del embarazo fueron el sufrimiento fetal y la ruptura prematura de membranas; las comorbilidades fueron la obesidad y el asma. Las cesáreas indicadas por Covid-19 fueron frecuentes (51%). Los eventos neonatales comunes fueron bajo peso y prematuridad; se identificaron neonatos SARS-CoV-2 positivos (14%). Las embarazadas con Covid-19 experimentaron más cesáreas (RM combinada=6.7) y partos pretérmino (RM combinada=2.9); los neonatos experimentaron más admisiones a la UCI neonatal (RM combinada=5.9). **Conclusión.** La evidencia sobre los efectos adversos del Covid-19 durante el embarazo es limitada. No se pueden descartar riesgos a la salud del binomio, particularmente debido a las cesáreas y prematuridad.

Palabras clave: Covid-19; embarazo; meta-análisis; mujeres embarazadas; neonatos; SARS-CoV-2

Abstract

Objective. To summarize the scientific evidence of adverse health effects of Covid-19 during pregnancy. **Materials and methods.** We conducted a Cochrane rapid review. Meta-analysis of proportions and odds ratios (OR) were performed. **Results.** Frequent maternal events included invasive mechanic ventilation and admission to the intensive care unit (ICU); pregnancy complications were fetal distress and premature rupture of membranes; common comorbidities were obesity and asthma. Deliveries by cesarean section (C-section) due to Covid-19 were frequent (51%). The most frequent neonatal outcomes were low birthweight and prematurity; we identified cases of SARS-CoV-2 positive neonates (14%). Pregnant women with Covid-19 were more likely to deliver by C-section (pooled OR=6.7) and prematurely (pooled OR=2.9); neonates were more likely to be admitted to the neonatal ICU (pooled OR=5.9). **Conclusion.** The available evidence on Covid-19 during pregnancy is limited. Therefore, we cannot disregard adverse health effects on the mother-child pair, particularly those related to C-sections and premature deliveries.

Keywords: Covid-19; meta-analysis; neonates; pregnancy; pregnant women; SARS-CoV-2

- (1) Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos, México.
(2) Escuela de Salud Pública de México, Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos, México.

Fecha de recibido: 3 de julio de 2020 • **Fecha de aceptado:** 9 de octubre de 2020 • **Publicado en línea:** 26 de febrero de 2021
Autor de correspondencia: Dra. Aremis Villalobos. Dirección de Salud Reproductiva, Centro de Investigación en Salud Poblacional,
Instituto Nacional de Salud Pública. Av. Universidad 655, col. Santa María Ahuacatitlán. 62100 Cuernavaca, Morelos, México.
Correo electrónico: alvillalobos@insp.mx

Licencia: CC BY-NC-SA 4.0

El impacto de la pandemia por SARS-CoV-2 sobre la salud en el embarazo es aún desconocido. La evidencia previa sugiere que las infecciones respiratorias virales incrementan el riesgo de hospitalización y muerte durante el embarazo.¹ Específicamente, la infección por coronavirus como MERS-CoV y SARS-CoV durante el embarazo se ha asociado con mayor riesgo de mortalidad materna, aborto espontáneo, parto pretérmino y retraso del crecimiento intrauterino.^{2,3}

La evidencia específica del impacto del SARS-CoV-2 para la madre durante el embarazo es aún escasa. Revisiones previas sugieren que el padecimiento de Covid-19 durante el embarazo es menos grave y menos letal en comparación con SARS y MERS,^{4,5} sin embargo, otros estudios sugieren un incremento en el riesgo de complicaciones por Covid-19.⁶⁻⁸ El riesgo de infección y complicaciones por SARS-CoV-2 para los productos tampoco es claro. Se han reportado casos aislados que sugieren transmisión vertical de SARS-CoV-2;^{7,9} no obstante, la evidencia no es concluyente^{7,9,10} y se limita al tercer trimestre del embarazo.¹⁰

El objetivo de este trabajo es resumir la evidencia científica sobre la experiencia de Covid-19 durante el embarazo para responder las siguientes preguntas: 1) ¿Cuáles son los efectos del Covid-19 en las mujeres durante el embarazo y parto?; 2) ¿Qué complicaciones propias del embarazo y enfermedades preexistentes se reportan con mayor frecuencia en embarazadas? y 3) ¿Qué efectos tiene el Covid-19 materno sobre la salud de los neonatos?

Material y métodos

La revisión sistemática se realizó empleando la metodología Cochrane.¹¹ El algoritmo de búsqueda incluyó términos relacionados con el embarazo, eventos maternos y neonatales, en combinación con varios términos relacionados con el Covid-19.¹² La búsqueda se realizó en PubMed (22/mayo/2020) y se limitó a publicaciones indizadas en inglés en el último año; se excluyeron protocolos, consensos, publicaciones de posicionamiento, guías de atención clínica, revisiones y metaanálisis.¹² La revisión de títulos y resúmenes fue realizada por una persona y fue corroborada por una segunda; la extracción de información de los eventos maternos y neonatales se llevó a cabo por dos personas y las discrepancias se resolvieron por consenso entre coautores. Los estudios con grupo de comparación fueron revisados por una tercera persona para extraer datos y poder calcular razones de momios (RM) crudas de los eventos de interés.

Análisis de datos

Para cada evento materno y neonatal reportado en al menos dos estudios (con $n > 1$) se calcularon proporciones combinadas (IC95%) empleando metaanálisis de proporciones.¹³ Los cálculos se realizaron con la transformación de arco-seno doble de Freeman-Tukey para estabilizar las varianzas. La presencia de heterogeneidad se evaluó con el estadístico-Q de Cochrane, mientras que el porcentaje de heterogeneidad se hizo con el estadístico-I² de Higgins.¹⁴ Las proporciones combinadas se estimaron con modelos de efectos fijos en presencia de heterogeneidad baja (I² < 30%) y con efectos aleatorios si la heterogeneidad fue mayor (I² ≥ 30%).¹⁴

A partir de los eventos identificados en los estudios con grupo de comparación, se calcularon RM crudas (IC95%); de los eventos reportados en al menos dos estudios se estimaron RM combinadas (IC95%) con metaanálisis. Todos los análisis estadísticos se realizaron en Stata (Versión 15.1; StataCorp, College Station, TX, USA).

Resultados

Se identificaron 312 resultados,¹² se descartaron 219 y se eliminaron siete por falta de información relevante. Por tanto, la revisión incluyó 86 artículos.¹² El 44.2% fueron reportes de caso y 50% series de casos; la mayoría reportó información de China (40.7%), Estados Unidos (25.6%) e Italia (10.5%). Nueve estudios contaron con grupo de comparación:¹² tres compararon embarazadas con y sin Covid-19,¹⁵⁻¹⁷ tres compararon embarazadas con mujeres en edad reproductiva, todas con Covid-19,¹⁸⁻²⁰ dos compararon embarazadas por grado de severidad de Covid-19,^{21,22} y uno comparó embarazadas SARS-CoV-2 positivas sintomáticas y asintomáticas.²³

Características maternas

La información materna se extrajo de 79 artículos con 1 042 embarazadas con Covid-19. La mediana de edad fue 31 años (rango: 17-49), más de la mitad cursaban el tercer trimestre (mediana, 35 semanas de gestación [SDG]; rango: 13-41.3) al diagnóstico de Covid-19 y al momento del parto (mediana, 35.7 SDG; rango 19-41). La mayoría fue diagnosticada previo o durante el parto; un caso se identificó en el postparto.²⁴ El diagnóstico de Covid-19 se realizó principalmente con pruebas de laboratorio (77%); el 18% fue diagnosticado con sintomatología clínica y 5% con ambos.

Efectos en embarazadas

Los eventos más frecuentes fueron la administración de ventilación mecánica (12% de 458), admisión a la unidad de cuidados intensivos (UCI) (9% de 509) (figura 1A)¹², coagulopatías (6% de 110) y otras complicaciones (12% de 50) (cuadro I).¹² Un estudio reportó siete muertes maternas (7/9); cinco de éstas ocurrieron en las primeras 24 horas postparto y dos a las 24 SDG.²⁵ Adicionalmente, se identificó una muerte materna en el

puerperio inmediato (30.4 SDG)²⁶ y otra pasando las 24 horas postparto.²⁷ El riesgo de admisión a la UCI en las embarazadas con Covid-19 no fue significativamente mayor al de las mujeres no embarazadas con Covid-19 (RM combinada=1.8, $p>0.05$) (cuadro II).¹⁵⁻²³

Complicaciones del embarazo y postparto

Las complicaciones más frecuentes del embarazo (cuadro I) fueron el sufrimiento fetal (10% de 429), ruptura

Cuadro I
PROPORCIONES COMBINADAS* DE EVENTOS MATERNO Y NEONATALES BASADAS EN 52 ARTÍCULOS.
México, 2020

Eventos maternos y neonatales	Núm. estudios	Núm. observaciones	Proporciones combinadas (IC95%)	I ² %
Eventos maternos [‡]	45	1 008		
Complicaciones asociadas con el Covid-19				
Ventilación mecánica	12	458	0.12 (0.03-0.25) [§]	86.8
Coagulopatías	6	110	0.06 (0.00-0.17) [#]	36.7
Lesión renal aguda	3	65	0.03 (0.00-0.10)	<30.0
Falla orgánica múltiple	2	52	0.04 (0.00-0.13)	<30.0
Otra complicación	3	30	0.12 (0.01-0.30) [#]	<30.0
Complicaciones en embarazo y postparto				
Diabetes gestacional	17	448	0.06 (0.04-0.10) [§]	<30.0
Sufrimiento fetal	15	429	0.10 (0.05-0.17) [§]	63.3
Ruptura prematura de membranas	17	419	0.10 (0.06-0.16) [§]	49.1
Preeclampsia	13	431	0.04 (0.01-0.08) [§]	38.9
Trastornos hipertensivos excluyendo preeclampsia	11	426	0.04 (0.01-0.07)	31.5
Trabajo de parto prematuro espontáneo	6	164	0.05 (0.02-0.10) [§]	<30.0
Desprendimiento de placenta	3	54	0.06 (0.04-0.10) [#]	<30.0
Polihidramnios/Oligohidramnios	3	89	0.05 (0.00-0.20)	60.8
Placenta previa	2	54	0.04 (0.00-0.11)	<30.0
Otras complicaciones del embarazo [§]	13	391	0.08 (0.02-0.17) [§]	75.4
Complicación en el postparto [¶]	6	131	0.32 (0.01-0.75) [#]	92.4
Enfermedades preexistentes				
Obesidad	9	202	0.37 (0.16-0.61) [§]	83.0
Hipotiroidismo	13	250	0.06 (0.03-0.10) [§]	<30.0
Asma	9	265	0.11 (0.04-0.20) [§]	58.7
Diabetes tipo 2	8	195	0.04 (0.01-0.08) [§]	<30.0
Hipertensión arterial crónica	10	378	0.05 (0.02-0.10) [§]	54.5
Otra comorbilidad [¶]	18	357	0.13 (0.06-0.20) [§]	60.8
Desenlace del embarazo				
Cesárea por indicación obstétrica [Ⓞ]	27	646	0.30 (0.20-0.41) [§]	85.4
Parto vaginal	32	842	0.28 (0.20-0.37) [§]	81.8
Cesárea electiva	15	383	0.28 (0.18-0.39) [§]	73.4
Aborto espontáneo	3	200	0.01 (0.00-0.03)	<30.0

(continúa...)

(continuación)

Interrupción voluntaria	3	78	0.14 (0.07-0.23) [§]	<30.0
Eventos neonatales [‡]	46	615		
Apgar ≥ 7 al minuto-5 de vida	36	495	0.98 (0.90-1.00) [§]	84.6
Pretérmino (<37 SDG)	39	566	0.30 (0.21-0.39) [§]	72.7
Sufrimiento fetal	17	257	0.18 (0.09-0.29) [§]	62.0
Bajo peso al nacer	20	213	0.29 (0.16-0.43) [#]	68.1
Complicaciones placentarias [§]	7	107	0.27 (0.02-0.61) [§]	90.0
Transmisión vertical [¶]	3	41	0.13 (0.00-0.48)	65.9
Neumonía	3	37	0.18 (0.06-0.33) [§]	<30.0
Aborto espontáneo	3	70	0.02 (0.00-0.09)	<30.0
Muerte fetal	3	29	0.22 (0.04-0.47) [§]	43.9
Muerte neonatal	2	21	0.14 (0.01-0.34) [§]	<30.0

* Los eventos con $I^2 < 30\%$ se estimaron con modelos de efectos fijos y aquellos con $I^2 \geq 30\%$ con modelos de efectos aleatorios. La I^2 de Higgings representa el porcentaje de heterogeneidad entre estudios.

[‡] 52 artículos indexados en PubMed al 22/mayo/2020 con n>1: 45/52 con datos maternos y 46/52 con datos neonatales.

[§] Valor $p < 0.01$ (prueba Teta de significancia estadística de la proporción combinada)

[#] Valor $p < 0.05$ (prueba Teta de significancia estadística de la proporción combinada)

[&] Colestasis del embarazo, síndrome HELLp y otras no especificadas.

^{*} Hemorragia y atonía uterina.

[∞] Colitis ulcerativa, enfermedad renal crónica, apnea de sueño, hiperlipidemia, ovarios poliquísticos, tiroidectomía, hepatitis B crónica, anemia y otras no especificadas.

^o Preeclampsia, sufrimiento fetal, ruptura temprana de membranas, diabetes gestacional, desprendimiento de placenta, placenta previa, parto obstruido, parto prolongado, cesárea previa, latido fetal disminuido, embarazo gemelar, entre otras.

^o Trombosis placentaria, vellosidades avasculares y fibrina intramural.

^e Considera positivos a los artículos que reportan probable transmisión vertical.

prematura de membranas ([RPM] 10% de 419) y diabetes gestacional ([DG] 6% de 448). Otros eventos menos frecuentes fueron el desprendimiento de placenta (6% de 54), trabajo de parto prematuro espontáneo (5% de 164), preeclampsia (4% de 431), trastornos hipertensivos (4% de 426) y otras complicaciones (8% de 391). Las complicaciones en el postparto como hemorragia y atonía uterina se reportaron en 32% (de 131). Las embarazadas con Covid-19 presentaron mayor riesgo de tener un producto de bajo peso al nacer (RM=6.8, $p < 0.05$), de presentar complicaciones del embarazo (RM=6.7, $p < 0.05$) y mala perfusión vascular placentaria materna (RM=7.3, $p < 0.05$) que aquéllas sin Covid-19.¹²

Enfermedades preexistentes

Las enfermedades preexistentes reportadas con mayor frecuencia fueron obesidad (37% de 202), asma (11% de 265), hipotiroidismo (6% de 250), hipertensión arterial crónica ([HTA] 5% de 378), diabetes tipo-2 ([DT2] 4% de 195) y otras enfermedades (13% de 357) (cuadro I). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de comorbilidades en las embarazadas con

Covid-19 (RM combinada=2.0), independientemente del grupo de comparación (cuadro II).

Desenlace de embarazo

Las proporciones combinadas más altas fueron para las cesáreas indicadas por la presencia de Covid-19 (51% de 300; figura 1B), seguidas por indicaciones obstétricas (30% de 646) y electivas (28% de 383). El porcentaje de parto vaginal fue de 28% (de 842). Se estimó 14% (de 78) de interrupciones voluntarias del embarazo,^{20,26,28} principalmente por la preocupación de los efectos adversos del Covid-19.²⁰ El porcentaje de abortos espontáneos (<20 SDG; 1% en 200) no fue estadísticamente significativo; además, dos estudios de caso reportaron abortos espontáneos.^{29,30} Las embarazadas con Covid-19 (severo o no) experimentaron más cesáreas (RM combinada=6.7) y partos pretérmino (RM combinada=2.9), independientemente del grupo de comparación (cuadro II). Se observó un riesgo crudo elevado de tener parto indicado para mejorar la salud (OR=7.2, $p < 0.05$) de las embarazadas con Covid-19 severo en comparación con casos menos severos.¹²

Características neonatales

Los eventos neonatales se extrajeron de 75 artículos con 644 neonatos;¹² sólo 21 estudios reportaron la edad (mediana, 2 días; rango: 0-21); la mediana del puntaje Apgar al primer minuto de vida fue de 8.5 (rango intercuartil, 2.5).

Efectos en los neonatos

El 98% de 495 neonatos tuvo un puntaje Apgar ≥ 7 al minuto-5 de vida (cuadro I).¹² Los eventos más frecuentes

fueron bajo peso al nacer (<2 500g; 29% de 213), nacimiento pretérmino (<37 SDG: 30% de 566) y sufrimiento fetal (18% de 257). Se estimó 13% (de 43) de prematuros extremos (<28 SDG), 37% (de 80) moderados (28-31 SDG) y 24% (de 519) tardíos (32-36 SDG) (figura 2). El porcentaje de complicaciones placentarias fue 27% (de 107). El porcentaje de neonatos SARS-CoV-2 positivos fue 14% (en 206) (figura 3); adicionalmente, cinco estudios de caso reportaron neonatos positivos.^{9,29,31-33} El rango de edad al diagnóstico fue de 16 horas^{9,34} a 21 días³¹ de vida. Tres estudios reportaron posible transmisión vertical de SARS-CoV-2 (13% de 41, $p>0.05$); un estudio de

Cuadro II
RAZONES DE MOMIOS (RM) COMBINADAS* DE EVENTOS MATERNO Y NEONATALES BASADAS EN LOS RESULTADOS DE NUEVE ESTUDIOS CON GRUPO DE COMPARACIÓN. MÉXICO, 2020

Eventos maternos y neonatales	País	n Casos	RM (IC95%)	Peso %	I ² %
<i>Admisión materna a la UCI</i>					
Blitz MJ ¹⁸	EUA	82	0.6 (0.3-1.3)	49.4	
Collin J ¹⁹	Suecia	13	5.4 (2.9-10.1)	50.6	
RM combinada			1.8 (0.2-15.5)	100.0	94.4
<i>Admisión neonatal a la UCIN[§]</i>					
Pierce-Williams RAM ^{#21}	EUA	20	7.5 (1.5-37.7)	47.9	
Savasi VM ^{8,22}	Italia	14	4.7 (1.0-21.9)	52.2	
RM combinada			5.9 (1.9-17.9)	100.0	<30.0
<i>Estratificado por tipo de controles</i>					
<i>Parto por cesárea</i>					
<i>Embarazadas sin Covid-19</i>					
Li N ¹⁵	China	36	13.1 (4.2-53.8)	39.7	
RM del estrato			13.1 (3.7-47.1)	39.7	-
<i>Embarazadas con Covid-19 asintomáticas/Covid-19 no severo</i>					
London V ²³	EUA	46	2.5 (0.7-9.7)	38.4	
Savasi VM ²²	Italia	14	11.1 (1.8-113.4)	21.9	
RM del estrato			4.2 (1.1-17.0)	60.3	32.3
RM combinada			6.7 (2.2-20.8)	100.0	41.4
<i>Parto pretérmino</i>					
<i>Embarazadas sin Covid-19</i>					
Li N ¹⁵	China	36	4.1 (1.0-16.5)	47.8	
Liao J ¹⁶	China	10	1.1 (0.0-11.4)	9.4	
Shanes ED ¹⁷	EUA	15	1.6 (0.0-13.4)	10.6	
RM del estrato			3.0 (0.9-9.6)	67.8	0.0
<i>Embarazadas con Covid-19 no severo</i>					
Savasi VM ²²	Italia	14	2.7 (0.5-13.9)	32.2	
RM del estrato			2.7 (0.5-14.9)	32.2	-
RM combinada			2.9 (1.1-7.6)	100.0	<30.0

(continúa...)

(continuación)

Comorbilidades maternas*

Embarazadas sin Covid-19/ Mujeres en edad reproductiva con Covid-19				
Li N ¹⁵	China	36	2.2 (0.3-12.2)	16.7
Qiancheng X ²⁰	China	28	1.8 (0.4-7.2)	28.3
RM del estrato			2.0 (0.7-5.9)	45.0
Embarazadas con Covid-19 asintomáticas/Covid-19 no severo				
London V ²³	EUA	46	2.2 (0.6-10.3)	25.9
Savasi VM ²²	Italia	14	1.9 (0.5-7.2)	29.1
RM del estrato			2.0 (0.7-5.4)	55.0
RM combinada			2.0 (1.0-4.2)	100.0
				<30.0

* Los eventos con heterogeneidad $I^2 < 30\%$ se estimaron con modelos de efectos fijos y aquellos con $I^2 \geq 30\%$ con modelos de efectos aleatorios. La I^2 de Higgings representa el porcentaje de heterogeneidad entre estudios.

† Se estimó la RM a partir de los datos, el estudio reportó el riesgo relativo.

‡ Grupos de comparación: embarazadas con Covid-19 no severo.

Los casos severos se definieron a partir de la falla respiratoria, choque séptico y/o disfunción o falla orgánica múltiple.

& Los casos severos se definieron como aquellas que requirieron atención urgente de parto basado en la función respiratoria materna y/o ingreso en UCI durante el embarazo o el periodo posparto.

* Comorbilidades: Li N: hipertensión arterial previo al embarazo, ovarios poliquísticos y hepatitis B; Qiancheng X: hipertensión arterial previo al embarazo, diabetes, hepatitis crónica e hipotiroidismo; London V: no menciona cuáles; Savasi VM: obesidad, enfermedades cardiovasculares, autoinmunes y metabólicas. EUA: Estados Unidos de América; UCI: unidad de cuidados intensivos; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatal. RM: razones de momios; IC95%: intervalos de confianza al 95%

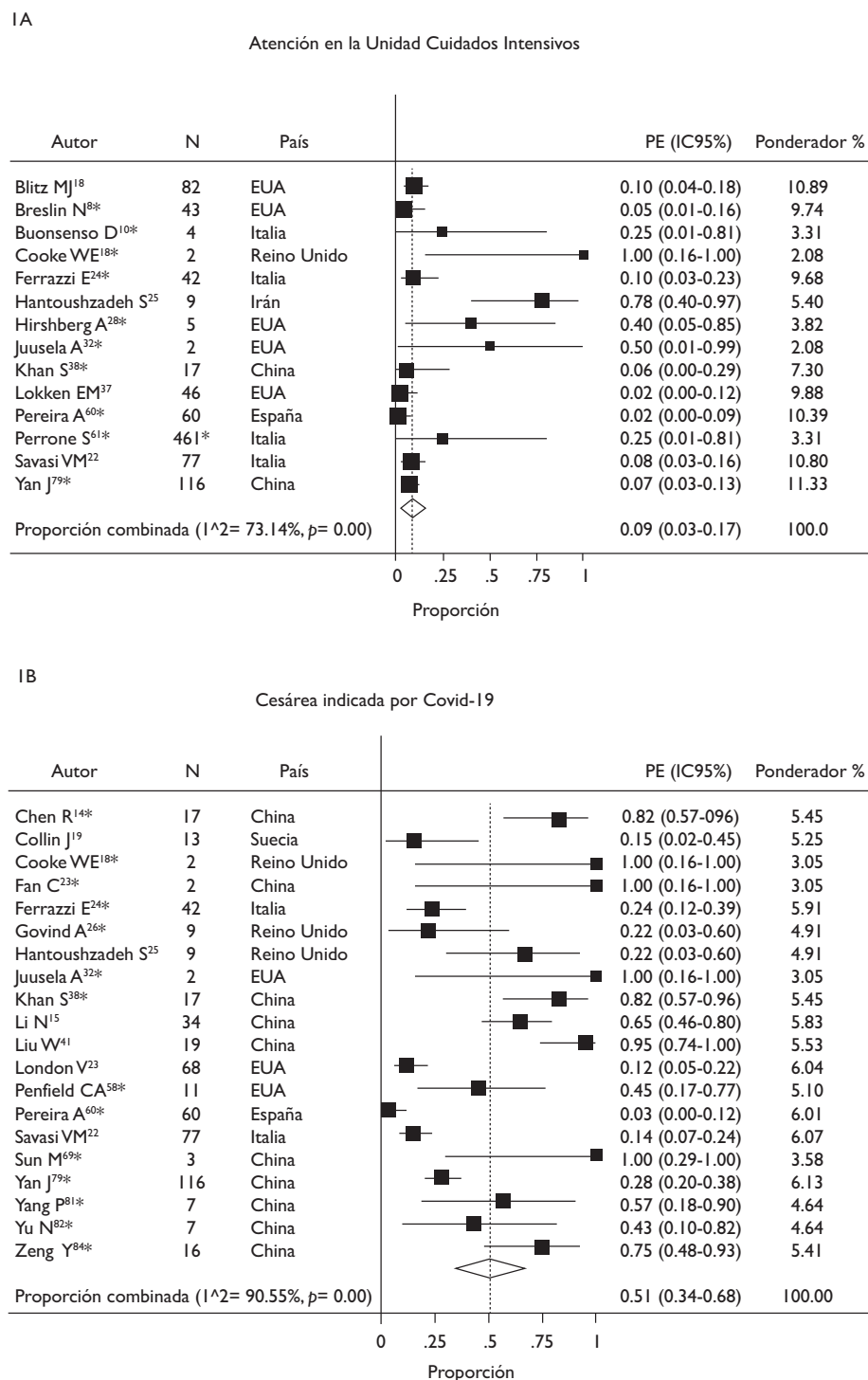
caso reportó posible transmisión vertical.⁹ Independientemente de la infección por SARS-CoV-2, la neumonía se estimó en 18% (de 37); dos estudios de caso también reportaron neumonía.³³ Otros eventos poco comunes fueron la muerte fetal (22% en 29) y neonatal (14% en 21); en los estudios de caso se presentó una muerte por cada grupo.^{26,35} Las muertes fetales ocurrieron en las semanas 24-38 de gestación,^{25,26,36,37} mientras que las neonatales ocurrieron entre los 3 y 9 días de vida.^{25,35,38} El riesgo de admisión a la UCI neonatal fue mayor en las embarazadas con Covid-19 severo en comparación con los casos menos severos (RM combinada=5.9) (cuadro II).

Discusión

La presente revisión resume la información de 1 042 embarazadas con infección por SARS-CoV-2 y de 644 neonatos. En general, las proporciones combinadas permitieron identificar algunos casos severos de Covid-19 en embarazadas que requirieron ventilación mecánica invasiva y admisión a la UCI, y que desarrollaron coagulopatías. Las complicaciones más comunes durante el periodo de gestación fueron el sufrimiento fetal, RPM y DG; las enfermedades preexistentes más frecuentes fueron obesidad, asma e hipotiroidismo. Las indicaciones más comunes de las cesáreas fueron el Covid-19 y las obstétricas. Los eventos neonatales más frecuentes fueron la prematuridad (<37 SDG), bajo peso

al nacer y sufrimiento fetal. Se identificaron neonatos positivos a SARS-CoV-2; algunos estudios reportaron probable transmisión vertical. Las RM combinadas mostraron resultados consistentes con las proporciones combinadas, lo que sugiere un incremento en el riesgo de cesáreas y partos prematuros, así como de ingresar a la UCI neonatal.

Los presentes hallazgos sugieren que el Covid-19 durante el embarazo tiene efectos similares a los observados en población adulta que requirió hospitalización; sin embargo, el porcentaje de casos que requirió ventilación mecánica invasiva, admisión a la UCI y desarrolló coagulopatías fue menor en las embarazadas que requirieron hospitalización.³⁹ De manera similar, estudios previos sugieren que el embarazo no hace a las mujeres más vulnerables de presentar complicaciones relacionadas con el Covid-19^{40,41} y que durante la gestación tiende a ser menos grave y letal en comparación con el SARS y MERS.^{4,5} Una revisión previa reportó una proporción combinada de muerte materna cercana a 0% en 87 embarazadas con Covid-19.⁴² En la presente revisión se identificó un estudio que documentó una serie de muertes maternas reportadas en Irán, así como dos reportes de muertes maternas ocurridas en Irán y Estados Unidos. Las muertes maternas por Covid-19 son causa de preocupación ya que podrían ser evitables, además de sus consecuencias para el neonato y la familia sobreviviente.

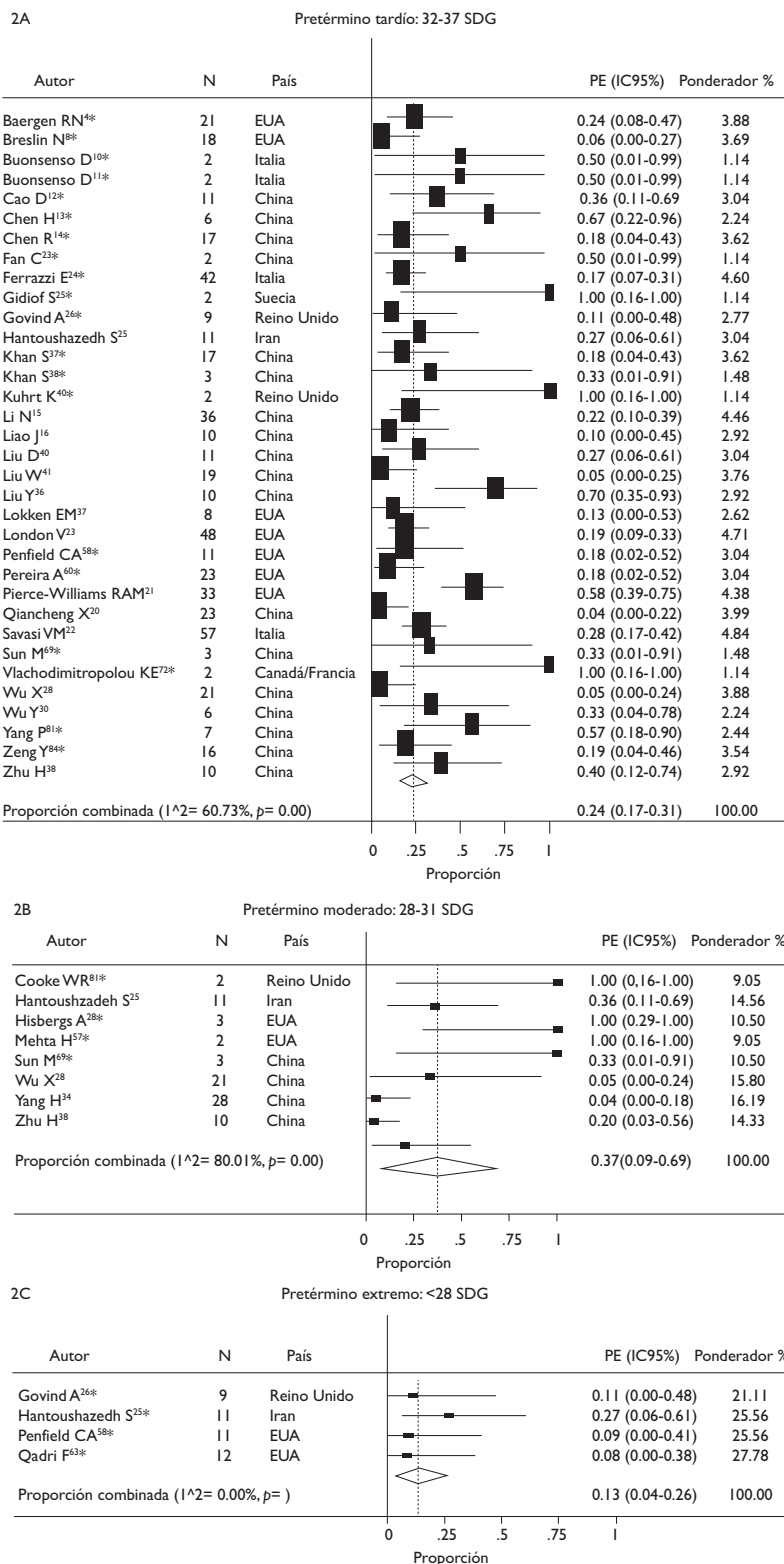


* Los artículos se pueden consultar con su respectivo número en la referencia 12.

IC: intervalo de confianza

PE: proporción estimada

FIGURA I. PROPORCIONES COMBINADAS DE RESULTADOS EN MUJERES EMBARAZADAS CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19 QUE REQUIERON ADMISIÓN A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS Y CESÁREA INDICADA POR COVID-19

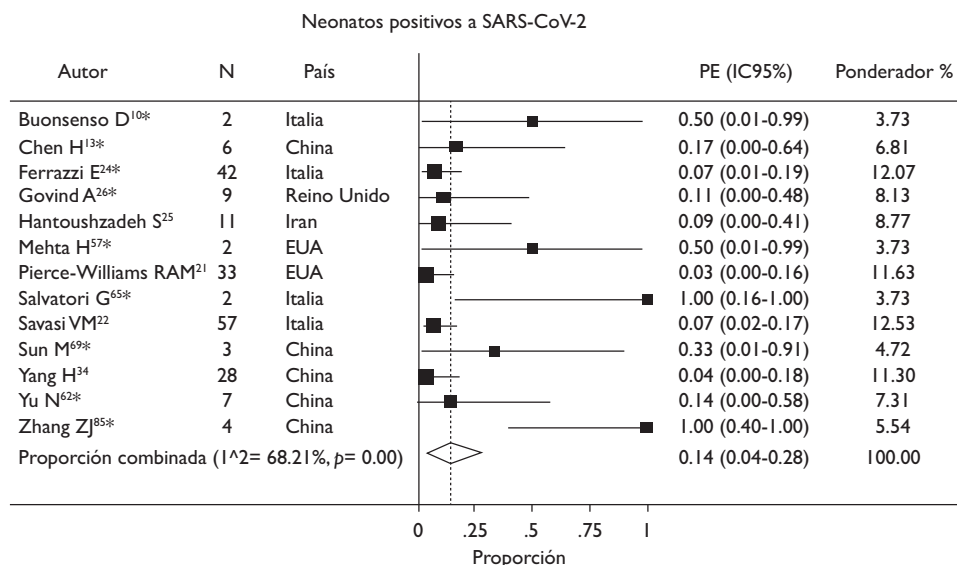


* Los artículos se pueden consultar con su respectivo número en la referencia 12.

IC: intervalo de confianza

PE: proporción estimada

FIGURA 2. PROPORCIÓN COMBINADA DE NEONATOS PRETÉRMINO POR SEMANA DE GESTACIÓN (SDG) AL NACIMIENTO



* Los artículos se pueden consultar con su respectivo número en la referencia 12.

IC: intervalo de confianza

PE: proporción estimada

FIGURA 3. PROPORCIÓN COMBINADA DE NEONATOS NACIDOS DE MADRES CON COVID-19 Y POSITIVOS A SARS-CoV-2

El sufrimiento fetal y la RPM implican consecuencias adversas a la salud del feto; ambos eventos podrían contribuir al elevado porcentaje de cesáreas observadas. Las presentes estimaciones fueron menores a las reportadas en una revisión previa,⁴² no obstante, con la información disponible a la fecha no es posible concluir si el sufrimiento fetal y la RPM son efectos del Covid-19. Otras complicaciones propias de embarazo como la DG, preeclampsia y trastornos hipertensivos podrían poner en riesgo la vida materna y del feto; la preeclampsia y la DG fueron indicaciones obstétricas de cesárea en la presente revisión. Adicionalmente, se observa un riesgo elevado de presentar complicaciones del embarazo (i.e., DG, preeclampsia, RPM e hipertensión gestacional) en embarazadas con Covid-19¹² en comparación con las que no tenían Covid-19,¹⁵ sin embargo, no se puede inferir la direccionalidad de la asociación observada.

Excepto por la obesidad, las presentes estimaciones de enfermedades preexistentes (i.e., obesidad, asma, DT2, HTA) fueron menores a las reportadas en embarazadas con Covid-19, quienes, al igual que las mujeres incluidas en la presente revisión, también requirieron hospitalización.⁴² La HTA, DT2 y obesidad se asocian con mayor mortalidad en población adulta hospitalizada por Covid-19;^{39,43,44} en este estudio se observaron porcentajes de HTA y DT2 menores, pero porcentajes de obesidad comparables a los de la población adulta hospitalizada.^{39,45} No obstante, en el metaanálisis se observó un incremento consistente (RM combinada=2.0),

aunque no significativo, en el reporte de comorbilidades en las embarazadas con Covid-19, independientemente del grupo de comparación (cuadro II).

El porcentaje elevado de cesáreas indicadas por Covid-19 materno podría favorecer los nacimientos pretérmino, ya que se observa que el trabajo de parto pretérmino espontáneo fue poco común. Las RM combinadas de cesárea y parto pretérmino sugieren un riesgo elevado de presentar ambos eventos en embarazadas con Covid-19 severo o no. Revisiones iniciales señalan la preocupación por el número elevado de cesáreas electivas y partos prematuros por cesárea.^{6,7,42} Las cesáreas por Covid-19 podrían reflejar las prácticas de atención de la región de Hubei, China, donde el Covid-19 durante el embarazo fue una indicación de cesárea;²⁰ sin embargo, varios países reportaron cesáreas por Covid-19 (figura 1B).

Las estimaciones de nacimientos prematuros de este estudio fueron menores que las reportadas previamente;^{42,45} no obstante, la prematuridad es un factor de riesgo a corto y largo plazo. Se observó un riesgo elevado de admisión a la UCI neonatal en los productos de embarazadas con Covid-19 severo (cuadro II) en comparación con las que padecían Covid-19 menos severo.^{21,22} Por otra parte, los presentes resultados concuerdan con los de otra revisión que documentó neonatos SARS-CoV-2 positivos en los primeros días de vida.⁴⁶ El hallazgo de este estudio sobre neonatos con neumonía es preocupante por los posibles efectos adversos de los tratamientos

para Covid-19 y por el desconocimiento de los efectos a largo plazo del SARS-CoV-2.

A diferencia de revisiones previas, además de la inclusión de un número mayor de embarazadas, se estimaron porcentajes combinados de los eventos de interés y medidas de asociación combinadas con metaanálisis. No obstante, esta revisión tiene varias limitaciones a considerar. Se realizó una búsqueda rápida de literatura restringida a publicaciones indizadas en PubMed en inglés. La mayoría de los artículos revisados fueron reportes de caso o series de casos (SARS-CoV-2 positivas) y todas requirieron hospitalización, lo que limita su "generalizabilidad" ya que no representan el curso de la enfermedad en todas las mujeres embarazadas con Covid-19. Aún se desconoce el curso de la enfermedad en aquéllas que no requirieron hospitalización y durante los primeros trimestres del embarazo.⁴⁷ Se intentó identificar la duplicidad de las series de casos reportados, sin embargo, no se puede descartar debido al traslape de fechas de identificación de casos en algunos hospitales. Los eventos de interés (cuadro I)¹² no se reportaron en todos los artículos revisados, por tanto, los porcentajes combinados se basaron en estudios con al menos un evento y $n \geq 2$. Los eventos como muerte materna, fetal y neonatal se reportaron principalmente en estudios de caso, por lo que no se incluyeron en el cálculo de proporciones combinadas. El porcentaje de heterogeneidad para algunos eventos fue elevado, lo que sugiere fuentes de heterogeneidad que no se pudieron identificar. Pocos estudios contaron con información para estimar medidas de asociación; los grupos de comparación fueron diferentes (i.e., sin Covid-19, con Covid-19 no severo/asintomáticas) con tamaños de muestra reducidos, por lo que las RM combinadas muestran imprecisión importante. Pese a la falta de grupos de comparación homogéneos para algunos eventos, las RM crudas estuvieron en la misma dirección y los metaanálisis se estratificaron por tipo de control para tomar en cuenta dichas diferencias.

Conclusión

La evidencia sobre los efectos adversos del Covid-19 durante el embarazo es limitada e incipiente, pues los estudios con grupo de comparación adecuados, como embarazadas sin Covid-19, son escasos; por tanto, no se pueden descartar efectos adversos sobre la salud materna y neonatal. Los datos maternos señalan una preferencia por cesáreas indicadas por Covid-19, hallazgo sustentado con la RM combinada de riesgo elevado de cesárea, lo que resalta la necesidad de un consenso sobre la indicación de cesárea en embarazadas con Covid-19, independientemente de la severidad. En los neonatos

se observa un elevado porcentaje de nacimientos prematuro, resultados consistentes con la RM combinada de riesgo elevado de parto prematuro. Ambos hallazgos deberían considerarse conjuntamente, ya que existe la posibilidad de que el elevado porcentaje de prematuros sea consecuencia del número elevado de cesáreas indicadas por Covid-19. No obstante, dichos hallazgos son preliminares y requieren confirmación en estudios prospectivos con grupos de comparación adecuados.

Declaración de conflicto de intereses. Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol.* 1998;148(11):1094-102. <https://doi.org/10.1093/oxford-journals.aje.a009587>
2. Assiri A, Abedi GR, Al Masri M, Bin Saeed A, Gerber SI, Watson JT. Middle east respiratory syndrome coronavirus infection during pregnancy: a report of 5 cases from Saudi Arabia. *Clin Infect Dis.* 2016;63(7):951-53. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw412>
3. 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.* 2004;191(1):292-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.019>
4. Saccone G, Carbone FI, Zullo F. The novel coronavirus (2019-nCoV) in pregnancy: What we need to know. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;249:92-3. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.04.006>
5. 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.* 2020;144(7):799-805. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA>
6. Della-Gatta AN, Rizzo R, Pilu G, Simonazzi G. Covid-19 during pregnancy: a systematic review of reported cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):36-41. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.013>
7. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, Covid-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;100107. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>
8. Karimi-Zarchi M, Neamatzadeh H, Dastgheib SA, Abbasi H, Mirjalili SR, Behforouz A, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 19 (Covid-19) from infected pregnant mothers to neonates: a review. *Fetal Pediatr Pathol.* 2020;39(3):1-5. <https://doi.org/10.1080/15513815.2020.1747120>
9. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe Covid-19 during pregnancy and possible vertical transmission. *Am J Perinatol.* 2020;37(8):861-5. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710050>
10. Egloff C, Vauloup-Fellous C, Picone O, Mandelbrot L, Roques P. Evidence and possible mechanisms of rare maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2. *J Clin Virol.* 2020;128:104447. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104447>
11. Garritty C, Stevens A, Gartlehner G, King V, Kamel C, Cochrane Rapid Reviews Methods G. Cochrane Rapid Reviews Methods Group to play a leading role in guiding the production of informed high-quality, timely research evidence syntheses. *Syst Rev.* 2016;5(1):184. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0360-z>
12. Cupul-Uicab LA, Hernández-Mariano JA, Vázquez-Salas RA, Leyva-López A, Barrientos-Gutiérrez T, Villalobos A. Material suplementario.

- Github, 2020 [citado septiembre, 2020]. Disponible en: https://github.com/repositorios/Repositorio_Embarazo_Covid19.git
13. Nyaga VN, Arbyn M, Aerts M. Metaprop: a Stata command to perform meta-analysis of binomial data. *Arch Public Health*. 2014;72(1):39. <https://doi.org/10.1186/2049-3258-72-39>
 14. Higgins JPT, Green S (eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. London: The Cochrane Collaboration, 2011 [citado septiembre 2020]. Disponible en: www.handbook.cochrane.org
 15. Li N, Han L, Peng M, Lv Y, Ouyang Y, Liu K, et al. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with Covid-19 pneumonia: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2035-41. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa352>
 16. Liao J, He X, Gong Q, Yang L, Zhou C, Li J. Analysis of vaginal delivery outcomes among pregnant women in Wuhan, China during the Covid-19 pandemic. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020(1):53-7. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13188>
 17. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental Pathology in Covid-19. *Am J Clin Pathol*. 2020;150(1):53-7. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa089>
 18. Blitz MJ, Grünebaum A, Tekbali A, Bornstein E, Rochelson B, Nimaroff M, et al. Intensive care unit admissions for pregnant and non-pregnant women with Covid-19. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):290-1. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.004>
 19. Collin J, Byström E, Carnahan A, Ahrne M. Pregnant and postpartum women with SARS-CoV-2 infection in intensive care in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(7):819-22. <https://doi.org/10.1111/aogs.13901>
 20. Qiancheng X, Jian S, Lingling P, Lei H, Xiaogan J, Weihua L, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy. *Int J Infect Dis*. 2020;95:376-83. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.065>
 21. Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, Khoury R, Bernstein PS, Avila K, et al. Clinical course of severe and critical Covid-19 in hospitalized pregnancies: a US cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(3):100134. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100134>
 22. Savasi VM, Parisi F, Patané L, Ferrazzi E, Frigerio L, Pellegrino A, et al. Clinical findings and disease severity in hospitalized pregnant women with coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Obstet Gynecol*. 2020;136(2):252-8. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003979>
 23. London V, McLaren R, Jr., Atallah F, Cepeda C, McCalla S, Fisher N, et al. The relationship between status at presentation and outcomes among pregnant women with Covid-19. *Am J Perinatol*. 2020;37(10):991-4. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712164>
 24. Khodamoradi Z, Boogar SS, Shirazi FKH, Kouhi P. Covid-19 and acute pulmonary embolism in postpartum patient. *Emer Infect Dis*. 2020;26(8):1937-9. <https://doi.org/10.3201/eid2608.201383>
 25. Hantoushzadeh S, Shamsirsaz AA, Aleyasin A, Seferovic MD, Aski SK, Arian SE, et al. Maternal death due to Covid-19 disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(1):109. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.030>
 26. Karami P, Naghavi M, Feyzi A, Aghamohammadi M, Novin MS, Mobaien A, et al. Mortality of a pregnant patient diagnosed with Covid-19: A case report with clinical, radiological, and histopathological findings. *Travel Med Infect Dis*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101665>
 27. Vallejo V, Ilagan JG. A postpartum death due to coronavirus disease 2019 (Covid-19) in the United States. *Obstet Gynecol*. 2020;136(1):52-5. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003950>
 28. Wu X, Sun R, Chen J, Xie Y, Zhang S, Wang X. Radiological findings and clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 pneumonia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150(1):58-63. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13165>
 29. Baud D, Greub G, Favre G, Gengler C, Jaton K, Dubruc E, Pomar L. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. *JAMA*. 2020;323(21):2198-200. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7233>
 30. Wu Y, Liu C, Dong L, Zhang C, Chen Y, Liu J, et al. Coronavirus disease 2019 among pregnant Chinese women: Case series data on the safety of vaginal birth and breastfeeding. *BJOG*. 2020;127(9):1109-115. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16276>
 31. Coronado-Munoz A, Nawaratne U, McMann D, Ellsworth M, Meliones J, Boukas K. Late-onset neonatal sepsis in a patient with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):e49. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010614>
 32. Kamali-Aghdam M, Jafari N, Eftekhari K. Novel coronavirus in a 15-day-old neonate with clinical signs of sepsis, a case report. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(6):427-9. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1747634>
 33. Lorenz N, Treptow A, Schmidt S, Hofmann R, Raumer-Engler M, Heubner G, Konstantin G. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in a newborn presenting with encephalitic symptoms. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(8):e212. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002735>
 34. Yang H, Hu B, Zhan S, Yang LY, Xiong G. Effects of SARS-CoV-2 infection on pregnant women and their infants: A retrospective study in Wuhan, China. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(10):1217-222. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0232-SA>
 35. Li J, Wang Y, Zeng Y, Song T, Pan X, Jia M, et al. Critically ill pregnant patient with Covid-19 and neonatal death within two hours of birth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150(1):126-8. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13189>
 36. Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infect*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.028>
 37. Lokken EM, Walker CL, Delaney S, Kachikis A, Kretzer NM, Erickson A, et al. Clinical characteristics of 46 pregnant women with a SARS-CoV-2 infection in Washington State. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(6):911. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.031>
 38. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020;9(1):51-60. <https://doi.org/10.21037/tp.2020.02.06>
 39. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
 40. Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Yang L, Zheng C. Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (Covid-19) pneumonia: a preliminary analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215(1):127-32. <https://doi.org/10.2214/ajr.20.23072>
 41. Liu W, Wang J, Li W, Zhou Z, Liu S, Rong Z. Clinical characteristics of 19 neonates born to mothers with Covid-19. *Front Med*. 2020;14:193-8. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0772-y>
 42. Kasraeian M, Zare M, Vafaei H, Asadi N, Faraji A, Bazrafshan K, Roozmeh S. Covid-19 pneumonia and pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020:1-8. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1763952>
 43. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Mehra MR, Henry BM, Lippi G. Obesity and outcomes in Covid-19: when an epidemic and pandemic collide. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(7):1445-53. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.006>
 44. Álvarez-López DI, Espinoza-Molina MP, Cruz-Loustana ID, Álvarez-Hernández G. La diabetes e hipertensión arterial como factores asociados con la letalidad por Covid-19 en Sonora, México, 2020. *Salud Publica Mex*. 2020;62(5):456-7 [citado septiembre, 2020]. Disponible en: <https://salud-publica.mx/index.php/spm/article/view/11546>
 45. Zimmermann P, Curtis N. Covid-19 in children, pregnancy and neonates: a review of epidemiologic and clinical features. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(6):469-77. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002700>
 46. Yang Z, Liu Y. Vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: a systematic review. *Am J Perinatol*. 2020;37(10):1055-60. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712161>
 47. Velasco-Reyna R, Hernández-Ávila M, Méndez-Santa Cruz JD, Ortega-Álvarez MC, Ramírez-Polanco EA, Real-Ornelas GA. Criterios de retorno al trabajo y determinación del valor de vulnerabilidad por Covid-19. *Salud Publica Mex*. 2021;63:136-46. <https://doi.org/10.21149/11984>