

CARACTERÍSTICAS Y DESENLACES CLÍNICOS DE MUJERES EMBARAZADAS Y NO EMBARAZADAS CON COVID-19 GRAVE Y CRÍTICO

Nombre del estudiante y especialidad

Fernando Javier Peralta Palmezano y Sandra Milena Cárdenas Díaz. Residentes de Obstetricia y Ginecología.

Nombre del director del Trabajo de Investigación y asesor metodológico

John Jairo Zuleta Tobón

INTRODUCCIÓN

Desde la identificación del virus de la familia Coronaviridae como causante del cuadro respiratorio agudo grave que llevó a la Organización Mundial de la Salud a declarar una pandemia en marzo de 2020 (1-3), las mujeres embarazadas han sido un grupo de especial preocupación debido a las complicaciones conocidas con infecciones respiratorias similares como el SARS y el MERS (4). En relación con el COVID-19, se cuenta con información que sugiere una mayor susceptibilidad a resultados adversos, incluyendo la necesidad de ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI), ventilación mecánica invasiva (VMI), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y muerte, en comparación con gestantes sin infección por SARS-CoV-2 (5-9) y mujeres en edad reproductiva no embarazadas con infección por SARS-CoV-2 (10-12).

Algunos de los mayores datos sobre COVID 19 y embarazo provienen del sistema de vigilancia COVID-19 de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), que incluyó a 409,462 mujeres en edad reproductiva con COVID-19 sintomático, en este estudio se encontró que ajustado por edad, raza/etnicidad y condiciones médicas subyacentes en comparación con las mujeres no embarazadas, las mujeres embarazadas tenían 3 veces más probabilidades de ser admitidas a UCI, 2,9 veces más probabilidades de requerir VMI, 2,4 veces más probabilidades de requerir oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y el riesgo de muerte por COVID-19 aumentó en un 70%. Sin embargo, las gestantes incluidas en este estudio tienen la particularidad de presentar más comorbilidades como hipertensión y obesidad, falta información sobre el motivo del ingreso hospitalario en muchos casos y el ingreso de datos a este sistema de vigilancia se realiza de forma voluntaria (10).

Se debe considerar que las pacientes obstétricas presentan cambios adaptativos fisiológicos de predominio en el sistema cardiopulmonar que las hace más susceptibles a

complicaciones por afecciones respiratorias, esto hace que las mujeres embarazadas sean menos tolerantes a la hipoxia y sean consideradas como una vía aérea difícil (13,14,15), además las gestantes tienen un estado inmunológico único que tiene consecuencias para el curso clínico de COVID-19 en el embarazo (16) , sin embargo, aún queda por determinar si resultan en una mayor susceptibilidad y / o morbilidad o, de hecho, protegen contra COVID-19.

El mecanismo por el que la infección viral por SARS-CoV-2 causa disfunción multiorgánica involucra la liberación de citoquinas inflamatorias (síndrome de liberación de citocinas o síndrome de tormenta de citocinas) que inducen activación de las vías de coagulación, fibrinólisis y en últimas progresión a la coagulopatía vascular diseminada (CID) (17), con altas tasas de complicaciones tromboembólicas en la población general, en especial en pacientes críticamente enfermos (18). En el embarazo hay un estado intrínseco de hipercoagulabilidad que se exagera en el contexto de la infección (19).

En Colombia, la pandemia también tuvo un impacto considerable en la salud materna, y a pesar de que COVID-19 representó la primera causa de mortalidad materna indirecta en 2020 y 2021, y se reportó un mayor riesgo de muerte en comparación con no embarazadas (20), no se ha estudiado exhaustivamente las características y desenlaces en mujeres en edad reproductiva gestantes y no gestantes que recibieron manejo en unidades de cuidado crítico, más aun teniendo presente que se ha descrito que durante la pandemia por COVID 19 en Latinoamérica 1 de cada 3 mujeres embarazadas que murieron por COVID 19 no tuvieron acceso a unidades de cuidados intensivos (21). El presente estudio tiene como objetivo describir el comportamiento clínico y desenlaces materno perinatales de mujeres en edad reproductiva gestantes y no gestantes con enfermedad por coronavirus 2.019 (COVID-19) ingresadas a unidades de cuidados intermedios e intensivos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Este es un estudio descriptivo multicéntrico, realizado en mujeres en edad reproductiva con COVID-19 grave o crítico, que ingresaron a la UCIM o UCI en Medellín (Colombia) entre el 20 de marzo de 2020 y el 20 de marzo de 2022. Se contactó a 5 instituciones de tercer nivel de la ciudad de Medellín con disponibilidad de UCIM y UCI para pacientes con COVID 19, de estos 3 centros decidieron participar en el estudio: la Clínica del Prado, el Hospital Alma Máter de Antioquia (HAMA) y el Hospital Universitario San Vicente Fundación de Medellín (HUSVF). Se obtuvo la aprobación de la Junta de Revisión Institucional para cada centro participante, con exención de consentimiento informado. Los datos se recolectaron después del alta de la institución.

Se solicitó a las oficinas encargadas de registros clínicos de cada institución la información de las mujeres entre 13 a 49 años ingresadas en UCIM o UCI desde el 20 de marzo de 2020 con codificación CIE-10 U07.1 COVID-19, virus identificado y U07.2 COVID-19, virus no identificado, con posterior confirmación por prueba de laboratorio. Se revisó y se recolectó la información de forma retrospectiva a través de la historia clínica electrónica de cada institución, se utilizó una hoja de Captura Electrónica de Datos en Microsoft Excel, la cual fue completada por dos investigadores (FJPP y SMCD) con las variables definidas previamente.

El estudio se diseñó siguiendo las directrices de Fortalecimiento de la elaboración de informes de estudios observacionales en epidemiología (STROBE) para estudios de cohortes con los ítems que aplica para un estudio descriptivo.

Participantes

Se inscribieron de forma consecutiva todas las pacientes que cumplían con los criterios de inclusión en los centros participantes. Se incluyeron todas las mujeres de entre 14 y 49 años que consultaron directamente en estas instituciones o fueron recibidas mediante remisión de otros hospitales de Medellín o de otras ciudades cercanas. Se verificó que tuvieran una prueba positiva para la infección por SARS-CoV2, confirmada mediante PCR de transcripción inversa cuantitativa (qRT-PCR) o una prueba rápida para la detección de antígeno del SARS-COV-2 en una muestra adquirida de las vías respiratorias en forma de hisopado nasofaríngeo, y que cumplían con los criterios de ingreso en la UCI/UCIM por diagnóstico de COVID-19 grave o crítico.

Se excluyeron las mujeres con resultados de laboratorio no concluyentes o negativos para SARS-CoV-2, así como aquellas con comorbilidades asociadas a un estado de inmunodepresión, como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), neoplasia maligna activa, receptores de trasplante (hematopoyético, de órgano sólido), quimioterapia o radioterapia, corticosteroides crónicos o uso de fármacos inmunosupresores. También se excluyó a las pacientes en las que se especifica en la historia clínica otra patología como causa de ingreso a UCI/UCIM quienes presentaron posteriormente resultado positivo en prueba para detección de SARS-COV-2 o quienes tenían diagnóstico concomitante de COVID 19 clasificado como leve.

Se estudió a las pacientes hasta la muerte o el alta hospitalaria. Se incluyeron en el análisis las pacientes que ingresaron en una UCI/UCIM y que luego fueron trasladadas a otro centro.

Procedimientos

Se obtuvo información sobre la demografía, síntomas de presentación de COVID-19, tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso, condición al alta, peores resultados de exámenes de laboratorio y radiología realizados desde el ingreso a la institución hasta el egreso. Cuando correspondía, se registró la edad gestacional de las mujeres obstétricas y, si fuera el caso, los datos del parto, incluyendo las complicaciones maternas y los resultados neonatales. Se incluyeron en el análisis los datos de las variables disponibles en la historia clínica digital, mantenidos en la base de datos.

Los criterios a priori para la clasificación de crítico versus grave fueron determinados por los investigadores según lo definido por la Organización Mundial de la Salud y el consenso colombiano en medicina crítica para el cuidado multidisciplinario del paciente con diagnóstico de COVID-19 (22,23).

Para ser categorizadas como graves, las pacientes debían cumplir con neumonía grave o sepsis. La neumonía grave se definió como una sospecha de infección respiratoria, frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, saturación de O₂ en sangre $< 90\%$ con aire ambiente. La sepsis se definió como criterios de evaluación de insuficiencia orgánica relacionada con la sepsis (SOFA) ≥ 2 que incluyen lo siguiente: una disminución en la presión parcial de O₂ o la fracción de O₂ inspirado (Pafi < 400 mmhg o Safi < 301 mmhg) , disminución en el recuento de plaquetas (< 150000 $10^3/mm^3$) , aumento de los niveles de bilirrubina (≥ 1.2 mg/dl) , disminución en la presión arterial media (PAM < 70 mmhg) , disminución en la escala de coma de Glasgow (< 15) y un aumento de la creatinina sérica (≥ 1.2 mg/dl)

Para ser categorizadas como críticas, las pacientes debían cumplir al menos uno de los siguientes criterios: SDRA, choque séptico o síndrome de disfunción multiorgánica. El SDRA se definió como una presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO₂) /concentración de oxígeno (FiO₂) (P/F) menor o igual de 300 mmHg y hallazgos compatibles con neumonía en una radiografía de tórax. El choque séptico se definió como la necesidad de vasopresores para mantener una presión arterial media (PAM) ≥ 65 mmhg y niveles de lactato sérico > 2 mmol/L a pesar de una reanimación con volumen suficiente, junto con un criterio SOFA ≥ 2 . La disfunción o insuficiencia multiorgánica se definió como la presencia de al menos 2 de los siguientes criterios: lesión renal aguda (AKI, por sus siglas en inglés) (definida como un aumento de 3 veces en la creatinina basal o necesidad de diálisis), insuficiencia hepática (definida como una razón internacional normalizada de $>1,5$), un diagnóstico de hipoglucemia refractaria por parte de la institución tratante o encefalopatía hepática.

Desenlaces

Desenlace evaluado fue la muerte, la necesidad de cánula nasal de alto flujo (CNAF), VMNI (BiPAP, presión positiva con 2 niveles en la vía respiratoria o CPAP, presión positiva continua en la vía respiratoria) o VMI, se consideraron otras intervenciones de tratamiento, incluyendo los medicamentos utilizados para el tratamiento del COVID 19 o sus complicaciones, el uso de posición prona, la duración de la estancia en la UCI/UCIM, los resultados de laboratorio e imagen, la frecuencia del alta domiciliar con o sin suplementos de oxígeno, las complicaciones de COVID-19 (sepsis, síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto, lesión renal aguda, síndrome de disfunción orgánica múltiple, choque, tromboembolismo pulmonar u otros) y desenlaces adversos maternos como trastorno hipertensivo asociado al embarazo, diabetes gestacional, trabajo de parto pretérmino, hemorragia posparto, rotura prematura de membranas ovulares e infección intraamniótica.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de las variables fue descriptivo. Las variables continuas se presentan como medias y desviaciones estándar o como medianas y rangos intercuartílicos (IQR), dependiendo si tienen una distribución normal o no respectivamente, lo cual se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para los datos cualitativos, se presentaron frecuencias absolutas y porcentajes.

Los datos se analizaron mediante el programa SPSS (IBM SPSS Statistics para Windows, versión 22.0; IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.). Sólo se realizaron estadísticas descriptivas sobre los datos disponibles

RESULTADOS

En la cohorte inicial se incluyeron un total de 317 mujeres en edad reproductiva (entre 14 y 49 años) con infección confirmada por laboratorio del virus SARS-CoV-2 ingresadas en tres unidades de cuidados intensivos e intermedios en Medellín, entre marzo de 2020 y marzo de 2022. De ellas, 249 mujeres fueron elegibles y el 14,8% (37/249) estaban embarazadas al momento de ingresar a la unidad de cuidados intensivos (**Figura 1**).

Excluidas

- Otras causa de ingreso a UCI o UCE diferente a COVID 19 22
- Inmunosupresión 14
- No requirió UCE ni UCI 20
- COVID leve 7
- PCR negativa 4
- Falleció al ingreso 1

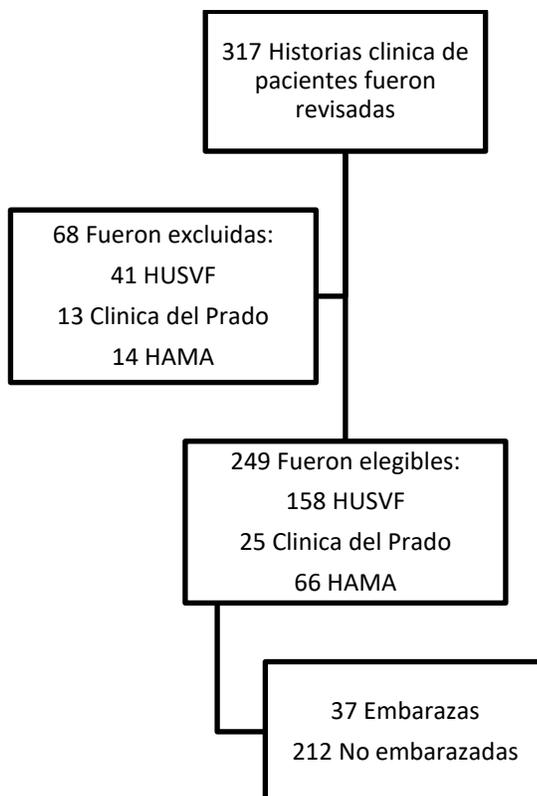


Figura 1. Evaluación de elegibilidad

Las mujeres embarazadas eran más jóvenes que las no embarazadas, sin embargo, los dos grupos fueron similares en cuanto a antecedentes de tabaquismo o uso de psicoactivos y vacunación contra el SARS-CoV-2 (aproximadamente el 5% de la cohorte había recibido alguna forma de vacunación). En relación con las condiciones médicas subyacentes, entre las mujeres embarazadas, la obesidad y la hipertensión arterial fueron menos frecuentes en comparación con las mujeres no embarazadas. Los resultados indicaron que el 45,9% (17/37) de las embarazadas presentaron al menos una comorbilidad registrada al ingreso comparado con el 68,8% (146/212) de las no embarazadas. La prevalencia de las principales comorbilidades médicas preexistentes se muestra en **la Tabla 1**.

Tabla 1: Características basales y demográficas de las pacientes con COVID-19 ingresadas en tres centros de Medellín

Características	Embarazadas (n=37)	No embarazadas (n=212)
Edad en años (Me, P25-P75)	32(27-35)	40(34,2-45)
Categorías de edad (n, %)		
<20 años	1(2,7)	4(1,9)
20-24 años	3(8,1)	8(3,8)
25-29 años	7(18,9)	14(6,6)
30-39 años	22(59,4)	68(32,0)
≥40 años	4(10,8)	118(55,7)
Vacunación COVID-19(n,%)	2(5,4)	11(5,2)
Consumo de tabaco o psicoactivos (n, %)	1(2,7)	14(6,6)
IMC en Kg/m ² (Me, P25-P75)	28,8(25,2-31,8)	31,5(27,8-36,9)
Categorías del IMC (n, %)		
18,5-24,9	6(18,8)	8(5,5)
25-29,9	13(40,6)	39(26,9)
≥30	13(40,6)	98(67,6)
Comorbilidades (n, %)^c		
Obesidad	12(32,4)	117(55,2)
Hipertensión	0(0)	37(17,4)
Diabetes mellitus	5(13,5)	31(14,6)
Neumopatía crónica	2(5,4)	19(9)
Hipotiroidismo	5(13,5)	23(10,8)
Enfermedad cardiovascular	0(0)	6(2,8)
Número de comorbilidades (n, %)		
Ninguna	20(54)	66(31,1)
1	11(29,7)	80(37,7)
2 o más	6(16,2)	66(31,1)
Semanas de Embarazo (media, DS)	29,4 (6,1)	
media. (DS)		—
Trimestre -nro. (%)		
1.º (<14 sem.)	1(2,7)	—
2.º (14-27sem.)	10(27)	—
3.º (28-42sem)	26(70,3)	—
Gravedad de la COVID-19		
Grave-nro. (%)	19(51,3)	87(41)
Critica-nro. (%)	18(48,6)	125(59)

DS: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; Me: mediana; Enfermedad cardiovascular: ECV, TEP, IAM previo.

La diferencia desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso institucional fue menor en la embarazadas, asimismo, las embarazadas duraron más tiempo hospitalizadas que las no embarazadas. La mortalidad por COVID-19 fue más baja en mujeres embarazadas en términos absolutos, con una tasa cruda de mortalidad por COVID-19 del 5,4% (2/37), y del 41% (87/212) en mujeres no embarazadas (**Tabla 2**). Las mujeres embarazadas que fallecieron tenían 34 y 41 años con edad gestacional de 21 y 29 semanas respectivamente. Por su parte la edad media de las pacientes no gestantes fue de 41 años con un rango entre los 24 a 49 años.

Tabla 2: Desenlaces clínicos de las pacientes

Desenlace	Embarazadas (n=37)	No embarazadas (n=212)
Disposición al egreso-nro. (%)		
Muerte	2(5,4)	87(41)
Domicilio sin Oxígeno	19(51,3)	84(39,6)
Domicilio con Oxígeno	15(40,5)	40(18,9)
Remisión	1(2,7)	1(0,5)
Soporte ventilatorio-nro. (%)		
Cánula nasal de alto flujo	23(62,2)	112(52,8)
Ventilación mecánica no invasiva	5(13,5)	117(55,2)
Ventilación mecánica invasiva	16(43,2)	114(53,8)
Prono	15(40,5)	146(68,9)
Días de inicio de síntomas a hospitalización-media. (DS)	7,3±4,3	9,2±4,4
Días de inicio de síntomas a ingreso a UCIM/UCI-media. (DS)	9±4,8	10,2±4,5
Días de duración estancia UCIM/UCI-media. (DS)		
UCIM	4±4,4	4,9±3,1
UCI	14,9±13,9	11,6±8,5
Días de duración de la hospitalización-media. (DS)	19,1±15,7	13,4±10,2
Sintomatología-nro. (%)		
Fiebre	22(59,4)	127(65,8)
Tos	26(70,3)	141(73)

Disnea	34(91,9)	178(91,8)
Mialgias	15(40,5)	84(43,5)
Otros	28(75,7)	173(89,6)
Manejo farmacológico-nro. (%)		
Hidroxicloroquina o cloroquina	0(0)	1(0,5)
Azitromicina	0(0)	8(3,8)
Antivirales	0(0)	2(0,9)
Esteroides sistémicos	37(100)	209(98,6)
Vasopresores	8(21,6)	81(38,2)
Antibioticoterapia	23(62,2)	122(57,5)
Inmunoglobulina intravenosa	0(0)	1(0,5)
Anticoagulación		
Profiláctica	34(91,9)	166(78,3)
Terapéutica	5(13,5)	70(33)
Terapia de reemplazo renal nro. (%)	3(8,1)	20(9,4)
Transfusión sanguínea-nro. (%)	9(24,3)	19(9)
Complicaciones-nro. (%)		
Sepsis	8(21,6)	70(33)
Síndrome de dificultad respiratoria del adulto	26(70,3)	152(71,7)
Lesión renal aguda	7(18,9)	51(24,2)
Síndrome de disfunción orgánica múltiple	5(13,5)	35(16,6)
Choque	4(10,8)	86(40,6)
Tromboembolismo pulmonar	3(8,1)	27(12,7)
Otras (miocarditis, encefalitis)	0(0)	16(7,5)

UCI: unidad de cuidados intensivos; UCIM: unidad de cuidados intermedios

De los parámetros de laboratorio las pacientes tuvieron un recuento total de neutrófilos aumentado con un recuento reducido de linfocitos, sin encontrar diferencias entre embarazadas y no embarazadas. En relación con otros parámetros predictores de gravedad, en las embarazadas los valores de ferritina, dímero D, lactato deshidrogenasa (LDH) y troponina fueron más bajos (**Tabla 3**).

Tabla 3. Valores de paraclínicos de las pacientes incluidas.

Paraclínico	Embarazadas	No embarazadas
-------------	-------------	----------------

Recuento leucocitos-media. Número/microlitro (DS)	13302,2±6718	13446,2±7391,6
Recuento neutrófilos-media. Número/microlitro (DS)	11213,9±5807,3	11546,1±6761,1
Recuento linfocitos-media. Número/microlitro (DS)	939,6±564	802,6±563,5
Plaquetas-media. Número/ microlitro (DS)	221608,1±90518,2	270688,3±134486,4
PCR-media. mg/l (DS)	18,8±12,5	19,3±11,6
Dímero D-media. ng/ml (DS)	2973,4±3021,7	7258,1±12018,2
LDH-media. U/l (DS)	339±165,6	560,4±427,4
Ferritina-media. Mcg/l (DS)	392,9±422,9	935±1113,4
Troponina-media. ng/ml (DS)	4,4±6,4	176,1±739,3
CPK-media. U/l (DS)	508,1±836,3	575,7±1731,9
Patrón de TC/Rx tórax-nro. (%)		
Vidrio esmerilado	3(8,6)	39(20,6)
Consolidaciones	9(25,7)	5(2,6)
Empedrado	1(2,9)	2(1)
Mixto	19(54,3)	108(57,1)
Otros atípicos	3(8,6)	31(16,4)
Normal	0(0)	4(2,1)

Abreviaturas: CPK: creatinfosfoquinasa; DS: desviación estándar; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; Rx: radiografía; TC: tomografía computarizada

La mayoría de las mujeres embarazadas estaban en el tercer trimestre (70,3%) (**Tabla 1**), el 78,9% de aquellas con COVID grave continuaron embarazadas después del egreso comparado con el 22,2% de aquellas con COVID crítico. La edad gestacional media al parto fue de 31,3 semanas, el 58,8% (10/17) de los partos fueron por cesárea (**Tabla 4**).

Tabla 4: Desenlaces maternos de las pacientes embarazadas (n=37)

Desenlaces maternos	COVID-19 Grave (n=19)	COVID-19 Crítica (n=18)
Resultado de la gestación-nro. (%)		
Continuación	15(78,9)	4(22,2)
Parto	3(15,8)	14(77,8)
Aborto	1(5,3)	0(0)
Vía del parto-nro. (%)		
Vaginal	0(0)	5(35,7)
Instrumentado	0(0)	2(14,3)
Cesárea	3(100)	7(50)

Indicación de Cesárea-nro. (%)		
Estado materno	1(33,3)	5(71,4)
Estado fetal	2(66,7)	2(28,6)
Complicaciones-nro. (%)		
Trastornos hipertensivos asociados al embarazo	0(0)	4(22,2)
Diabetes mellitus gestacional	0(0)	2(11,1)
Parto pretérmino	2(10,5)	9(50)
Rotura prematura de membranas ovulares	0(0)	2(11,1)
Infección Intraamniótica	0(0)	2(11,1)
Hemorragia posparto	0(0)	0(0)

DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos menor porcentaje de mortalidad en las mujeres gestantes, estas eran más jóvenes, con menor número de comorbilidades y tuvieron menor número de días desde inicio de síntomas a hospitalización. Las gestantes permanecieron hospitalizadas más días que las no gestantes, recibieron con mayor frecuencia transfusión sanguínea y se usó en ellas cánula nasal de alto flujo como principal soporte ventilatorio. El porcentaje de vacunación para COVID 19 fue similar en ambos grupos, los paraclínicos presentaron valores similares de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y PCR con niveles más bajos de ferritina, dímero D y troponinas en las gestantes.

Los estudios de mujeres en edad reproductiva gestantes y no gestantes que fueron ingresadas a UCIM o UCI por COVID-19 grave o crítico son muy escasos, específicamente Easter et al. (24) quienes comparan gestantes con no gestantes con COVID grave que fueron ingresadas en la UCI, encontraron que la tasa de ventilación mecánica invasiva fue similar entre los grupos y la mortalidad fue más baja en las embarazadas emparejadas por edad y qSOFA, lo que pudiera explicarse en parte por diferencias en los sistemas de atención médica, el umbral aparentemente bajo para la admisión a UCI en mujeres gestantes y la diferencia en factores de riesgo con las mujeres no embarazadas, así como la menor edad en las mismas, lo que coincide con los resultados encontrados en nuestro estudio.

Encontramos otros estudios que comparan desenlaces entre mujeres gestantes y no gestantes con COVID grave o crítico pero en quienes el ingreso a UCI fue un desenlace secundario, entre estos DeBolt et al. (25) concluyeron que las mujeres embarazadas con enfermedad grave o crítica por coronavirus 2019 tienen una mayor morbilidad compuesta en comparación con los controles emparejados de no embarazadas, la morbilidad

compuesta incluyó muerte, necesidad de intubación, oxigenación por membrana extracorpórea, ventilación con presión positiva no invasiva o necesidad de oxígeno por cánula nasal de alto flujo, sin embargo en ese estudio no hubo ningún caso de muerte materna y si hubo 3.2% de muertes en mujeres no gestantes. En su mayoría los estudios que evalúan desenlaces con población similar fueron realizados en escenarios diferentes al de unidades de cuidado crítico, algunos de los cuales encontraron peores desenlaces y/o mayor mortalidad (10-12,25,26), otros no encontraron asociación entre el embarazo y un mayor riesgo de ventilación mecánica invasiva o mortalidad (27-32) y algunos muestran diferencias significativas a favor de una menor mortalidad en las embarazadas (31,32).

Se sugiere que el proceso adaptativo del sistema inmune al embarazo condiciona también que las mujeres gestantes presenten reducción del riesgo de infección grave y mortalidad dado que es ampliamente conocido que el cuerpo de la mujer gestante se adapta para permitir el crecimiento del feto modulando la respuesta inmune (33-38). De forma más específica Tartaglia et al. (34) encontraron un nivel más bajo de citoquinas Th1 y niveles similares de células Th2, pero con disminución de sus respectivas citoquinas (IL-4, IL-5). La disminución de los niveles de citoquinas Th2 observada en mujeres embarazadas recuperadas de COVID-19 puede haber contribuido a prevenir la tormenta de citoquinas.

En nuestro estudio realizamos medición de parámetros de laboratorio que se han considerado marcadores de inflamación y de coagulación. Se conoce que la viremia aguda del SARS-CoV-2 causa un estado de inmunotrombosis (41), lo que explica los niveles elevados de dímero D que se observan en COVID 19 y que ha llevado a considerarlo un factor pronóstico de la enfermedad. (39,40). En nuestro caso las gestantes presentaban niveles menores de dímero D que las no gestantes con COVID 19 grave o crítico, este hallazgo se hace más llamativo al encontrar que DeBiasi et al (38) quienes evaluaron la proliferación celular y la producción de citoquinas en 14 mujeres embarazadas con infección por SARS-CoV-2 y lo compararon con 28 embarazadas no infectadas y 15 controles no embarazadas de la misma edad, encontraron que las mujeres embarazadas positivas para SARS-CoV-2 tenían niveles significativamente más bajos de dímero D (valor medio: 785 mg/L) que las gestantes que eran negativas (1640 mg/L; $p = 0,009$), lo que según los autores, refuerza aún más la hipótesis de la prevalencia de un estado antiinflamatorio en gestantes con infección por SARS-CoV-2. Tenemos la hipótesis de que el hecho de que la trombosis en COVID 19 sea inmunomediada pudiera explicar parte de las diferencias observadas en nuestro estudio en cuanto a una menor mortalidad en las gestantes, a su vez y estrechamente relacionado los niveles más bajos de dímero D observados en las mismas.

Si bien en nuestro estudio encontramos menor porcentaje de muertes en el grupo de gestantes en relación con las mujeres no gestantes, las gestantes con COVID-19 presentan alto riesgo de morbilidad respaldado en estudios que informan mayor prevalencia de parto pretérmino, necesidad de ventilación mecánica invasiva, hospitalización y muerte de mujeres embarazadas con COVID 19 en comparación con mujeres embarazadas sin COVID

19 , también se ha descrito que la mayoría de las gestantes hospitalizadas estaban en el tercer trimestre y que en estas aumentó el parto por cesárea, en especial aquellas con estado crítico 19 (42-46) lo que concuerda con nuestros resultados.

Se necesitan estudios futuros con diseños comparativos de mujeres en edad reproductiva gestantes y no gestantes ingresadas en UCI, con un tamaño de muestra más grande, que incluya la medición y registro de los parámetros de laboratorio y adecuado ajuste de variables de confusión que permitan confirmar y ampliar nuestros hallazgos. En estudios prospectivos se considera relevante medir niveles de interleuquinas y establecer su relación con otros parámetros de laboratorio pronósticos y los desenlaces en comparación con otras mujeres en edad reproductiva no embarazadas.

Las limitaciones de este estudio incluyen la recolección de los datos de forma retrospectiva lo que pudo llevar a falta de algunos datos de interés y poco control en de los mismos. Tampoco se realizó distinción de las diferentes olas de infección ni se consideraron las variantes del SARS-CoV-2. De igual forma no se realizó distinción si cada caso se presentó previo o posterior a la existencia de la vacuna, sin embargo, dado el amplio lapso de tiempo que abarcó el estudio, se asume que durante gran parte de este estudio ya existía la implementación y aprobación de vacunación para población general y gestantes, y aun así la mayoría de pacientes ingresados en UCIM o UCI no tenía vacunación vigente.

Este estudio tiene varias fortalezas. Es un registro multicéntrico de mujeres embarazadas gravemente enfermas por COVID-19 con mujeres no embarazadas en UCI o UCIM que proporcionan información sobre el comportamiento de la infección por SARS-CoV-2 en la población obstétrica que ha tenido acceso a unidades de cuidado crítico por lo que el conocimiento proporcionado por nuestro estudio contribuye a la comprensión general del SARS-CoV-2 en el embarazo.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio hubo menor porcentaje de muertes en gestantes que en el grupo de mujeres no gestantes con COVID grave o crítico ingresadas en UCI o UCIM. Los hallazgos de este estudio contribuyen a la comprensión de los efectos de COVID-19 en mujeres embarazadas y no embarazadas que puede ser útil para informar la toma de decisiones clínicas y de políticas de salud pública en cuanto a acceso oportuno a unidades de cuidados intermedios e intensivos y campañas de vacunación a toda la población haciendo énfasis en la seguridad de la misma para la mujer gestante y el feto. Dada la naturaleza del diseño del estudio se debe tener precaución al interpretar los resultados y generalizar los mismos a toda la población.

REFERENCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *New Engl J Med* 2020 2019; 382:727e33.
2. World Health Organization (WHO). *Coronavirus disease (COVID-19)*. (n.d.). Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed February 9, 2023.
3. Adil MT, Rahman R, Whitelaw D, Jain V, Al-Ta'an O, Rashid F, Munasinghe A, Jambulingam P. SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19. *Postgrad Med J*. 2021 Feb;97(1144):110-116.
4. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(5):415-426.
5. Gurol-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, Draycott T, Dunn G, Fremeaux A, Harris T, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Nov;225(5):522.e1-522.e11.
6. Villar J, Ariff S, Gunier RB, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: the INTERCOVID multinational cohort study. *JAMA Pediatr* 2021;175:817–26.
7. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval GJ, Grobman WA, Saade GR, et al ; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Association of SARS-CoV-2 Infection With Serious Maternal Morbidity and Mortality From Obstetric Complications. *JAMA*. 2022 Feb 22;327(8):748-759.
8. Gulersen M, Rochelson B, Shan W, Wetcher CS, Nimaroff M, Blitz MJ. Severe maternal morbidity in pregnant patients with SARS-CoV-2 infection. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022 Jul;4(4):100636.
9. Simbar M, Nazarpour S, Sheidaei A. Evaluation of pregnancy outcomes in mothers with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2023 Dec;43(1):2162867.
10. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. 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* 2020;69(44):1641–7.

11. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020 Sep 1;370:m3320. doi: 10.1136/bmj.m3320. Update in: *BMJ*. 2022 May 30;377:o1205.
12. Wang H, Li N, Sun C, Guo X, Su W, Song Q, Liang Q, Liang M, Ding X, Lowe S, Bentley R, Sun Y. The association between pregnancy and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2022 Jun;56:188-195.
13. SMFM. Management considerations for pregnant patients with COVID-19. 2021. Available at: <https://www.smfm.org/covidclinical>. Accessed February 9, 2023
14. Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med*. 2005 Oct;33(10 Suppl):S390-7. doi: 10.1097/01.ccm.0000182483.24836.66.
15. Brito V, Niederman MS. Pneumonia complicating pregnancy. *Clin Chest Med*. 2011 Mar;32(1):121-132. doi: 10.1016/j.ccm.2010.10.004.
16. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, Sun R, Tian Z, Xu X, Wei H. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev*. 2020 Jun;7(6):998-1002. doi: 10.1093/nsr/nwaa041.
17. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
18. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, Kaptein FHJ, et al . Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:148-150. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.
19. Di Renzo GC, Giardina I. Coronavirus disease 2019 in pregnancy: consider thromboembolic disorders and thromboprophylaxis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Jul;223(1):135. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.017.
20. Rozo N, Valencia D, Newton SM, Avila G, Gonzalez MA, Sancken CL, Burkel VK, Ellington SR, Gilboa SM, Rao CY, Azziz-Baumgartner E, Ospina ML, Prieto FE, Tong VT. Severity of illness by pregnancy status among laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infections occurring in reproductive-aged women in Colombia. *Pediatric Perinat Epidemiol*. 2022 Jul;36(4):456-465.

21. Maza-Arnedo F, Paternina-Caicedo A, Sosa CG, et al. Maternal mortality linked to COVID-19 in Latin America: Results from a multi-country collaborative database of 447 deaths. *Lancet Regional health. Americas*. 2022 Aug;12:100269.
22. Assessment E. Technical Guidance. *Environ Prot [Internet]*. [cited 2021 Apr 26]; Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>
23. Accini Mendoza JL, Beltrán N, Nieto Estrada VH, Ramos Bolaños E, Pizarro Gómez C, Rebolledo CE, et al. Declaración de consenso en medicina crítica para la atención multidisciplinaria del paciente con sospecha o confirmación diagnóstica de COVID-19 [Declaration of consensus in critical medicine for multidisciplinary care of the patient with a suspected or confirmed diagnosis of COVID-19]. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2020 October-December;20(4):287–333. Spanish.
24. Easter SR, Gupta S, Brenner SK, Leaf DE. Outcomes of Critically Ill Pregnant Women with COVID-19 in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jan 1;203(1):122-125.
25. DeBolt CA, Bianco A, Limaye MA, Silverstein J, Penfield CA, Roman AS, Rosenberg HM, Ferrara L, et al . Pregnant women with severe or critical coronavirus disease 2019 have increased composite morbidity compared with nonpregnant matched controls. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 May;224(5):510.e1-510.e12.
26. Martinez-Portilla RJ, Sotiriadis A, Chatzakis C, Torres-Torres J, Espino Y Sosa S, Sandoval-Mandujano K, Castro-Bernabe DA, et al . Pregnant women with SARS-CoV-2 infection are at higher risk of death and pneumonia: propensity score matched analysis of a nationwide prospective cohort (COV19Mx). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Feb;57(2):224-231.
27. Blitz MJ, Grünebaum A, Tekbali A, Bornstein E, Rochelson B, Nimaroff M, Chervenak FA. Intensive care unit admissions for pregnant and nonpregnant women with coronavirus disease 2019. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Aug;223(2):290-291.
28. Hojo-Souza NS, Guidoni DL, Da Silva CM, De Souza FSH. A temporal study of Brazilian pregnant and postpartum women vulnerability for COVID-19: Characteristics, risk factors and outcomes. *Lancet Reg Health Am*. 2022 May;9:100197.

29. Qeadan F, Mensah NA, Tingey B, Stanford JB. The risk of clinical complications and death among pregnant women with COVID-19 in the Cerner COVID-19 cohort: a retrospective analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Apr 16;21(1):305.
30. Espiritu AI, Bravo SLR, Sombilla HAA, Tantengco OAG, Sy MCC, Sy ADR, Anlacan VMM, Jamora RDG. Clinical Outcomes of COVID-19 Infection in Pregnant and Nonpregnant Women: Results from The Philippine CORONA Study. *Vaccines (Basel)*. 2023 Jan 19;11(2):226.
31. Januszewski M, Ziuzia-Januszewska L, Jakimiuk AA, Wierzba W, Gluszko A, Zytynska-Daniluk J, Jakimiuk AJ. Is the Course of COVID-19 Different during Pregnancy? A Retrospective Comparative Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Nov 16;18(22):12011.
32. Zare M, Mirahmadizadeh A, Akbari M, Moradian MJ. Comparison of in-hospital mortality of COVID-19 between pregnant and non-pregnant women infected with SARS-CoV-2: a historical cohort study. *J Perinat Med*. 2022 Mar 7;51(2):269-276.
33. Leung C, de Paiva KM. Is pregnancy a risk factor for in-hospital mortality in reproductive-aged women with SARS-CoV-2 infection? A nationwide retrospective observational cohort study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022 Apr;157(1):121-129.
34. Tartaglia E, Bordoni V, Oliva A, Vergori A, Girardi E, Antinori A, Agrati C, Liuzzi G. T helper profile in pregnant women recovered from COVID-19. *J Reprod Immunol*. 2022 Sep;153:103661.
35. Tulubas EK, Çetingök H. Puerperium could have better intensive care outcomes with acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Oct 14;101(41):e31077.
36. Chen G, Liao Q, Ai J, Yang B, Bai H, Chen J, Liu F, Cao Y, Liu H, Li K. Immune Response to COVID-19 During Pregnancy. *Front Immunol*. 2021 May 3;12:675476.
37. Carbonnel M, Daclin C, Tarantino N, Groiseau O, Morin V, Rousseau A, Vasse M, Hertig A, Kennel T, Ayoubi JM, Vieillard V. Plasticity of natural killer cells in pregnant patients infected with SARS-CoV-2 and their neonates during childbirth. *Front Immunol*. 2022 Jul 15;13:893450.
38. De Biasi S, Tartaro DL, Gibellini L, Paolini A, Quong A, Petes C, Awong G, et al. Endogenous control of inflammation characterizes pregnant women with asymptomatic or paucisymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2021 Jul 29;12(1):4677

39. Cheng, L.; Li, H.; Li, L.; Liu, C.; Yan, S.; Chen, H.; Li, Y. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Lab. Anal.* 2020, 34, e23618.
40. Gómez-Mesa, J.E.; Galindo-Coral, S.; Montes, M.C.; Muñoz Martin, A.J. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr. Probl. Cardiol.* 2021, 46, 100742.
41. D'Souza R, Malhamé I, Teshler L, Acharya G, Hunt BJ, McLintock C. A critical review of the pathophysiology of thrombotic complications and clinical practice recommendations for thromboprophylaxis in pregnant patients with COVID-19. *Acta Obstet Gynecol.* 2020 Sep 5;99(9):1110–20.
42. Litman EA, Yin Y, Nelson SJ, Capbarat E, Kerchner D, Ahmadzia HK. Adverse perinatal outcomes in a large United States birth cohort during the COVID-19 pandemic. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2022 May;4(3):100577. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100577. Epub 2022 Feb 1.
43. Marchand G, Patil AS, Masoud AT, Ware K, King A, Ruther S, Brazil G, Calteux N, Ulibarri H, Parise J, Arroyo A, Coriell C, Cook C, Ruuska A, Nourelden AZ, Sainz K. Systematic review and meta-analysis of COVID-19 maternal and neonatal clinical features and pregnancy outcomes up to June 3, 2021. *AJOG Glob Rep.* 2022 Feb;2(1):100049.
44. Simbar M, Nazarpour S, Sheidaei A. Evaluation of pregnancy outcomes in mothers with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol.* 2023 Dec;43(1):2162867.
45. Péju E, Belicard F, Silva S, Hraiech S, Painvin B, Kamel T, et al. COVIDPREG Study Group. Management and outcomes of pregnant women admitted to intensive care unit for severe pneumonia related to SARS-CoV-2 infection: the multicenter and international COVIDPREG study. *Intensive Care Med.* 2022 Sep;48(9):1185-1196.
46. Sitter M, Pecks U, Rüdiger M, Friedrich S, Fill Malfertheiner S, Hein A, Königbauer JT, et al . Pregnant and Postpartum Women Requiring Intensive Care Treatment for COVID-19-First Data from the CRONOS-Registry. *J Clin Med.* 2022 Jan 28;11(3):701.