

Covid-19 durante el embarazo y la lactancia: el estudio INTERCOVID de la Universidad de Oxford y una actualización de la situación sobre covid-19, la gestación y la lactancia durante la pandemia*.

Jose Villar, MD, MPH, MSc, FRCOG. PROFESOR DE MEDICINA PERINATAL Y CODIRECTOR DEL INSTITUTO DE SALUD MATERNA Y PERINATAL DE OXFORD (OMPHI).

***Basado en la conferencia presentada para FunLarguia el 30 de abril de 2021 (<https://youtu.be/BNY5IUPPj5k>)**

El texto de esta entrevista fue editado y actualizado por la Dra Constanza Soto Conti. Agradecemos al Dr Ricardo Nieto y a todos los colegas que contribuyeron durante la implementación del estudio INTERCOVID, así como a las autoridades de las Instituciones que participaron en el estudio y las autoridades de salud correspondientes.

La aparición de la nueva infección por coronavirus, en diciembre de 2019, ha dado lugar a una pandemia que se ha expandido rápidamente hasta convertirse en una de las amenazas más importantes para la salud pública de los últimos tiempos.¹⁻⁶

Desde el inicio de la pandemia existe gran preocupación por las personas gestantes, dada la experiencia del año 2009 con la infección por Influenza H1N1, cuando la mortalidad materna, por ejemplo, en Estados Unidos, fue de 4,3%.

El Proyecto INTERGROWTH-21st, de la Universidad de Oxford y el Oxford Maternal Perinatal Health Institute (OMPHI) nuclea y coordina una extensa red global de investigadores y está abocado a mejorar globalmente la salud perinatal. Su compromiso es reducir las muertes prevenibles y sus complicaciones de personas recién nacidas que ocurren como resultado de la prematuridad o la restricción del crecimiento intrauterino.⁷

En febrero de 2020, ante la coyuntura de la pandemia por el virus SARS-CoV-2, el Proyecto INTERGROWTH-21st priorizó el desarrollo del estudio multicéntrico con el propósito de evaluar y cuantificar el efecto de la enfermedad COVID-19 durante la

gestación, comparando, por primera vez, sus efectos con un grupo control de personas gestantes sin Covid-19. Es así como se implementó el proyecto INTERCOVID, en el que participan 43 centros médicos de 18 países que entre marzo y octubre de 2020 incorporaron a 2130 gestantes en el estudio longitudinal de cohorte prospectiva más completo y de mayor envergadura acerca del tema. Los resultados de esta investigación fueron publicados en el primer semestre de 2021, en dos artículos: el primero el 22 de abril en JAMA Pediatrics⁸ acerca de morbilidad materna neonatal (<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2779182>) con un editorial y el 26 de junio en American Journal of Obstetrics and Gynecology (AJOG) ([https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(21\)00561-5/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(21)00561-5/fulltext))⁹ acerca de la relación de COVID-19 en el embarazo y preeclampsia. Estos estudios han recibido una cobertura de prensa global y es de esperar que hayan influenciado las políticas de salud en un tema de tanta importancia. Como complemento presentamos aquí un resumen de estos artículos científicos y una actualización del tema, reconociendo el cambio constante del conocimiento en este campo. La presentación se hace en el formato de “preguntas más frecuentes” para facilitar su uso a todos los sectores de la sociedad.

¿Por qué el estudio INTERCOVID es innovador en su metodología?

En septiembre de 2020 una revisión sistemática y metanálisis de datos globales señaló al embarazo como factor de riesgo significativo para hospitalización, enfermedad grave y mayores requerimientos de cuidados intensivos.¹¹

De este diseño, que comparó personas gestantes con COVID-19 con personas no gestantes con COVID-19, no fue posible obtener información acerca del riesgo relativo de la relación Covid-19 y embarazo, por no estar el grupo control expuesto a las eventuales complicaciones de la gestación.

INTERCOVID compara por primera vez, en una población que incluye a mujeres de todas las regiones del mundo, gestantes con y

sin Covid-19 reclutadas al mismo tiempo, en forma similar y estandarizada.

¿Cuáles son sus principales resultados?

En las personas gestantes con Covid-19 demostramos que:

- 1) Tienen un 50% más de riesgo global de complicaciones maternas graves. Entre ellas el ingreso a terapia intensiva (5 veces más riesgo), más días de terapia intensiva, 6 veces más riesgo de requerir ir a un hospital de referencia y 22 veces más riesgo de muerte, en especial en regiones en las que los recursos médicos son limitados.
- 2) Tienen más de dos veces riesgo de complicaciones en el recién nacido, ingreso a terapia o muerte. Específicamente, la prematuridad o el bajo peso al nacer es 60% más frecuente si la madre tuvo Covid-19, sobre todo partos de pretérmino indicados por complicaciones médicas.
- 3) Hay una suerte de “dosis-efecto” en el riesgo de prematuridad (sobre todo médicamente indicados); asciende consecutivamente desde el riesgo más bajo en las mujeres negativas, a un mayor riesgo en las infectadas asintomáticas y luego, aún más en las positivas sintomáticas.
- 4) Globalmente el riesgo de complicaciones neonatales severas o muerte neonatal es más del doble en madres afectadas de Covid-19.⁹
- 5) Al analizar los casos de COVID-19 en embarazos sin preeclampsia, embarazos con preeclampsia sin COVID-19, y los que presentan ambas condiciones, se asocian fuertemente de manera independiente de los factores de riesgo y de las condiciones preexistentes, especialmente en gestantes nulíparas. Encontramos una tendencia de efecto aditivo, en el que la preeclampsia cuando se asocia con Covid-19 es la condición que aumenta más el riesgo para mortalidad, morbilidad perinatal severa y resultados maternos adversos.¹⁰

¿Por qué considera que los resultados son conservadores?

La información del estudio presenta una estimación “conservadora”, expresando el mínimo de riesgos y complicaciones esperables. Estos podrían ser más aún más elevados ya que:

- Comparamos las gestantes con Covid-19 con gestantes “que no fueron diagnosticadas con Covid-19”. Sin embargo, entre ellas podría haber mujeres que tuvieron Covid-19 asintomático, que no fueron diagnosticadas y se las consideró como no Covid-19.
- Durante la investigación no se hizo ningún estudio para caracterizar la variante del virus. Considerando el período de reclutamiento (entre marzo y octubre 2020) es posible que la mayor parte de los casos eran del virus original inicial. Como las nuevas variantes virales podrían ser más infectivas o agresivas, consideramos que nuestros resultados serían “conservadores” a lo que se puede esperar durante el segundo semestre del 2021. La cepa hallada en Manaus, Brasil, podría ser más infectiva, especialmente en gestantes. No tenemos evidencias sólidas que apoyen esa sugerencia en este momento, por lo tanto, los tres centros colaboradores del Proyecto INTERGROWTH 21st en Brasil han iniciado el 17 de abril del 2021 preparaciones para poder evaluar, usando el mismo modelo del estudio que se publica hoy, si este riesgo es verdaderamente aumentado en embarazadas afectadas con la cepa Brasil. Los efectos específicos de las otras variantes del SARsCOV2 circulantes sobre el embarazo están en vías de ser cuantificados en diferentes poblaciones.

¿Cuál es la relación entre los síntomas de la infección con Covid-19 y sus consecuencias?

En nuestro análisis, si bien las mujeres asintomáticas mostraron un riesgo limitado para la mayoría de los resultados, persiste en ellas una asociación entre la enfermedad y la preeclampsia (RR, 1,63; IC95%, 1,01-2,63) Los síntomas respiratorios, la fiebre o ambos, incluso por períodos cortos (3-4 días), aumentan 2 veces más el riesgo de complicaciones severas en la gestante (RR 2.56; IC95% 1.92-3.40) y

5 veces más en el recién nacido (RR 5.09; IC95%, 3.30-7.86). En cuanto a la asociación con preeclampsia, en nuestro estudio la severidad de los síntomas de COVID-19 no incrementó esta asociación.

¿Qué explicación pueden darse a la gravedad que la enfermedad COVID-19 produce en mujeres embarazadas?

Lo más probable es una combinación de características propias de la gestación a la que se suma la infección con el virus.

Durante el embarazo existen cierta inmunosupresión y cambios en la fisiología basal del organismo (mayor demanda de oxígeno, mayor frecuencia cardíaca, cambios en la volemia, etc). Con el avance de la gestación el feto aumenta de tamaño, lo que provoca en la gestante respiraciones más superficiales y menor excursión diafragmática, especialmente en el último trimestre de la gestación.

Las complicaciones se deben directamente al virus (fiebre, tos, dificultad para respirar) y también a cambios vasculares (hipertensión). Otros efectos son indirectos: a veces es necesario finalizar el embarazo por razones médicas para mejorar la respiración materna lo que aumenta el riesgo de prematuridad para el feto (el virus no daña directamente al bebé).

¿Qué tan común fue la transmisión vertical a los recién nacidos?

A diferencia de otros coronavirus, el virus no atraviesa la placenta (existen informes de pocos casos en todo el mundo).

La transmisión al recién nacido es probable alrededor del nacimiento. En nuestro estudio, el 13% de los recién nacidos de mujeres con una prueba COVID positiva resultó positivo para COVID. La cesárea no redujo esta posibilidad y, de hecho, de acuerdo a nuestros resultados, el nacimiento por cesárea podría duplicar las posibilidades de infección del recién nacido. De todas maneras, estamos preparando un artículo especialmente dedicado a este tema que será publicado durante 2021.

En los recién nacidos, los riesgos de la infección por COVID-19 son bajos: la infección es típicamente leve o asintomática.

Entre los países que participaron en el estudio, algunos tenían sistemas de salud más débiles. ¿Cree que este hecho influyó en los hallazgos?

La magnitud del efecto fue ajustada por país. También se llevó a cabo un metaanálisis para verificar las diferencias entre países. Por supuesto, el cuidado difiere en el mundo, sobre todo en cuidados intensivos y esto puede afectar sobre todo la mortalidad. Sin embargo, el aumento relativo del riesgo es consistente en todas las poblaciones participantes lo que varía para algunos indicadores la magnitud del efecto.

¿Cómo describiría el mensaje principal del estudio acerca de morbilidad materna neonatal?

El principal hallazgo de este estudio internacional fue que la infección por SARsCOV2 en el embarazo aumenta severamente la gravedad de la enfermedad en las gestantes e incluso la mortalidad y las complicaciones neonatales.

Tanto el equipo de salud como las personas gestantes deberían adherir estrictamente a todas las recomendaciones preventivas de Covid-19 y considerar la vacunación. Esto cobra aún más importancia si tienen un alto riesgo debido a otras afecciones (obesidad, problemas respiratorios, hipertensión arterial), especialmente preeclampsia, o si trabajan en entornos de alto riesgo, por ejemplo, el personal de salud.

¿Hay mujeres en particular que tengan mayor riesgo?

En las personas gestantes, los factores de riesgo que hacen más peligrosa a la enfermedad Covid-19 son los mismos que en personas no gestantes. Estos incluyen edad, obesidad, hipertensión arterial, afecciones respiratorias, etc. Sin embargo, condiciones como la preeclampsia claramente potencian este riesgo. Para estas mujeres evitar la infección es aún más importante.

¿Cuáles pueden ser los efectos a largo plazo tanto en la mamá como en el bebé a nivel neurológico, psico motriz, en el lenguaje y en el desarrollo en general?

No hay evidencias disponibles a largo plazo de los efectos de Covid-19 en el embarazo o de los recién nacidos. En las personas no gestantes se ha descrito en la bibliografía un síndrome llamado long-covid o Covid a largo plazo. Este consiste en una serie de complicaciones complejas e importantes. Es muy probable que las embarazadas no sean diferentes. Estamos tratando de hacer un seguimiento a largo plazo de las más de 2000 embarazadas de nuestro estudio comparándolas con aquellas embarazadas que no tuvieron Covid-19 para una evaluación sin sesgo del efecto a largo plazo. Desgraciadamente no es un tema prioritario para las agencias que apoyan la investigación.

¿A qué riesgos están expuestos los fetos de personas gestantes con Covid-19?

La infección materna con enfermedad grave por COVID-19, puede generar la exposición del feto a las drogas necesarias para el tratamiento de la madre en UTI, entre las que se encuentran el oxígeno, los sedantes y paralizantes. La gravedad de la madre puede determinar la necesidad de finalización del embarazo de manera electiva. Si se trata de un nacimiento prematuro, existen riesgos propios de la prematuridad. Serían complicaciones generadas en el bebé no directamente por el virus, sino por la situación de gravedad que este puede producir en la gestante o consecuencias de la prematuridad generada por indicación médica.

¿Las mujeres con Covid-19 deben tener cesárea?

Aún se desconoce exactamente cuál es el riesgo de transmisión de la infección durante el parto, aunque sí se sabe que es bajo. Es improbable que el virus sea transmitido por sangre, por secreciones o fluidos vaginales, dada la baja viremia de este coronavirus. La operación cesárea estaría indicada sólo ante una complicación obstétrica o por el deterioro de la situación clínica. Una madre con COVID-19 sin complicaciones no debería tener una cesárea solamente por ser positiva para SARS CoV2 y no debería anticiparse el nacimiento si no hay ninguna complicación. La presencia del virus en la circulación sanguínea materna es siempre

un riesgo de contaminación para el bebé, como es el caso de las cesáreas.

¿Recomendaría a las mujeres que amamanten incluso si todavía están cursando el cuadro de COVID-19 con test positivo al virus después de dar a luz?

Un consejo muy claro: “amamanta si puedes.” En la población de nuestro estudio no se encontró relación entre la positividad del recién nacido con la lactancia de una madre positiva.⁹ Esto no es sorprendente, ya que no hay evidencia de que el virus cruce a la leche materna. Por el contrario, los anticuerpos maternos se transmiten al lactante en forma moderada, sumado a los importantes beneficios de la lactancia.¹¹

¿Es necesario separar a la madre con COVID-19 de su bebé luego del nacimiento?

La amplia evidencia acerca de los beneficios conferidos por la internación conjunta y la lactancia materna directa en contraste con la baja transmisibilidad del virus documentada hasta la fecha fundamentan la fuerte recomendación de no separar al binomio madre e hijo/hija luego del nacimiento, y de ofrecer internación conjunta y amamantamiento directo cuando la madre así lo desee, con empleo de barbijo, lavado frecuente de manos y ventilación de la habitación.

Quienes amamantan, ¿pueden recibir la vacuna?

Consideramos que las mujeres lactantes deben ser vacunadas. Los anticuerpos muy probablemente pasen a la leche materna produciendo un efecto protector a recién nacidos.

Existe evidencia acerca de la presencia en la leche materna de anticuerpos IgA e IgG anti SARS-CoV2 luego de la vacunación.¹³ Algunos estudios encontraron en mujeres que estuvieron infectadas, anticuerpos anti SARs-CoV2.^{12,14} Estos hallazgos sugieren un potencial efecto protector contra la infección en el bebé.

Es poco probable que los lípidos de las vacunas ARMm ingresen en el torrente sanguíneo y alcancen el tejido mamario. Si lo hacen, la posibilidad de que la nanopartícula intacta o el ARNm sea transferidos a la leche es muy baja. Si el ARNm estuviera presente en la leche y el niño lo ingiriera, es poco probable que ésta pueda tener efectos biológicos.¹⁴

¿Cómo considera usted la vacunación anti SARS-COV2 en las persona gestantes?

A todas las gestantes se les debería ofrecer la vacuna con una recomendación fuerte de que se vacunen con cualquiera de las vacunas disponibles sobre todo en este momento tan complicado de la pandemia. No hay momento en que la vacuna sea peligrosa para las embarazadas y debería funcionar en todas las etapas del embarazo. Las mujeres no necesitan retrasar el embarazo después de la vacunación. Todas las vacunas disponibles confieren claramente un beneficio muy marcado que supera completamente a todos los posibles riesgos remotos que se han descrito con las vacunas existentes.

Por ejemplo, para poner en contexto este balance, debe ser considerado que las complicaciones más graves por COVID-19 ocurren hacia el final del embarazo, por lo que las mujeres pueden optar por retrasar la vacunación hasta después de las primeras 12 semanas, que son las más importantes para el desarrollo embrionario, aunque no hay evidencia de ningún problema incluso en esta etapa, dado que ninguna de las vacunas disponibles contiene ningún principio viral activo que pueda replicarse.

Las embarazadas ¿serían un grupo de riesgo y prioritario para la vacunación?

Por las posibles complicaciones severas durante el curso del embarazo con un cuadro de Covid-19 descritas anteriormente, las embarazadas, por el solo hecho de la gestación, deben ser prioritarias en la vacunación; especialmente aquellas con mayor riesgo para preeclampsia.

El conocimiento de las vacunas disponibles y las experiencias muestran que las vacunas durante el embarazo son seguras. Así lo hemos planteado desde el inicio de la pandemia y en la actualidad este debate casi ha desaparecido.

En primer lugar, las vacunas disponibles no son a virus vivos o no tienen virus, por lo tanto, las vacunadas no pueden desarrollar la enfermedad.

En segundo lugar, vacunas contra el SARs COV2 fueron ya ampliamente utilizada en los EE. UU a pedido de las mujeres (principalmente con las vacunas Pfizer y Moderna vacunas que nunca habían sido usadas en humanos). El sistema de vigilancia no ha planteado ningún problema de seguridad especial para las embarazadas.

Los datos muestran que Covid-19 durante la gestación conlleva riesgos mucho más importantes. En nuestro estudio se observaron mayores riesgos para la madre (como hipertensión, neumonía, ingreso a cuidados intensivos y en algunos casos raros, incluso la muerte) y para el bebé (duplicación de los partos prematuros y casi el triple de morbilidad neonatal).

El balance de riesgo/beneficio está claramente a favor de la vacunación.

Nuestro estudio demuestra claramente que, al comparar gestantes con patologías previas sin covid-19 con gestantes sin patología con COVID-19 el riesgo de complicaciones aumenta en forma similar.⁹

O sea que, durante el embarazo, la presencia de patología previa o la infección por covid-19 tienen un efecto negativo similar. Esto eleva a las gestantes, por el solo hecho de serlo, al mismo nivel para prioridad de vacuna que los otros grupos de riesgo.

El sobrepeso previo al embarazo también aumenta el riesgo de complicaciones si la mujer tiene Covid y debería ser considerada de riesgo para la vacunación.

Un porcentaje muy alto del personal de salud y de docentes son en general mujeres en edad reproductiva, lo que las hace doblemente de riesgo.

El CDC, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y la Sociedad de Medicina Materno Fetal (SMFM) de los EE. UU. afirman que las personas gestantes pueden optar por vacunarse.

El 17 de abril de 2021, el colegio de obstetras y ginecólogos de UK, en acuerdo con el comité de vacunación, recomendó que todas las gestantes deberían poder vacunarse al mismo nivel de prioridad que los otros grupos de riesgo.

¿Es posible poner en contexto los posibles efectos secundarios?

En el caso más conocido actualmente de efectos secundarios de la vacuna denominada AZD1222, desarrollada por un equipo de la Universidad de Oxford y producida por la empresa farmacéutica británico-sueca **AstraZeneca** su efecto más difundido es el riesgo de trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC), cuya incidencia ha sido reportada de aproximadamente 10 casos por millón de personas vacunadas. Los casos parecen ser más incidentes entre mujeres jóvenes. Este riesgo puede compararse con el riesgo de trombosis venosa profunda de las piernas luego de un viaje largo en avión (> 8 horas), que es entre el 2 al 10 % durante las 48 horas posteriores.

El riesgo de trombosis en embarazadas luego de un viaje largo es de 1/1000 o sea 1000 casos de trombosis profunda por millón de embarazadas que hacen un viaje largo. Este riesgo aumenta a un poco menos de 1% en embarazadas de alto riesgo.¹⁵

Finalmente, estos riesgos son mínimos en relación a las cifras de riesgo que hemos presentado en nuestro artículo para admisión a terapia intensiva (8%) o para mortalidad (1%) en embarazadas con Covid-19 en las mejores condiciones.

Las gestantes ¿deberían ser incluidas en los estudios de efectividad de vacunas?

Todos los estudios de investigación excluyeron a la población de niños, embarazadas y puérperas lactando con el supuesto de riesgos para el feto. Dicho supuesto no era basado en la evidencia científica, por las características de las vacunas y por el uso rutinario durante el embarazo de otras vacunas con virus inactivado. Por esta decisión, carecemos de evidencia científica sólida sobre la eficacia y seguridad en estas poblaciones. Por lo tanto, estamos en una situación peor a la que se evitar, con miles de embarazadas vacunadas sin evidencias de estudios clínicos randomizados.

El Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) reclama desde hace años el desarrollo de investigaciones éticamente fundadas en embarazadas y mujeres en el período de lactancia, ya que una consecuencia directa de la exclusión rutinaria de estas poblaciones de los ensayos clínicos es el posterior uso de medicamentos (o vacunas en este caso) que carecen de datos sobre los posibles beneficios individuales y daños para ellas, sus fetos y sus futuros hijos.¹⁶

Una de las principales razones por las que las personas gestantes y las lactantes no fueron incluidas en los ensayos de la vacuna COVID-19 es la preocupación de la responsabilidad de los posibles efectos adversos de un nuevo producto administrado en el embarazo en el feto. La falta de inclusión de estas poblaciones en nuevos estudios terapéuticos está bien documentada.¹⁷ Sin estrategias para mitigar los litigios, es poco probable que los estudios de nuevas terapias incluyan voluntariamente a estos subgrupos. Esto resulta en una situación difícil para desarrolladores de fármacos y médicos.¹⁸

La Comisión Nacional de Inmunizaciones de Argentina (CoNaIn) en consenso con diversas Sociedades Científicas y expertos externos al Ministerio de Salud de la Nación, en línea con los análisis y recomendaciones publicados en las últimas semanas en otros países, han recomendado al Ministerio de Salud excluir como primer paso el concepto de “contraindicación para la vacunación contra la COVID-19” a embarazadas, mujeres en período de lactancia, personas inmunocomprometidas o con enfermedades autoinmunes que formen parte de los grupos que pertenecen a la población objetivo a vacunar, “siempre y cuando la plataforma de la vacuna utilizada NO sea a virus vivos y atenuados”.¹⁹ Esta aclaración es poco relevante en este caso dado que todas las vacunas disponibles o no tienen virus o son virus inactivados.

Los estudios con la vacunación avanzan en otras poblaciones de mayor vulnerabilidad. Recientemente, en personas portadoras de HIV, la aplicación de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 resultó ser segura e inmunogénica.²⁰

¿Las vacunas, pueden alterar de alguna manera la fertilidad?

No hay evidencias acerca de que puedan afectar la fertilidad; por el contrario, hay evidencias de que no la afecte. Aquellas personas que estén planificando o intentando una gestación pueden ser vacunadas. El Ministerio de Salud recomienda evitar el embarazo dentro de las 4 semanas posteriores a la vacunación. Esta recomendación se basa en la medida precautoria para las vacunas basadas en virus vivos y atenuados, lo que no es el caso de ningunas de las vacunas disponibles contra SARs Cov 2.

¿Cómo sintetizaría usted los vínculos entre COVID-19, preeclampsia e hipertensión gestacional?

Por un lado, la enfermedad COVID-19, es una infección respiratoria que puede tener efectos vasculares multiorgánicos, como hipertensión arterial, enfermedad renal, trombocitopenia e injuria hepática. El virus SARS-CoV-2 puede producir daño endotelial, tromboinflamación, alteración de las respuestas inmunes y alteración de las vías relacionadas con la enzima convertidora de angiotensina.

Por otro lado, la preeclampsia, produce daño endotelial, estrés oxidativo placentario, y un estado angiogénico que conduce a hipertensión, proteinuria, y efectos multiorgánicos similares a los observados en casos graves de COVID-19.

La enfermedad COVID-19 incrementa el riesgo de resultados adversos en el embarazo, entre los que la preeclampsia está incluida. Ante estas observaciones, fue propuesto el concepto de un síndrome de “preeclampsia-like” asociado a COVID-19, en el que se describe patología placentaria similar a la generada por la preeclampsia sin COVID-19.²¹ Sin embargo, es importante recordar que COVID-19 en el embarazo y preeclampsia son entidades que comparten el mismo grupo de factores de riesgo preexistentes: hipertensión arterial, obesidad y diabetes. Entonces la asociación entre COVID-19 y preeclampsia puede ser confundida por los factores de riesgo subyacentes que tienen en común.

Podrían considerarse tres formas de asociación entre COVID-19 y preeclampsia en el embarazo:

- La enfermedad COVID-19 podría causar síntomas y signos que coinciden con aquellos que definen el diagnóstico de preeclampsia aunque sean condiciones separadas las que los originan.
- La preeclampsia, cuyos cambios fisiopatológicos se manifiestan temprano en el embarazo, puede constituir un factor de riesgo adicional para durante la enfermedad COVID-19.
- La enfermedad COVID-19 podría ser considerada como la base etiológica para la preeclampsia, cuya etiología ya ha sido relacionada anteriormente a enfermedades infecciosas.

En nuestro estudio, exploramos estas posibles asociaciones. Encontramos que ambas condiciones, COVID-19 en el embarazo y preeclampsia, se asocian de manera independiente y aditiva para el nacimiento prematuro, la morbilidad y mortalidad perinatal severa y los resultados maternos adversos.

Con nuestros hallazgos, creemos que la explicación para esta asociación es que tanto la preeclampsia como la hipertensión gestacional son condiciones vasculares que preceden a la infección por SARS-CoV-2 y que incrementan los riesgos de resultados adversos ante la enfermedad COVID-19 tal como sucede con la hipertensión gestacional. Las cinco características que lo explican son:

- que se observa principalmente en nulíparas
- que hubo asociación significativa entre COVID-19 e hipertensión gestacional, especialmente en nulíparas
- que no hubo diferencias en la asociación en cuanto a la severidad con que los síntomas de COVID-19 se presentaron
- que no hubo asociación cuando el diagnóstico de COVID-19 se realizó antes de los 7 días previos al parto, lo que sugiere que la asociación ocurre especialmente cuando la persona gestante desarrolló preeclampsia previamente

- que el diagnóstico de COVID-19 tuvo un aumento gradual y constante, excepto en el momento en el que la preeclampsia se manifiesta clínicamente con más frecuencia, entre las 33 y 37 semanas de gestación¹⁰

¿A qué atribuye la concentración de diagnósticos en la ventana de las semanas 33 a 37 de la gestación?

En nuestro estudio, encontramos que el diagnóstico de COVID-19 entre las gestantes sin preeclampsia tuvo un aumento gradual y constante a medida que aumentaba la edad gestacional, a diferencia de las que sí presentaban preeclampsia, en las que la mayoría de los casos fue hallada entre las 33 y 37 semanas de edad gestacional, momento típico de presentación clínica de la preeclampsia. Luego de esta ventana de tiempo, en la que se concentró el diagnóstico de COVID-19 en las pacientes con preeclampsia, las curvas de aparición cada condición son paralelas.

Esto, entre otras observaciones, refuerza la idea acerca de que la preeclampsia y la hipertensión gestacional son condiciones vasculares que preceden a la infección por SARS-CoV-2 en el embarazo.

¿Cómo explicaría Ud. la diferencia entre mujeres nulíparas y multíparas?

En primer ajustamos la asociación COVID-19 en el embarazo y preeclampsia a las principales variables confusoras (edad materna, tabaquismo, historia de resultados perinatales adversos y paridad). El riesgo relativo para preeclampsia permaneció significativo tanto en nulíparas (RR 2.14; IC 95% 1.33-3.44) como en multíparas (RR 1.75 IC 95% 1.06-2.88), aunque la interacción no fue significativa ($P=.60$). Luego, un mayor ajuste del modelo a las condiciones más reconocidas para riesgo de preeclampsia (sobrepeso y obesidad, antecedentes de diabetes, enfermedad cardíaca, hipertensión, o enfermedad renal) condujo a una reducción relativamente pequeña en el riesgo relativo, que siguió siendo estadísticamente significativo para mujeres nulíparas (RR 1.89; IC 95% 1.17-3.05).

Así concluimos que la asociación es independiente de las variables confusoras, incluso al ajustarlas según área geográfica de estudio.

Ahora bien, el efecto fue mayormente observado en personas gestantes nulíparas, lo cual es una de las principales características de la preeclampsia. En este grupo de pacientes, el riesgo relativo para morbilidad severa y mortalidad fue mayor con respecto a sus pares multíparas, con un RR ascendente según se trataba de gestantes con COVID-19 sin preeclampsia (RR 2.41; IC 95% 1.54-3.77), preeclampsia sin COVID-19 (RR 3.22 IC 95% 1.51-6.88) y COVID-19 con preeclampsia (RR 3,88; IC 95% 1.89-7.96).¹⁰

Además, la asociación entre COVID-19 e hipertensión gestacional fue significativa (RR 1.53; IC 95% 1.11-2.11), y el efecto fue mayor entre las pacientes nulíparas (RR 1.79 IC 95% 1.13-2.85).¹⁰

Si la infección por SARS-CoV-2 condujera a la preeclampsia, el efecto debería verse reflejado también en las personas multíparas y durante un período más prolongado. Es por esto que consideramos que la preeclampsia es una condición previa a la infección por SARS-CoV2 y por ello es más ostensible en nulíparas.

¿Son la pre-eclampsia y la HTA gestacional equivalentes como factores de riesgo de COVID-19 a la HTA esencial en la población no gestante?

Dada la asociación independiente de COVID-19 en el embarazo, preeclampsia y, aunque en menor medida, hipertensión gestacional, consideramos que estas últimas (preeclampsia e hipertensión gestacional) son condiciones que pueden ser equivalentes a la hipertensión esencial en la población no gestante en cuanto a establecer mayores riesgos de transitar complicaciones graves ante la infección por SARS-CoV-2.

Dada la asociación de resultados adversos, ¿son los perfiles de riesgo de pre-eclampsia y de COVID-19 aditivos?

Al analizar los resultados según las pacientes que presentaban sólo COVID-19 sin preeclampsia, preeclampsia sin COVID-19 o ambas

condiciones, los resultados demuestran una tendencia a un efecto aditivo, aunque en algunas no alcancen a ser estadísticamente significativas. Cuando consideramos el índice de mortalidad y el de morbilidad perinatal severa, así como los resultados maternos adversos, el riesgo aumenta en la medida que la paciente presenta preeclampsia. Esta condición es la base del aumento de riesgo.

COVID-19 y preeclampsia producen trastornos del endotelio vascular y son protrombóticos, ¿sospecha Ud. una fisiopatología común en algún punto?

Es probable que puedan tener algún punto en común en la fisiopatología del daño endotelial, comparten algunos de estos procesos y también comparten factores de riesgo (hipertensión preexistente, obesidad y diabetes). Más allá de la fisiopatología del daño endotelial, nuestros hallazgos demuestran que la asociación es independiente de factores confusores.

¿En resumen, que se recomienda a quienes asisten a embarazadas con respecto del alto riesgo durante la pandemia?

Los resultados de nuestra investigación señalan que las personas gestantes son especialmente vulnerables a la infección por SARS-CoV-2.

Las embarazadas en general, y especialmente aquellas que transitan la gestación con preeclampsia o hipertensión gestacional o que están en riesgo de desarrollarla, deberían ser consideradas como un grupo de mayor vulnerabilidad para los riesgos generados por COVID-19. Por lo tanto, son prioritarias las medidas de cuidado habitual, confinamiento, aislamiento respiratorio y por supuesto, la vacunación.

¿Cuál es el mensaje principal para las mujeres embarazadas, y a quienes planean quedar embarazadas durante la pandemia?

El mensaje más importante es que contraer COVID-19 durante la gestación tiene consecuencias que pueden ser graves: riesgos generados por el virus, mayor riesgo de necesitar cuidados intensivos

y tener asistencia respiratoria; riesgos mayores ante la hipertensión y la preeclampsia, y riesgos indirectos de las intervenciones médicas como el parto prematuro con sus consecuencias a largo plazo. Es necesario concientizar a la población acerca de los recaudos para evitar la infección sobre todo durante el embarazo y de la importancia de recibir cualquiera de las vacunas disponibles: todas son efectivas. Esta recomendación es aplicable a las madres lactantes.

¿Hay medidas especiales que las mujeres puedan tomar para minimizar su riesgo?

La clave es evitar la infección, por lo que las dos opciones principales son las medidas de distanciamiento con todas las precauciones estándar recomendadas por las autoridades y recibir la vacuna. Todas las mujeres embarazadas deberían tener la oportunidad de vacunarse.

Referencias

- Ministerio de Salud de la Nación 18-3-2020. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/embarazadas>
- <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-pregnancy-and-childbirth>

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–733.
1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497–506.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395 (10223):507–513.
3. She J, Jiang J, Ye L, Hu L, Bai C, Song C. 2019 novel coronavirus of pneumonia in Wuhan, China: emerging attack and management strategies. *Clin Trans Med*. 2020;9:19. doi:<https://doi.org/10.1186/s40169-020-00271-z>.
4. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-2019) and the virus that causes it. [https://www.who.int/emergencies/disease-novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/disease-novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it). Accessed February 23, 2020.

5. World Health Organization. Responding to community spread of COVID-19. Interim guidance 2020, 1-6.
6. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*. 2010; 303:1517–1525.
7. <https://intergrowth21.tghn.org/> Acceso 5 de mayo, 2021
8. Villar J, Ariff S, Gunier R, 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; April 22
9. Papageorghiou A, Deruelle P, Gunier R, et al. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 2021;
10. 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; 370: m3320.
11. Zhu F, Zozaya C, Zhou Q, et al. SARS-CoV-2 genome and antibodies in breastmilk: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* Epub ahead of print: [8th May 2021]. doi:10.1136/archdischild-2020-321074
12. Perl S, Uzan-Yulzari A, Klainer H, et al. SARS-CoV-2–Specific Antibodies in Breast Milk After COVID-19 Vaccination of Breastfeeding Women. *JAMA*. Published online April 12, 2021. doi:10.1001/jama.2021.5782
13. Pace RM, Williams JE, Järvinen KM, et al. Characterization of SARS-CoV-2 RNA, antibodies, and neutralizing capacity in milk produced by women with COVID-19. *mBio*. 2021;12(1):1-11. doi:10.1128/mBio.03192-20
14. Academy of Breastfeeding Medicine. Considerations for COVID-19 vaccination in lactation. Accessed February 1, 2021. <https://www.bfmed.org/abm-statement-considerations-for-covid-19-vaccination-in-lactation>.
15. Diaz J. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J of Travel Med* 2020; 27 (3): 41.
16. Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pauta 19: las mujeres durante el embarazo y la lactancia como participantes en una investigación (79-81). En: Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, Cuarta Edición. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2016.

17. Spong CY, Bianchi DW. Improving public health requires inclusion of underrepresented populations in research. JAMA. 2018;319(4):337-338. doi:10.1001/jama.2017.19138 18
18. Adhikari E, Spong C. COVID-19 Vaccination in Pregnant and Lactating Women. JAMA 2021; 16;325(11):1039-1040.
19. https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2021/04/evaluacion-inclusion-_nuevos-grupos-de-riesgo-en-vacunacion-contracovid19-personas-gestantes-conain-_19-05-2021.pdf
20. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 in HIV infection: a single-arm substudy of a phase 2/3 clinical trial. Frater J, Ewer K, Ogber A et al. The Lancet, June 18, 2021. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(21\)00103-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00103-X)
21. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, et al. Preeclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. BJOG 2020;127:1374–80.

Antecedentes curriculares del Dr. José Villar:

PROFESOR DE MEDICINA PERINATAL Y CODIRECTOR DEL INSTITUTO DE SALUD MATERNA Y PERINATAL DE OXFORD (OMPHI).

Me incorporé a la Universidad de Oxford en 2006. Soy Profesor de Medicina Perinatal en el Departamento de Obstetricia y Ginecología de Nuffield y Codirectora del Instituto de Salud Materna y Perinatal de Oxford en el Green Templeton College de la Universidad de Oxford.

Soy el investigador principal de "INTERGROWTH-21", un gran proyecto prospectivo multinacional que explora varios aspectos del crecimiento fetal normal y deteriorado desde la concepción hasta los 2 años de edad, además de los fenotipos del parto prematuro y síndromes de crecimiento fetal alterado, que incluyen su etiología y consecuencias a largo plazo. El Proyecto ha elaborado estándares internacionales para el crecimiento fetal, el cual, con colegas, fuimos los primeros en identificar y documentar la efectividad de los suplementos de calcio para prevenir las enfermedades hipertensivas del embarazo y el parto prematuro. Dirigí, para la OMS, el ensayo controlado aleatorio más grande sobre el tema, publicado en 2006. En junio de 2013, The Lancet identificó la administración de suplementos de calcio a las madres como una de las "diez intervenciones específicas de nutrición probadas" y recomendó ampliarla para cubrir el 90% de la población embarazada en riesgo.