

Complicaciones maternas y perinatales asociadas a la COVID-19: revisión narrativa

María José Vidal-Benedé¹, José Carlos López-García², Azucena González-Sanz², Elena Sutil-Rodríguez²

¹Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Barcelona. ²Escuela Universitaria de Enfermería de Zamora. Zamora. Universidad de Salamanca.

Resumen

Fundamentos: El objetivo del estudio es examinar las complicaciones materno-perinatales asociadas a la COVID-19, analizar los efectos de la vacunación en gestantes, y estudiar la influencia de los determinantes sociales.

Material y método: Se realiza revisión bibliográfica en PubMed, Web of Science, Scopus y Biblioteca Virtual de Salud. Se formuló pregunta de investigación, se aplicaron criterios de inclusión, exclusión y límites.

Resultados: Se recuperaron 996 artículos, eligiéndose finalmente 24. La mayoría relatan incremento de cesáreas, hipertensión gestacional /preeclampsia, hemorragias y mortalidad materno-perinatal en comparación con periodo prepandémico. Las gestantes COVID-19 presentaron más complicaciones, ingresos en cuidados intensivos y cesáreas, y sus hijos, más prematuridad e ingresos en cuidados intensivos. Algunos estudios hallaron aumentos significativos de morbimortalidad materna y perinatal bajo predominio de la variante Delta. La vacunación presentó una efectividad entre 67,7% - 89,5%, redujo cesáreas y muerte fetal, sin demostrar efectos adversos asociados. Países con bajos/medios ingresos y grupos étnicos minoritarios presentaron mayor riesgo de morbimortalidad materna y perinatal.

Conclusiones: Las gestantes con COVID-19 mostraron mayor morbimortalidad materna y perinatal en comparación con el resto de gestantes, así como con mujeres en edad fértil con o sin COVID-19. La vacunación presenta una relación beneficio/riesgo favorable.

Palabras clave:

Embarazo. COVID-19.
Complicaciones del embarazo.
Complicaciones perinatales.
Determinantes sociales.

Maternal and perinatal complications associated with COVID-19: A narrative review

Summary

Background: The aim of the study was to examine maternal and perinatal complications associated with COVID-19, analyze effects of vaccination in pregnant women, and study influence of social determinants.

Material and method: A literature review was carried out in PubMed, Web of Science, Scopus and Virtual Health Library. A research question was formulated, and inclusion, exclusion and limit criteria were applied.

Results: 996 articles were retrieved and 24 were finally selected. Most articles reported an increase in cesarean, gestational hypertension /preeclampsia, hemorrhage and maternal-perinatal mortality compared to pre-pandemic period. Pregnant women COVID-19 presented more complications, admissions to intensive care units and cesarean, and their children presented higher prematurity rates and admissions to intensive care units. Some studies found significant increases on maternal and perinatal morbimortality during the dominance of Delta variant. Vaccination showed an effectiveness between 67.7%-89.5%, it reduced cesarean and fetal death and showed no associated adverse effects. Low/middle income countries and ethnic minority groups presented a higher risk of maternal and perinatal morbimortality.

Conclusions: Pregnant women with COVID-19 showed higher maternal and perinatal morbidity and mortality compared to the rest of pregnant women, as well as to reproductive age women with or without COVID-19. Vaccination has a favorable benefit-risk ratio.

Key words:

Pregnancy. COVID-19.
Pregnancy complications.
Perinatal complications. Social determinants.

Correspondencia: María José Vidal
E-mail: mjose.vidal@gencat.cat

Introducción

A lo largo de la historia, la humanidad se ha enfrentado a devastadoras pandemias que han afectado al conjunto de la población, especialmente a los colectivos más vulnerables. En este siglo XXI, la Organización Mundial de la Salud ha emitido en diversas ocasiones alertas epidemiológicas, y también ha declarado la emergencia de salud pública de importancia internacional ante epidemias y pandemias. El nuevo virus causante del síndrome respiratorio agudo grave, identificado como SARS-CoV-2, con un número reproductor básico (R0) inicial (brote de Italia) de 3,1, presenta mayor transmisibilidad que otros coronavirus con afinidad por vías respiratorias bajas, tales como SARS-CoV (R0=0,58) y MERS-CoV (R0=0,69)¹. La movilidad asociada a la globalización, la transmisión del virus a través de aerosoles, los mecanismos de patogénesis del virus, así como la ausencia de inmunidad previa en la población podría explicar la expansión exponencial de SARS-CoV-2 a nivel mundial^{2,3}.

Ante tal situación, la Organización Mundial de la Salud declaró la infección por SARS-CoV-2 como pandemia, los sistemas sanitarios tensionaron sus recursos, humanos y materiales, y los gobiernos de muchos países se vieron obligados a implementar medidas de carácter excepcional para frenar la expansión del virus y romper sus cadenas de transmisión. Durante estos tres años, la pandemia ha presentado una evolución cíclica, determinada por la aparición de numerosas variantes del virus, responsables de un incremento en la transmisibilidad, ingresos hospitalarios y gravedad de la infección. Hasta el 27 de enero de 2023, se han declarado 752.517.552 casos confirmados y 6.804.491 muertes, a nivel mundial. En España, en las mismas fechas se han confirmado 13.722.677 casos y 118.183 muertes⁴.

La infección por SARS-CoV-2 ha afectado a los diversos grupos poblacionales de forma desigual⁵. Entre los grupos que más preocupan por su vulnerabilidad e idiosincrasia se encuentra el de las mujeres gestantes. El embarazo, es un estado en que la mujer puede presentar mayor susceptibilidad a padecer enfermedades infecciosas, así como que éstas puedan agravarse. Literatura publicada lo asocia a cambios inmunológicos, anatómicos y fisiológicos propios del embarazo que incrementan esta susceptibilidad⁶. Hay evidencia que señala que las mujeres embarazadas tienen mayor riesgo de enfermedad grave y mortalidad ante infecciones víricas en comparación con la población general. De igual manera, las infecciones durante el embarazo pueden tener efectos adversos en el feto o recién nacido⁶.

Las infecciones por SARS-CoV y MERS-CoV se han asociado a complicaciones durante el embarazo como neumonía, preeclampsia, fallo renal y multiorgánico y con resultados adversos

en los recién nacidos como prematuridad, distrés respiratorio, ingreso en UCI y muerte⁷. La infección por SARS-CoV-2 generó inicialmente incertidumbre y dudas acerca de su repercusión en la gestación, dado que los primeros estudios apuntaban a una afectación similar que al resto de la población. Posteriores publicaciones sugerían un mayor riesgo de morbimortalidad en las gestantes COVID-19, así como de resultados perinatales adversos⁷.

En paralelo a lo explicado, científicos, entidades públicas y privadas de todo el mundo aunaron esfuerzos en investigar y elaborar vacunas seguras y eficaces contra la COVID-19. En España, la vacunación se inició a finales de 2020. No obstante, la falta de ensayos clínicos generó dudas acerca de la vacunación en gestantes, lo que motivó un retraso en su vacunación. Hacia mediados del 2021, estudios preliminares avalaron la seguridad y efectividad de la vacuna en gestantes. Pese a ello, en esas mismas fechas, coincidiendo con la expansión de la variante Delta y la escasa cobertura vacunal en gestantes, se produjo un aumento en la incidencia de COVID-19 en este colectivo, que incluyó casos graves e ingresos en UCI⁸.

En base a todo lo expuesto, se realiza una revisión bibliográfica con el objetivo de examinar las complicaciones maternas y perinatales derivadas de la COVID-19, analizar los efectos de la vacunación en gestantes y estudiar la influencia de los determinantes sociales.

Material y método

Se realizó una revisión narrativa de ámbito internacional para estudiar las complicaciones maternas y perinatales derivadas de la COVID-19.

La búsqueda bibliográfica se realizó en base a la estrategia PICO (*Patient/Population, Intervention, Comparison, Outcome*) formulándose la pregunta: ¿Las mujeres embarazadas con COVID-19, presentan mayor riesgo de complicaciones o resultados adversos durante el embarazo? Los componentes del modelo PICO y términos para la selección de artículos se encuentran en la Tabla 1.

La búsqueda de artículos se efectuó utilizando lenguaje natural y controlado. Éste último se realizó con los descriptores del *Medical Subject Headings* y los descriptores en ciencias de la salud. Las bases de datos en las que se realizó la búsqueda fueron PubMed, Web of Science, Scopus y la Biblioteca Virtual de Salud. Para enlazar los términos de búsqueda se emplearon los operadores booleanos. La búsqueda se desarrolló entre el 4 y el 7 de noviembre de 2022.

Se seleccionaron artículos en español e inglés publicados entre el 1 de enero de 2021 y el 7 de noviembre de 2022. Los

Tabla 1. Estrategia PICO.

Acrónimo PICO	Lenguaje natural	Lenguaje controlado	
		DeCS	MeSH
P= population	Mujeres embarazadas Embarazo	Mujeres embarazadas Embarazo	Pregnancy
I= intervention	COVID-19	COVID-19	COVID-19
C= comparison		No aplicable	
O= outcome	Complicaciones o resultados adversos maternos y neonatales	Complicaciones del embarazo	Pregnancy outcome

P: population; I: intervention; C: comparison; O: outcome; DeCS: Descriptores en ciencias de la salud; MeSH: Medical Subject Headings. Elaboración propia.

critérios de inclusión aplicados fueron: literatura procedente de estudios analíticos, revisiones sistemáticas y metaanálisis con muestras superiores a 100 gestantes. Se priorizaron publicaciones con muestras procedentes de España y países occidentales, así como artículos con el texto disponible. Se excluyó: literatura publicada en el 2020 dada la celeridad de las primeras publicaciones y los posibles sesgos y limitaciones metodológicas. Asimismo, se excluyeron publicaciones referidas en exclusividad a África y Asia sudoriental debido a que, siendo regiones ampliamente pobladas, notificaron una menor incidencia y mortalidad por COVID-19. Igualmente, se excluyeron artículos que abordasen el tratamiento y manejo de gestantes con COVID-19.

Se utilizó el programa Mendeley Reference Manager (versión 1.19.8), perteneciente al grupo editorial Elsevier, para la gestión bibliográfica.

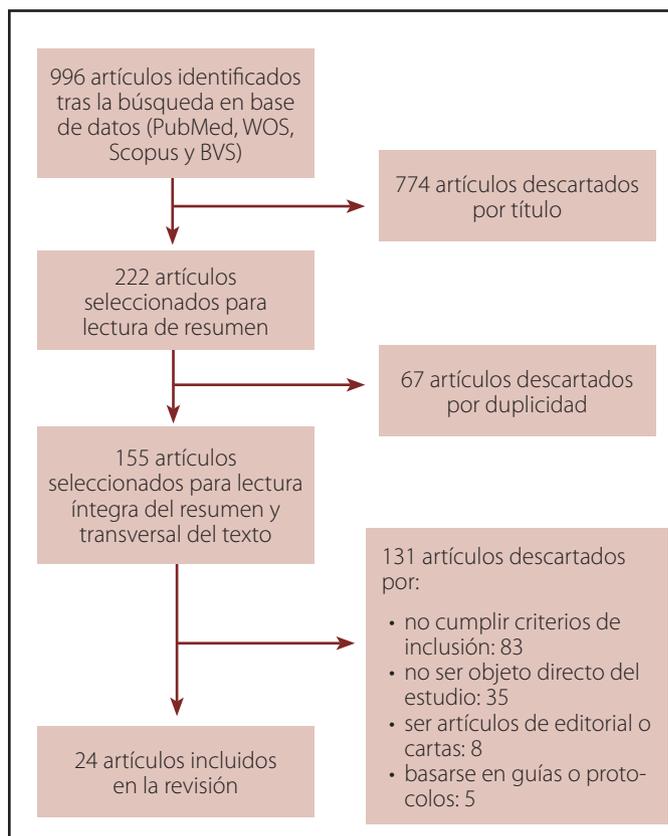
Resultados

La estrategia de búsqueda recuperó 996 artículos. Posteriormente se hizo una primera revisión por título quedando seleccionados, 222 artículos. A partir de aquí, tras una lectura íntegra de los resúmenes y en algunos casos transversal de textos completos se seleccionaron finalmente un total de 24 artículos para su lectura exhaustiva (Figura 1). De éstos, 7 fueron revisiones sistemáticas (6 metaanálisis) (29,2%) y 17 artículos de investigación (70,8%). Las principales características metodológicas de los estudios seleccionados se recogen en la Tabla 2. Los artículos se agruparon en función de los objetivos formulados.

En relación a la morbilidad materna y perinatal

Cuatro estudios evaluaron las complicaciones materno-perinatales comparando periodo pandemia vs prepandemia⁹⁻¹².

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos.



Elaboración propia.

Diez estudios analizaron las complicaciones en el contexto de pandemia. De éstos, seis incluyeron cohortes de gestantes COVID-19 vs cohortes de gestantes no COVID-19^{13,15,16,18-20} y otros cuatro estudiaron exclusivamente gestantes COVID-19^{14,17,21,22}. Así mismo, un estudio revisó las complicaciones entre gestantes de alto y bajo riesgo de embarazo²³, otro analizó según trimestre de embarazo²⁴ y tres investigaron las complicaciones según las diferentes variantes del virus²⁵⁻²⁷.

Tabla 2. Principales aspectos metodológicos de los estudios seleccionados.

Primer autor y año de publicación	Tipo de estudio	País	Tamaño de la muestra	Periodo recogida datos	Principales variables resultado con significación estadística
En relación a la morbilidad maternas y perinatales					
a) Según periodo pandemia vs periodo prepandemia					
Gurol-Urganci I <i>et al.</i> 2022 ⁹	Estudio de cohortes	Reino Unido	948.020 gestantes (n=451.727 en pandemia vs n=496.293 en prepandemia)	Periodo pandemia (marzo 2020 - febrero 2021) vs prepandemia (marzo 2019 - febrero 2020)	En subgrupo de gestantes de origen étnico minoritario: incremento de cesáreas, estancia hospitalaria materna y mortalidad fetal.
Molina Rose L <i>et al.</i> 2022 ¹⁰	Estudio de cohortes	Estados Unidos	1.654.868 gestantes (n=805.324 en pandemia vs n=849.544 en prepandemia)	Periodo pandemia (marzo 2020 - abril 2021) y prepandemia (enero 2019 - febrero 2020)	Incremento de mortalidad materna, cesáreas, hipertensión gestacional/ preeclampsia, hemorragias obstétricas. Reducción de la estancia hospitalaria materna.
Chmielewska B <i>et al.</i> 2021 ¹¹	Revisión sistemática (40 artículos) y metaanálisis (21 artículos)	Reino Unido, Países Bajos, Irlanda, Dinamarca, Turquía, Estados Unidos, Canadá, Botswana, Italia, India, China, Hong Kong, Israel, Japón, Nepal, México y Brasil	367.288 gestantes (n=168.295 en pandemia vs n=198.993 en prepandemia)	Enero 2020 - enero 2021	Incremento de la mortalidad materna, salud mental materna, mortalidad fetal, más acusado en gestantes de PBMI. Reducción de la prematuridad en gestantes de PAI. Aumento de partos inducidos y de trastornos hipertensivos en gestantes de PBMI.
Yang J <i>et al.</i> 2021 ¹²	Revisión sistemática (37 artículos) y metaanálisis (36 artículos)	Europa (40,5%), Norte América (24,4%), Asia (21,6%), América del Sur (5,4%), África (5,4%) y Oceanía (2,7%)	22.706.508 gestantes (n=1.677.858 en pandemia vs n= 21.028.650 en prepandemia)	Periodo pandémico (marzo 2020 - mayo 2021) vs el periodo prepandémico (2 meses-19 años)	Incremento de mortalidad materna. Reducción de la prematuridad.
b) Durante la pandemia					
Cruz Melguizo S <i>et al.</i> 2021 ¹³	Estudio de cohortes	España	2.954 gestantes (1.347 con COVID-19)	Febrero 2020 - noviembre 2020	En gestantes COVID-19 vs gestantes no COVID-19: incremento de cesáreas, ingreso gestante en UCI, preeclampsia, embolismo pulmonar, coagulación intravascular diseminada, rotura prematura de membranas, prematuridad, mortalidad fetal, mortalidad neonatal, ingreso neonatal en UCI.
Carrasco I <i>et al.</i> 2021 ¹⁴	Estudio multicéntrico observacional	España	105 gestantes con COVID-19 y sus 107 recién nacidos	Marzo 2020 - julio 2020	Incremento de cesáreas y prematuridad entre gestantes COVID-19 con neumonía vs COVID-19 sin neumonía. El 16,8% de todos los neonatos ingresaron en UCI.
Regan AK <i>et al.</i> 2022 ¹⁵	Estudio de cohortes	Estados Unidos	78.283 gestantes (2.655 con COVID-19)	Marzo 2020 - enero 2021	En gestantes COVID-19 vs gestantes no COVID-19: incremento de rotura prematura de membranas, prematuridad, cesárea, retraso del crecimiento intrauterino, hemorragia posparto.
Epelboin S <i>et al.</i> 2021 ¹⁶	Estudio de cohortes	Francia	244.645 nacimientos (874 gestantes con COVID-19)	Enero 2020 - junio 2020	En gestantes COVID-19 vs gestantes no COVID-19: incremento de preeclampsia/eclampsia, hipertensión gestacional, infección del líquido amniótico, hidramnios, hemorragia periparto y posparto, prematuridad, cesáreas, ingreso gestante en UCI, mortalidad materna, distrés fetal.

(continúa)

Tabla 2. Principales aspectos metodológicos de los estudios seleccionados (continuación).

Primer autor y año de publicación	Tipo de estudio	País	Tamaño de la muestra	Periodo recogida datos	Principales variables resultado con significación estadística
Cuñarro-López Y <i>et al.</i> 2021 ¹⁷	Estudio de cohortes multicéntrico	España	1.295 gestantes con COVID-19 (primera ola= 846 y segunda ola=449)	Marzo 2020 - noviembre 2020	Gestantes COVID-19 en 1ª ola vs 2ª ola: incremento de cesáreas, prematuridad e ingreso neonatal en UCI. En 2ª, incremento de neumonías. En ambas olas, mayor riesgo de morbilidad perinatal.
Metz TD, <i>et al.</i> 2022 ¹⁸	Estudio de cohortes	Estados Unidos	14.104 gestantes (2.352 con COVID-19)	Marzo 2020 - diciembre 2020	En gestantes COVID-19 vs gestantes no COVID-19: incremento de trastornos hipertensivos, infecciones, ingreso materno en UCI, prematuridad. En gestantes COVID-19 grave vs COVID-19 leve: incremento de trastornos hipertensivos, hemorragias posparto, infecciones, cesáreas, ingreso materno en UCI, prematuridad, ingreso neonatal en UCI.
Villar J, <i>et al.</i> 2021 ¹⁹	Estudio de cohortes multinacional	18 países entre los cinco continentes (39% Europa, 22% Asia, 16,5% América Central y del Sur, 16,5% África y 5% América del Norte)	2.130 gestantes (706 con COVID-19)	Marzo 2020 - octubre 2020	En gestantes COVID-19 vs gestantes no COVID-19: incremento de cesáreas, prematuridad, preeclampsia/eclampsia, infecciones, ingreso en UCI y mortalidad materna. Los fetos/ neonatos de gestantes COVID-19 mayor riesgo de morbimortalidad perinatal.
McClymont E, <i>et al.</i> 2022 ²⁰	Estudio de cohortes	Canadá	763.178 mujeres (n=6.012 gestantes con COVID-19, n=443.184 gestantes sin COVID-19, n=313.982 mujeres con COVID-19 en edad fértil no embarazadas)	Marzo 2020 - octubre 2021	El grupo de gestantes COVID-19, incremento de hospitalización, ingreso materno en UCI, prematuridad.
Allotey J, <i>et al.</i> 2022 ²¹	Revisión sistemática (472 artículos) y metaanálisis (144 artículos)		n=28.952 gestantes y 18.237 fetos/ neonatos: revisión sistemática; y n=14.518 bebés expuestos al virus: metaanálisis	Diciembre 2019 - agosto 2021	Asociación entre comorbilidades y gravedad por COVID-19, ingreso materno en UCI y mortalidad materna.
Sánchez-García J.C, <i>et al.</i> 2022 ²²	Revisión sistemática (22 artículos)		No consta	Diciembre 2019 - marzo 2022	No incluye relación significativa.
c) Según embarazo de alto y bajo riesgo					
D'Antonio F, <i>et al.</i> 2021 ²³	Estudio de cohortes multicéntrico	22 países distribuidos por cuatro continentes (64% Europa, 18% América Central y del Sur, 9% Asia, 5% América del Norte y 5% Oceanía)	887 gestantes con COVID-19: embarazo de alto riesgo (n=208) y embarazo de bajo riesgo (n=679)	Abril 2020 - octubre 2020	Las gestantes COVID-19 con embarazo de alto riesgo: mayor riesgo de prematuridad, cesáreas, ingreso hospitalario e ingreso gestante en UCI, síntomas respiratorios graves, ventilación mecánica. Mayor riesgo de abortos.

(continúa)

Tabla 2. Principales aspectos metodológicos de los estudios seleccionados (continuación).

Primer autor y año de publicación	Tipo de estudio	País	Tamaño de la muestra	Periodo recogida datos	Principales variables resultado con significación estadística
d) Según trimestre de infección por SARS-CoV-2					
Fallach N <i>et al.</i> 2022 ²⁴	Estudio de cohortes	Israel	5.542 gestantes (n=2.753 con COVID-19)	Febrero 2020 - julio 2021	Las gestantes COVID-19 infectadas en el tercer trimestre de embarazo presentaron mayor riesgo de prematuridad.
e) Según variante de virus predominante					
Vousden N <i>et al.</i> 2022 ²⁵	Estudio de cohortes	Reino Unido	4.436 gestantes: virus original (n=1.387), variante Alfa (n=1.613) y Delta (n=1.436)	Virus original (marzo 2020 - noviembre 2020), variante Alfa (diciembre 2020 - mayo 2021) y Delta (mayo 2021 - octubre 2021)	Mayor riesgo de ingreso en UCI y de neumonía con variante Delta. Mayor mortalidad materna y neonatal con virus original.
Birol Ilter P <i>et al.</i> 2022 ²⁶	Estudio de cohortes	Reino Unido y Turquía	1.286 gestantes: pre-Delta (n=870), Delta (n=339) y Ómicron (n=77)	Periodos pre-Delta (abril 2020-junio 2021), Delta (julio 2021-diciembre 2021) y Ómicron (diciembre 2021- febrero 2022)	Mayor riesgo de ventilación mecánica invasiva y no invasiva, oxigenación por membrana extracorpórea, mortalidad materna, prematuridad con variante Delta.
Strid P <i>et al.</i> 2022 ²⁷	Estudio de cohortes	Estados Unidos	2.033.060 mujeres en edad fértil (n=116.958 gestantes y n=1.916.102 no gestantes)	Periodo pre-Delta (enero 2020- 26 junio 2021), periodo Delta (27 junio-diciembre 2021)	Las gestantes COVID-19: mayor riesgo de ventilación mecánica invasiva, oxigenación por membrana extracorpórea, ingreso materno en UCI, mortalidad materna con variante Delta.
En relación al impacto de la vacunación contra la COVID-19					
Magnus MC <i>et al.</i> 2022 ²⁸	Estudio de cohorte	Suecia y Noruega	157.521 gestantes con parto único (103.409 de Suecia y 54.112 de Noruega)	Enero 2021 - enero 2022	No incremento de adversidades, ni diferencias entre grupos.
Prasad S <i>et al.</i> 2022 ²⁹	Revisión sistemática (23 artículos) y metaanálisis (18 artículos)	6 países (Reino Unido, Noruega, Estados Unidos, Canadá, Israel y Qatar)	18.828 gestantes vacunadas contra la COVID-19 vs grupo control con la misma muestra de gestantes no vacunadas	Diciembre 2020 - septiembre 2021	Se halló, efectividad de la vacuna tras la 2ª dosis. Reducción de la probabilidad de mortalidad fetal asociada a la vacunación.
Hagrass Al <i>et al.</i> 2022 ³⁰	Revisión sistemática (13 artículos) y metaanálisis (9 artículos)	Reino Unido, Estados Unidos, Brasil, Jerusalén y Qatar	56.428 gestantes	Diciembre 2020 - septiembre 2021	Reducción de las cesáreas en gestantes vacunadas, efectividad de la vacuna tras la 2ª dosis.
En relación a la influencia de los determinantes sociales					
Llorca J <i>et al.</i> 2021 ³¹	Estudio de cohortes	España	988 gestantes	Marzo 2020 - mayo 2020	Mayor riesgo de COVID-19 asociado a viviendas de <23m ² por persona y ≥ 4 personas conviviendo.
Gajbhiye RK <i>et al.</i> 2021 ³²	Revisión sistemática y metaanálisis (225 artículos)	24% de Estados Unidos, 11% de India, 9% Brasil, 9% Colombia, 7% China, 7% España, 7% Irán, 6% Francia y 5% Reino Unido	10.582 gestantes con COVID-19 (5.080 gestantes procedentes de PAI vs 5.502 gestantes procedentes de PBMI)	Marzo 2020 - diciembre 2020	Las gestantes COVID-19 de PBMI: mayor probabilidad de abortos, mortalidad fetal, mortalidad materna. Sus recién nacidos mayor probabilidad de muerte neonatal, neumonía y mayor riesgo de padecer COVID-19.

Fuente: elaboración propia; PAI: países de altos ingresos; PBMI: países de bajos/medios ingresos.

Según periodo pandemia vs periodo prepandemia

Guroi-Urganci I, *et al.*⁹ tan solo observaron, en periodo pandémico, un incremento significativo de la mortalidad fetal en gestantes de origen étnico minoritario. Así mismo, este mismo grupo objetivó mayor incremento de cesáreas. La estancia hospitalaria materna se redujo excepto para etnias minoritarias.

Molina Rose L, *et al.*¹⁰ destacaron que durante la pandemia aumentó significativamente la mortalidad materna, las cesáreas, la hipertensión gestacional/preeclampsia y las hemorragias obstétricas, mientras que la estancia hospitalaria materna se redujo.

Chmielewska B, *et al.*¹¹ evaluaron las complicaciones materno-perinatales entre países de bajos/medios ingresos (PBMI) y países de altos ingresos (PAI). Durante la pandemia se incrementó significativamente la mortalidad fetal y empeoró la salud mental materna, especialmente en PBMI, que además asociaron mayor mortalidad materna. La prematuridad disminuyó ligeramente en PAI, mientras que en PBMI, aumentaron partos inducidos y trastornos hipertensivos.

Yang J, *et al.*¹² objetivaron que, durante la pandemia, se redujo la prematuridad únicamente en estudios locales y tan solo uno de los estudios demostró incremento en la mortalidad materna.

Durante la pandemia

En relación a las características maternas, la totalidad de estudios que compararon gestantes con vs sin COVID-19, la cohorte de gestantes COVID-19 presentó más patología preexistente^{13,15,16,18-20}, mayor IMC^{13,16,18-20}, y mayor proporción de etnias minoritarias^{13,15,18,20}. Por otro lado, 4 de los estudios hallaron COVID-19 asintomático entre un 17,1%-51,1% de las gestantes^{13,18-20}.

Cruz Melguizo S, *et al.*¹³ observaron que el grupo de gestantes COVID-19 presentó mayor proporción de cesáreas, rotura prematura de membranas, prematuridad, ingresos en UCI, preeclampsia, embolismo pulmonar, coagulación intravascular diseminada en relación a las gestantes no COVID-19. Asimismo, presentaron mayor proporción de muerte fetal y de neonatos ingresados en UCI.

Carrasco I, *et al.*¹⁴ detectaron que las gestantes COVID-19 con neumonía asociaron un riesgo cuatro veces mayor de cesáreas y seis veces mayor de prematuridad que las gestantes COVID-19 sin neumonía. El 16,8% (OR 17,6 [IC95% 5,36-65,4]) de los neonatos ingresaron en la UCI.

Regan AK, *et al.*¹⁵ hallaron un incremento casi dos veces superior de riesgo de rotura prematura de membranas, prematuridad, parto inducido, cesáreas, retraso del crecimiento intrauterino y hemorragia posparto en el grupo de gestantes COVID-19 vs gestantes no COVID-19.

Epelboin S, *et al.*¹⁶ evidenciaron que las gestantes COVID-19 presentaron más probabilidad de preeclampsia/eclampsia, hipertensión gestacional, infección del líquido amniótico, hidramnios, hemorragia periparto y posparto, prematuridad, cesáreas, así como mayor probabilidad de ingreso en UCI, mortalidad materna y sus hijos mayor riesgo de distrés fetal.

Cuñarro-López Y, *et al.*¹⁷ detectaron un incremento de cesáreas, prematuridad e ingresos del neonato en UCI en la primera ola respecto la segunda, mientras que en la segunda se observaron más neumonías en gestantes. Los hijos de las gestantes que requirieron ingreso en UCI, tanto en primera como en segunda ola, asociaron mayor riesgo de morbilidad perinatal (prematuridad e ingreso neonatal en UCI).

Metz TD, *et al.*¹⁸ demostraron significativamente un mayor riesgo de trastornos hipertensivos, infecciones, ingreso en UCI y prematuridad en el grupo de gestantes COVID-19, en un primer análisis. También detectaron mayor proporción de abortos, muertes fetales y neonatales sin alcanzar significación. Por otro lado, en un segundo análisis, las gestantes COVID-19 grave asociaron un mayor riesgo de trastornos hipertensivos, hemorragia posparto, infección, cesáreas e ingreso en UCI frente a las gestantes COVID-19 leve. Igualmente, las gestantes COVID-19 grave presentaron más riesgo de prematuridad e ingreso neonatal en UCI así como mayor proporción de mortalidad fetal y neonatal.

Villar J, *et al.*¹⁹ en un estudio multinacional hallaron un mayor riesgo de cesáreas, prematuridad, preeclampsia/eclampsia, infecciones bacterianas, ingreso en UCI y mortalidad materna en gestantes COVID-19 vs gestantes no COVID-19. Los fetos/neonatos del grupo COVID-19 presentaron dos veces más riesgo de padecer morbimortalidad perinatal. Asimismo, detectaron que la presencia de comorbilidades previas o un índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 Kg/m² asociaba una mayor morbimortalidad materna.

McClymont E, *et al.*²⁰ compararon gestantes con COVID-19 con dos grupos; uno de mujeres con COVID-19 en edad fértil no embarazadas y otro de gestantes sin COVID-19. El grupo de gestantes COVID-19 presentó significativamente mayor riesgo de hospitalización, ingreso en UCI y prematuridad.

Allotey J, *et al.*²¹ evaluaron la positividad y vía de transmisión fetal y neonatal. Encontraron muestras positivas a SARS-CoV-2 en líquido amniótico, placenta, cordón umbilical, fluido vaginal, leche materna y heces neonatales. Se confirmó la transmisión transplacentaria, intraparto, posnatal temprana y tardía. Se halló asociación entre presencia de comorbilidades maternas y gravedad por COVID-19, ingreso de la gestante en UCI y mortalidad materna. La gravedad por COVID-19 se asoció con mayor positividad neonatal.

Sánchez-García J.C *et al.*²², como complicaciones más frecuentes en gestantes COVID-19, hallaron neumonía, preeclampsia/eclampsia, rotura prematura de membranas, retraso del crecimiento intrauterino y cesáreas. Asimismo, encontraron proteínas de SARS-CoV-2 en la placenta, junto a depósitos de fibrina e infiltrados inflamatorios. También, reportaron casos de muerte fetal y neonatal.

Según embarazo de alto y bajo riesgo

D'Antonio F, *et al.*²³ evaluaron gestantes COVID-19 según embarazo de alto y bajo riesgo y concluyeron que las gestantes con embarazo de alto riesgo presentaron mayor riesgo de adversidades maternas y fetales que las gestantes COVID-19 con embarazo de bajo riesgo.

Según trimestre de infección por SARS-CoV-2

Fallach N, *et al.*²⁴ hallaron que las gestantes COVID-19 en el tercer trimestre asociaron un riesgo seis veces mayor de prematuridad con respecto a las gestantes no COVID-19.

Según variante de virus predominante

Dos de los estudios analizados^{25,26} compararon morbilidad materna y perinatal bajo predominio de variante Delta vs virus original y variante Alfa. Asimismo, otro estudio²⁷, comparó el periodo de variante Delta vs pre-Delta en una cohorte de gestantes con otra de no gestantes, todas con COVID-19. Todos ellos hallaron incrementos significativos de ingreso en UCI y requerimiento de ventilación mecánica, mayor mortalidad materna y prematuridad bajo predominio de la variante Delta vs pre-Delta. Además, un estudio²⁵ también objetivó mayor mortalidad neonatal y materna asociada al virus original.

En relación al impacto de la vacunación contra la COVID-19

Tres publicaciones²⁸⁻³⁰ analizaron los efectos de la vacunación en gestantes sin hallar incremento de adversidades maternas ni perinatales tras la vacunación.

Prasad S *et al.*²⁹ Obtuvieron una reducción del 15% en la probabilidad de muerte fetal y una reducción en la tasa de hipoxia cerebral neonatal. La efectividad de la vacuna RNA a los 7 días tras la segunda dosis fue del 89,5%. Por su parte, Hagrass Al *et al.*³⁰ hallaron una efectividad del 67,7% tras segunda dosis. Asimismo, las gestantes vacunadas asociaron reducción de cesáreas vs las gestantes no vacunadas.

En relación a la influencia de los determinantes sociales

Los artículos analizados en los objetivos previos, ya reportaron asociación entre gravedad por COVID-19 y determinantes sociales^{9-11,13,15,18,20}.

Llorca J. *et al.*³¹ analizaron factores socioeconómicos y COVID-19 en gestantes con y sin COVID-19. Las gestantes que convivían con ≥ 4 personas y en viviendas con < 23 m² por persona presentaron mayor riesgo de COVID-19.

Gajbhiye RK. *et al.*³² en una revisión sistemática y metaanálisis, compararon los resultados materno-perinatales en gestantes con COVID-19 según nivel de ingresos del país (PAI vs PBMI). Como comorbilidades preexistentes, las gestantes de PAI vs PBMI asociaban mayor probabilidad de diabetes gestacional, hipertensión gestacional/preeclampsia y asma, mientras que las gestantes de países PBMI presentaban más probabilidad de hipotiroidismo, anemia y coinfecciones. Las gestantes con COVID-19 de PBMI presentaron una probabilidad seis veces mayor de aborto, dos veces mayor de muerte fetal y casi ocho veces mayor de muerte materna. Del mismo modo, los neonatos de PBMI presentaron una probabilidad cuatro veces mayor de muerte neonatal, siete veces mayor de neumonía y dos veces mayor de padecer COVID-19.

Discusión

Esta revisión narrativa objetiva un incremento de la morbilidad y mortalidad materna y perinatal asociada a la COVID-19 comparando el periodo pandémico versus prepandémico. Asimismo, detecta mayor riesgo de adversidades maternas y perinatales en los embarazos de alto riesgo, en el tercer trimestre de embarazo y durante el predominio de variante Delta. En relación a la vacuna, ésta muestra una efectividad entre 67,7% - 89,5% sin asociar adversidades maternas ni perinatales. Determinados contextos sociales y grupos étnicos presentan mayor riesgo de morbilidad materna y perinatal.

Hallazgos en relación a la morbilidad materna y perinatal

Los resultados de la revisión bibliográfica evidencian que las gestantes con COVID-19 muestran un mayor riesgo de morbilidad materna y perinatal, especialmente si presentan enfermedades preexistentes, en comparación con el resto de gestantes y mujeres en edad fértil con o sin COVID-19^{13,15,16,18-20,24}. Asimismo, también evidencian agravamiento según determinantes sociales^{13,15,18,20,31,32}.

Durante la pandemia, y en comparación con años anteriores, las gestantes presentan una reducción en la estancia hospitalaria, que se explica por altas posparto precoces para minimizar la exposición hospitalaria al virus⁹⁻¹⁰. Igualmente, se objetiva una leve reducción en la prematuridad, atribuible a varios factores, tales como cambios de conducta y estilos de vida derivados de las medidas restrictivas, la reducción en tratamientos de fertilidad y la exclusión en los estudios de partos múltiples, que, aunque minoritarios, representan el 50% de la prematuridad⁹⁻¹⁰. No obstante, no se observa reducción de ésta en PBMI, dadas las desigualdades sociales, tanto preexistentes como agravadas por la pandemia¹⁰⁻¹². Por otro lado, las cesáreas aumentan respecto a años anteriores. Ello se explica por un incremento de partos intervencionistas debido a la incertidumbre y al estrés de los propios profesionales, así como también por un incremento de hipertensión gestacional/preeclampsia, hemorragias posparto y empeoramiento de la salud mental de la gestante, que a su vez puede explicarse por un retraso en la detección precoz de complicaciones, bien por priorización de visitas telemáticas o bien por reticencias de la propia gestante para acudir a las visitas presenciales por miedo a la infección⁹⁻¹¹. Estos mismos factores también explicarían el incremento de mortalidad materna hallada por Molina Rose, *et al.*¹⁰. No obstante, el resto de estudios sólo encuentra dicha asociación en gestantes de origen étnico minoritario y de PBMI, posiblemente en relación con desigualdades preexistentes y sistemas de salud precarios^{11,12}. Por otro lado, se halla aumento de muerte fetal en gestantes de origen étnico minoritario, así como procedentes de PBMI que se explicaría por los mismos factores⁹⁻¹².

La totalidad de los seis estudios que comparan gestantes con y sin COVID-19 hallan mayor riesgo de prematuridad en el grupo COVID-19^{13,15,16,18-20}, atribuible a patología materna y/o compromiso materno-perinatal^{13,15,17,22,33}. Este hecho está relacionado con el incremento de cesáreas en las gestantes COVID-19 detectado en cinco de los estudios^{13,15,16,18,19}, y se justifica por las mismas causas, así como por decisión de la propia gestante^{9,33}. Cinco de los seis artículos, junto al de Allotey J, *et al.*, hallan en las gestantes COVID-19 mayor riesgo de ingreso en UCI que se incrementa en presencia de sintomatología grave, neumonía, y patologías maternas preexistentes^{13,15,16,18-21}. Otros estudios reportan los mismos hallazgos y lo explican por el efecto añadido de estas comorbilidades sobre la cascada inflamatoria y el daño tisular causado por el virus³³⁻³⁵. En esta misma línea, estudios previos a la pandemia ya recogen la robusta asociación entre obesidad y complicaciones durante el embarazo³⁶.

En relación a los trastornos hipertensivos se halla discordancia entre estudios. Hay autores que asocian un incremento de éstos en

gestantes COVID-19^{13,16,18,19} que se justifica por un efecto sinérgico entre el cuadro inflamatorio y las alteraciones bioquímicas y hematológicas que ambas condiciones presentan^{1,13,34}. Mientras otros autores no hallan diferencias^{15,20}, un cuarto autor sugiere un síndrome similar a la preeclampsia asociado a COVID-19 que se resuelve espontáneamente³⁴. Dos autores observan asociación entre gestantes COVID-19 y rotura prematura de membranas, bien por la activación de la cascada inflamatoria o por isquemia y mala perfusión placentaria^{13,15}. Asimismo, hay estudios que asocian esta última causa a retraso en el crecimiento intrauterino que se explica por depósitos de fibrina e infiltrados inflamatorios en la placenta causantes de una deficiente perfusión vascular^{1,15,22}. En relación a complicaciones de la coagulación, tres autores demuestran asociación en el grupo de gestantes COVID-19 con hemorragias peri y posparto^{15,16,18}, mientras que un cuarto autor encuentra asociación con fenómenos trombóticos y recomienda el tratamiento profiláctico anticoagulante en gestantes COVID-19¹³. Existe literatura que, con un nivel de evidencia 2+, asocia gestantes con COVID-19 grave y presencia de tromboembolismo venoso³³. Hay estudios que asocian mayor mortalidad materna en el grupo de gestantes COVID-19, especialmente si son de minorías étnicas o PBMI y lo atribuyen a las complicaciones ya comentadas^{18,19,21}, mientras que otros estudios no hallan diferencias^{13,15,20}.

Según trimestre de infección, no se hallan diferencias en la morbimortalidad perinatal entre gestantes COVID-19 y no COVID-19, salvo un incremento de prematuridad en el grupo COVID-19 en el tercer trimestre²⁴. Este último hallazgo es corroborado por otros autores que lo atribuyen a la presencia en la muestra de un mayor número de gestantes en dicho trimestre^{14,15,18,19}. Por otro lado, el estudio de D'Antonio F, *et al.*, que compara gestantes COVID-19 con embarazo de alto y bajo riesgo, halla incremento de morbilidad materna y morbimortalidad perinatal en el grupo de alto riesgo²³. Un estudio reciente, refuerza la relación entre gravedad de COVID-19 y embarazo de alto riesgo con un odds ratio de 1,69³⁷.

Hay estudios que relacionan gravedad de la COVID-19 y edad^{16,18,37}. Mientras unos relacionan gravedad con mayor edad de la gestante, por mayor IMC y patologías preexistentes, otros reportan mayor gravedad en gestantes jóvenes atribuyéndolo a un retraso en su seguimiento médico debido a falta de percepción de peligro³⁷.

Se encuentra mayor riesgo de aborto espontáneo en el grupo de gestantes COVID-19, atribuible a lesión tisular e insuficiencia placentaria causada por el virus^{18,21,22,33,38}. En este sentido, hay evidencia de cambios histológicos y afectación vascular en la placenta, que comportan mala perfusión, corioamnionitis

y muerte fetal o retraso en el crecimiento intrauterino^{33,39}. Un autor desvincula éstas alteraciones placentarias de la gravedad de COVID-19 materna³⁹. En contraposición, otros autores si bien no hallan diferencias significativas, si objetivan mayor amenaza de aborto^{13,18}. En relación a la mortalidad perinatal existe controversia. Mientras que unos autores no hallan diferencias entre gestantes COVID-19 y no COVID-19¹⁵, otros demuestran mayor riesgo de muerte fetal en el grupo COVID-19, basándose en las lesiones placentarias^{13,18,19,33}. Los neonatos de gestantes COVID-19 presentan mayor riesgo de ingreso en UCI siendo las causas más frecuentes la prematuridad y el distrés respiratorio^{16,19,21,33,34}.

En relación a las diferentes variantes del virus, diversos autores atribuyen el incremento de morbilidad materna y perinatal asociado a Delta con una mayor transmisibilidad de esta variante en comparación con las previas, a una carga viral mayor, a una mayor afinidad por el tejido pulmonar y a la menor cobertura vacunal en gestantes en ese momento^{26,27,38}.

Hallazgos en relación al impacto de la vacunación contra la COVID-19

La literatura revisada sobre la vacuna contra la COVID-19 en gestantes demuestra una efectividad a la semana tras la segunda dosis entre 67,7% y 89,5%^{29,30}. Los estudios muestran que la vacuna no aumenta el riesgo de complicaciones maternas y perinatales²⁸⁻³⁰. La vacunación asocia una reducción de mortalidad fetal y de cesáreas que puede explicarse por la reducción de la morbilidad materna, así como por una transferencia de anticuerpos al feto^{28-30,33}. Estos resultados son corroborados por el estudio australiano de Hui Lisa *et al.*, donde compara 9.682 gestantes vacunadas vs 2.607 gestantes no vacunadas, hallando asociación entre vacunación y reducción de mortalidad fetal, prematuridad, e ingreso neonatal en UCI. También encuentra asociación entre cobertura vacunal y determinantes sociales observando mayor tasa de vacunación en gestantes con mayor nivel socioeconómico, mejor informadas y con antecedentes de vacunación contra la gripe y tosferina en gestaciones previas⁴⁰.

Hallazgos en relación a la influencia de los determinantes sociales

Si se analizan los determinantes sociales, se muestra un patrón diferente de comorbilidades entre gestantes con COVID-19 según PAI o PBMI. Ambos grupos presentan ciertas comorbilidades preexistentes, que se explicaría por influencia de estilos de vida, contextos socioeconómicos, culturales y ambientales³². Asimismo, las gestantes de PBMI muestran mayor probabilidad de abortos, mortalidad materna y perinatal en comparación con las

gestantes de PAI. Estos resultados van en la línea de otros estudios que hallan que las gestantes de PBMI, así como de grupos étnicos minoritarios presentan mayor incidencia de COVID-19 grave y mayor morbilidad materna y perinatal^{10-13,15,20,35}. Estas diferencias podrían deberse a factores multicausales amplificadores de los efectos de la COVID-19 como, limitaciones de acceso a servicios de salud, infraestructuras deficitarias, desventajas socioeconómicas, estrés añadido, convivencia en espacios reducidos, con ventilación deficiente y hacinamiento, así como déficit de vitamina D en determinados grupos étnicos^{11,31,35,37,40,41}. De igual modo, hay autores que asocian los determinantes sociales con alteraciones del estado inflamatorio y del sistema inmunológico³⁵.

Limitaciones

Entre las limitaciones del estudio, el proceso de selección resultó dificultoso. Por otro lado, la heterogeneidad en los datos de los metaanálisis y estudios multicéntricos sugiere interpretar los resultados con cautela. Asimismo, numerosos estudios, evalúan a las gestantes COVID-19 que requirieron ingreso hospitalario o fueron diagnosticadas en el momento del parto, lo que podría sobrestimar estos datos, al excluir a gestantes asintomáticas o con clínica leve. Cabe añadir, que no todos los estudios reportan seguimiento de las gestantes tras el parto, por lo que se desconocen posibles complicaciones tras éste. Finalmente, no se sabe la relación causa-efecto del ingreso en UCI de las gestantes con COVID-19, es decir, si el desencadenante del ingreso fue la COVID-19 o la patología preexistente.

Conclusiones

La presente revisión evidencia un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales en gestantes con COVID-19 respecto al resto de gestantes, que se incrementa notablemente si asocian sintomatología y comorbilidades.

Recomendaciones

El presente estudio recoge implicaciones generales en salud pública. Por un lado, se sugieren estrategias preventivas que incluyan la promoción y concienciación de la gestante para su vacunación contra la COVID-19 y así proteger la salud materna y perinatal. Del mismo modo, se aconseja fomentar y reforzar las medidas de higiene respiratoria, especialmente el uso de la mascarilla como instrumento aliado de protección en situaciones concretas, frente a nuevas variantes del SARS-CoV-2 así como de picos epidémicos por otros virus respiratorios. Asimismo, se podrían plantear intervenciones de educación y sensibilización,

no sólo a gestantes, sino a mujeres en etapa preconcepcional sobre los riesgos asociados de la obesidad, hipertensión y diabetes, entre otras patologías, en la salud materna y perinatal con el fin de modificar estilos de vida para afrontar un embarazo en las mejores condiciones posibles.

Contribución de autoría

María José Vidal y José Carlos López han contribuido en la conceptualización, metodología y borrador del trabajo. María José Vidal, José Carlos López, Azucena González y Elena Sutil han contribuido en el diseño del trabajo. Todos los autores han participado en la redacción, revisión crítica del trabajo y aprobación final.

Bibliografía

- Abdelrahman Z, Li M, Wang X. Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A Respiratory Viruses. *Front Immunol* [Internet]. 2020 Sep 11 [Acceso: 11 de octubre de 2022];11:2309. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.552909>
- Gautam S, Trivedi U. Global implications of bio-aerosol in pandemic. *Environ Dev Sustain* [Internet]. 2020 Abril 4 [Acceso 9 de enero de 2024];22(5):3861–3865. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10668-020-00704-2>
- Sindhujá T, Kumari R, Kumar A. Epidemiology, transmission and pathogenesis of SARS-CoV-2. Computational Approaches for Novel Therapeutic and Diagnostic Designing to Mitigate SARS-CoV-2 Infection [Internet]. 2022 Julio 15 [Acceso 9 de enero de 2024]:23–42. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91172-6.00015-7>
- World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [Acceso: 30 de enero de 2023]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
- Green H, Fernandez R, MacPhail C. The social determinants of health and health outcomes among adults during the COVID-19 pandemic: A systematic review. *Public Health Nurs* [Internet]. 2021 Nov 1 [Acceso: 14 de enero de 2023];38(6):942–52. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/phn.12959>
- Alberca RW, Pereira NZ, Oliveira LMDS, Gozzi-Silva SC, Sato MN. Pregnancy, Viral Infection, and COVID-19. *Front Immunol* [Internet]. 2020 Jul 7 [Acceso: 11 de octubre de 2022];11:1672. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01672>
- Schwartz DA, Graham AL. Potential Maternal and Infant Outcomes from Coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses* [Internet]. 2020 Feb 10 [Acceso: 11 de octubre de 2022];12(2):194. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/v12020194>
- Trilla Garcia A. Embarazo y vacunación COVID-19. *Clin Invest Ginecol Obstet* [Internet]. 2022 Ene 1 [Acceso: 11 de octubre de 2022];49(1):100718. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gine.2021.100718>
- Gurol-Urganci I, Waite L, Webster K, Jardine J, Carroll F, Dunn G, et al. Obstetric interventions and pregnancy outcomes during the COVID-19 pandemic in England: A nationwide cohort study. *PLoS Med* [Internet]. 2022 Jan 10 [Acceso: 6 de noviembre de 2022];19(1):1–15. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003884>
- Molina RL, Tsai TC, Dai D, Soto M, Rosenthal N, Orav EJ, et al. Comparison of Pregnancy and Birth Outcomes Before vs During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2022 Aug 1 [Acceso: 6 de noviembre de 2022];5(8):E2226531. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.26531>
- Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, van der Meulen J, Gurol-Urganci I, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2021 Jun [Acceso: 6 de noviembre de 2022];9(6):e759–72. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(21\)00079-6](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(21)00079-6)
- Yang J, D'Souza R, Kharrat A, Fell DB, Snelgrove JW, Murphy KE, et al. COVID-19 pandemic and population-level pregnancy and neonatal outcomes: a living systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2021 Oct [Acceso: 7 de noviembre de 2022];100(10):1756–70. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/aogs.14206>
- Cruz Melguizo S, de la Cruz Conty ML, Carmona Payán P, Abascal-Saiz A, Pintando Recarte P, González Rodríguez L, et al. Pregnancy outcomes and SARS-CoV-2 infection: The Spanish obstetric emergency group study. *Viruses* [Internet]. 2021 May 7 [Acceso: 6 de noviembre de 2022];13(5):3–13. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/v13050853>
- Carrasco I, Muñoz-Chapuli M, Vigil-Vázquez S, Aguilera-Alonso D, Hernández C, Sánchez-Sánchez C, et al. SARS-COV-2 infection in pregnant women and newborns in a Spanish cohort (GESNEO-COVID) during the first wave. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2021 Apr 26 [Acceso: 7 de noviembre de 2022];21(1):1–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03784-8>
- Regan AK, Arah OA, Fell DB, Sullivan SG. SARS-CoV-2 Infection during Pregnancy and Associated Perinatal Health Outcomes: A National US Cohort Study. *J Infect Dis* [Internet]. 2022 Mar 2 [Acceso: 7 de noviembre de 2022];225(5):759–67. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab626>
- Epelboin S, Labrosse J, de Mouzon J, Fauque P, Gervoise-Boyer MJ, Levy R, et al. Obstetrical outcomes and maternal morbidities associated with COVID-19 in pregnant women in France: A national retrospective cohort study. *PLoS Med* [Internet]. 2021 Nov 30 [Acceso: 7 de noviembre de 2022];18(11):1–15. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003857>
- Cuñarro-López Y, Pintado-Recarte P, Hernández-Martín C, Paya-Martínez P, López-Pérez R, Cueto-Hernández I, et al. Comparing infection profiles of expectant mothers with covid-19 and impacts on maternal and perinatal outcomes between the first two waves of the pandemic. *J Pers Med* [Internet]. 2021 Jun 25 [Acceso: 7 de noviembre de 2022];11(7). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jpm11070599>
- Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval GJ, Grobman WA, Saade GR, et al. Association of SARS-CoV-2 infection with serious maternal morbidity and mortality from obstetric complications. *JAMA* [Internet]. 2022 Feb 22 [Acceso: 7 de noviembre de 2022];327(8):748–59. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.1190>

19. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, *et al.* Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2021 Aug 1 [Acceso: 7 de noviembre de 2022];175(8):817–26. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.1050>
20. McClymont E, Albert AY, Alton GD, Boucoiran I, Castillo E, Fell DB, *et al.* Association of SARS-CoV-2 Infection during Pregnancy with Maternal and Perinatal Outcomes. *JAMA* [Internet]. 2022 May 24 [Acceso: 7 de noviembre de 2022];327(20):1983–91. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5906>
21. Allotey J, Chatterjee S, Kew T, Gaetano A, Stallings E, Fernández-García S, *et al.* SARS-CoV-2 positivity in offspring and timing of mother-to-child transmission: Living systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2022 Mar 16 [Acceso: 7 de noviembre de 2022];1–11. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067696>
22. Sánchez-García JC, Carrascosa Moreno NP, Tovar-Gálvez MI, Cortés-Martín J, Liñán-González A, Alvarado Olmedo L, *et al.* COVID-19 in Pregnant Women, Maternal—Fetal Involvement, and Vertical Mother-to-Child Transmission: A Systematic Review. *Biomedicines* [Internet]. 2022 Oct 13 [Acceso: 7 de noviembre de 2022];10(10):1–14. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102554>
23. D'Antonio F, Sen C, Mascio DD, Galindo A, Villalain C, Herraiz I, *et al.* Maternal and perinatal outcomes in high compared to low risk pregnancies complicated by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection (phase 2): the World Association of Perinatal Medicine working group on coronavirus disease 2019. *Am J Obstet Gynecol Mfm* [Internet]. 2021 Jul 1 [Acceso: 7 de noviembre de 2022];3(4):100329. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100329>
24. Fallach N, Segal Y, Agassy J, Perez G, Peretz A, Chodick G, *et al.* Pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 infection by trimester: A large, populationbased cohort study. *PLoS One* [Internet]. 2022 Jul 20 [Acceso: 7 de noviembre de 2022];17(7):4–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0270893>
25. Vousden N, Ramakrishnan R, Bunch K, Morris E, Simpson NAB, Gale C, *et al.* Severity of maternal infection and perinatal outcomes during periods of SARS-CoV-2 wildtype, alpha, and delta variant dominance in the UK: prospective cohort study. *BMJ Med* [Internet]. 2022 Mar 2 [Acceso: 7 de noviembre de 2022];1(1):e000053. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjmed-2021-000053>
26. Birol Ilter P, Prasad S, Mutlu MA, Tekin AB, O'Brien P, von Dadelszen P, *et al.* Maternal and perinatal outcomes of SARS-CoV-2 infection in unvaccinated pregnancies during Delta and Omicron waves. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2022 Jul [Acceso: 7 de noviembre de 2022];60(1):96–102. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/uog.24916>
27. Strid P, Zapata LB, Tong VT, Zambrano LD, Woodworth KR, Riser AP, *et al.* Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Severity Among Women of Reproductive Age With Symptomatic Laboratory-Confirmed Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection by Pregnancy Status—United States, 1 January 2020–25 December 2021. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2022 Oct 3 [Acceso: 7 de noviembre de 2022];75(Suppl 2):S317–S325. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciac479>
28. Magnus MC, Örtqvist AK, Dahlgvist E, Ljung R, Skår F, Oakley L, *et al.* Association of SARS-CoV-2 Vaccination during Pregnancy with Pregnancy Outcomes. *JAMA* [Internet]. 2022 Apr 19 [Acceso: 7 de noviembre de 2022];327(15):1469–77. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.3271>
29. Prasad S, Kalafat E, Blakeway H, Townsend R, O'Brien P, Morris E, *et al.* Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and perinatal outcomes of COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nat Commun* [Internet]. 2022 [Acceso: 7 de noviembre de 2022];13(1):1–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30052-w>
30. Hagrass AI, Almadhoon HW, Al-kafarna M, Almaghary BK, Nourelden AZ, Fathallah AH, *et al.* Maternal and neonatal safety outcomes after SAR-CoV-2 vaccination during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2022 Jul 21 [Acceso: 7 de noviembre de 2022];22(1):1–19. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04884-9>
31. Llorca J, Lechosa-Muñoz C, Lasarte-Oria L, Cuesta-González R, López-Hoyos M, Gortázar P, *et al.* Influence of socioeconomic status on sars-cov-2 infection in spanish pregnant women. The moacc-19 cohort. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 May 12 [Acceso: 7 de noviembre de 2022];18(10):1–10. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph18105133>
32. Gajbhiye RK, Sawant MS, Kuppusamy P, Surve S, Pasi A, Prusty RK, *et al.* Differential impact of COVID-19 in pregnant women from high-income countries and low- to middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2021 Oct [Acceso: 7 de noviembre de 2022];155(1):48–56. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13793>
33. Coronavirus (COVID-19) Infection in pregnancy [Internet]. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2022 [Actualizada: 15 de diciembre de 2022; Acceso: 22 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.rcog.org.uk/media/ftzilsfj/2022-12-15-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v16.pdf>
34. Smith ER, Oakley E, Grandner GW, Ferguson K, Farooq F, Afshar Y, *et al.* Adverse maternal, fetal, and newborn outcomes among pregnant women with SARS-CoV-2 infection: an individual participant data meta-analysis. *BMJ Glob Health* [Internet]. 2023 Jan 1 [Acceso: 24 de enero de 2023];8(1):e009495. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2022-009495>
35. Baumer Y, Farmer N, Premeaux TA, Wallen GR, Powell-Wiley TM. Health Disparities in COVID-19: Addressing the Role of Social Determinants of Health in Immune System Dysfunction to Turn the Tide. *Front Public Health* [Internet]. 2020 Oct 8 [Acceso: 24 de enero de 2023];8:589. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.559312>
36. Melchor I, Burgos J, Del Campo A, Aiartzagüena A, Gutiérrez J, Melchor JC. Effect of maternal obesity on pregnancy outcomes in women delivering singleton babies: A historical cohort study. *J Perinat Med* [Internet]. 2019 Aug 1 [Acceso: 24 de enero de 2023];47(6):625–30. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0103>
37. Mack JA, Voss EA, Rusu R, Hernandez MC, Hernandez-Diaz S, Wyszynski DF, *et al.* Social determinants of health associated with COVID-19 severity during pregnancy: a multinational cohort study (in the International Registry of Coronavirus Exposure in Pregnancy). *BMC Public Health* [Internet]. 2022 Dec 1 [Acceso: 24 de enero de 2023];22(1):1–12. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-14532-8>

38. Samara A, Khalil A, O'Brien P, Herlenius E. The effect of the delta SARS-CoV-2 variant on maternal infection and pregnancy. *iScience* [Internet]. 2022 May 20 [Acceso: 24 de enero de 2023];25(5):104295. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104295>
39. Dubucs C, Groussolles M, Ousselin J, Sartor A, Van Acker N, Vayssière C, et al. Severe placental lesions due to maternal SARS-CoV-2 infection associated to intrauterine fetal death. *Hum Pathol* [Internet]. 2022 Mar [Acceso: 26 de enero de 2023];121:46-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2021.12.012>
40. Hui L, Marzan MB, Rolnik DL, Potenza S, Pritchard N, Said JM, et al. Reductions in stillbirths and preterm birth in COVID-19 vaccinated women: a multi-center cohort study of vaccination uptake and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022 Nov 3 [Acceso: 24 de enero de 2023];S0002-9378(22)00882-1. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.10.040>
41. Prasannan L, Rochelson B, Shan W, Nicholson K, Solmonovich R, Kulkarni A, et al. Social determinants of health and coronavirus disease 2019 in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2021 Jul 1 [Acceso: 24 de enero de 2023];3(4):100349. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100349>