

TESIS DOCTORAL



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

*Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud*

---

### **SARS-COV-2 Y EMBARAZO**

Análisis de variables obstétricas y tipo parto durante la pandemia en España

*Autora:*

Dña. Eva M<sup>a</sup> Morán Antolín

*Directores:*

Dr. D. Óscar Martínez-Pérez

Dr. D. Juan Pedro Martínez Cendán

*Murcia, junio de 2023*



TESIS DOCTORAL



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

*Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud*

---

### **SARS-COV-2 Y EMBARAZO**

Análisis de variables obstétricas y tipo parto durante la pandemia en España

*Autora:*

Dña. Eva M<sup>a</sup> Morán Antolín

*Directores:*

Dr. D. Óscar Martínez-Pérez

Dr. D. Juan Pedro Martínez Cendán

*Murcia, junio de 2023*





**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

## **AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN**

El Dr. D. Juan Pedro Martínez Cendán y el Dr. D. Óscar Martínez-Pérez como Directores de la Tesis Doctoral titulada “SARS-CoV-2 y embarazo. Análisis de variables obstétricas y parto durante la pandemia en España” realizada por D<sup>ña</sup>. Eva M<sup>a</sup> Morán Antolín en el Departamento de Ciencias de la Salud, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011, en Murcia a 1 de julio de 2023.

Dr Oscar Martinez Perez

DNI 7227104K Firmado electronicamente

MARTINEZ  
CENDAN  
JUAN PEDRO  
- 22942847W

Firmado  
digitalmente por  
MARTINEZ CENDAN  
JUAN PEDRO -  
22942847W  
Fecha: 2023.07.02  
22:00:54 +02'00'



**A mi padre, en el cielo junto a las estrellas.**





## AGRADECIMIENTOS

A mis directores, Dr. Óscar Martínez-Pérez y Dr. Juan Pedro Martínez Cendán, sin cuya dedicación y entusiasmo nada hubiera sido posible.

Agradecer a mis tutores, Dra. Débora Villano y Dr. Javier Marhuenda Hernández, por el tiempo dedicado y los conocimientos brindados.

A Cesc, por tu apoyo, paciencia, empatía y comprensión. Siempre has encontrado la solución en el desánimo, consiguiendo arrancarme una sonrisa de esperanza. Nunca me cansaré de darte las gracias, y mil veces gracias. A tu mujer Xisca, por el tiempo robado... Tampoco me olvido de Pruna y de sus improvisados “posados” en el FaceTime.

**Al Instituto Carlos III y al Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) por favorecer la Investigación mediante becas que han promovido la realización de estudios en Fundaciones de Investigación Biomédica de diferentes Hospitales y, en especial al Dr. Óscar Martínez-Pérez por tener el coraje de seguir creciendo en la adversidad y liderar “El Registro de Gestantes COVID-19”, que ha contribuido a la realización de multitud trabajos nacionales e internacionales, así como en el desarrollo de esta Tesis.**

Al Hospital Universitario Puerta de Hierro y Son Espases por las infraestructuras que nos han prestado, y en especial a la Dra. Marisa de la Cruz Conty.

A todos los colaboradores del Grupo Español de Emergencia Obstétrica, que dedican su tiempo a mejorar y crecer.

A las pacientes, razón de este trabajo.

A mi familia por creer en mí, con especial recuerdo a mi abuela Clementina que recientemente nos dejó.

A Marilén, Jaume y David, que en realidad sois mi familia...

Gracias a Virgilio Traid y a Víctor Amat, por cuidar de mí.

A todos mis amigos, Yolanda, Carlos, Alicia, Miquel, Jasna y mis queridos infatigables del “Viento en Popa”, Mariano, Naty, Juan, Majo, Carmen, Santi, Toni y Pedro. Gracias por vuestro cariño y comprensión; y ahora sí, brindaremos “por la Tesis de Eva”.

A Maria Lluïsa, por el trabajo tan extraordinario de maquetación.

Y por encima de TODO A MI MARIDO, Fernando, que cada día convierte mi vida en una aventura extraordinaria. ¡Por todo lo vivido y lo que nos queda por vivir!

*“Vive como si fueras a morir mañana.  
Aprende como si fueras a vivir para siempre”*

Mahatma Gandhi (1869-1948)



## ÍNDICE

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES _____	5
DEDICATORIA _____	7
AGRADECIMIENTOS _____	9
ÍNDICE GENERAL _____	13
SIGLAS Y ABREVIATURAS _____	21
ÍNDICE DE FIGURAS DE TABLAS Y DE ANEXOS _____	25
RESUMEN _____	33
SUMMARY _____	37
<b>I. INTRODUCCIÓN _____</b>	<b>41</b>
1.1. UNA NUEVA ENFERMEDAD: LA COVID-19 _____	43
1.2. EL NUEVO CORONAVIRUS: SARS-CoV-2 _____	45
<b>1.2.1. Características generales _____</b>	<b>45</b>
<b>1.2.2. Fisiopatología _____</b>	<b>47</b>
1.2.2.1. <i>El sistema renina-angiotensina-aldosterona _____</i>	47
1.2.2.2. <i>Activación del complemento _____</i>	49
1.2.2.3. <i>Fisiopatología en la preeclampsia _____</i>	51
1.3. EVOLUCIÓN DE LA PANDEMIA POR LA COVID-19 EN ESPAÑA _____	54
<b>1.3.1. Primera ola pandémica _____</b>	<b>56</b>
<b>1.3.2. Segunda ola pandémica _____</b>	<b>57</b>
1.4. INFECCIÓN DEL SARS-CoV-2 EN LA POBLACIÓN GENERAL ____	58
<b>1.4.1. Manifestaciones clínicas _____</b>	<b>58</b>
<b>1.4.2. Reinfeción _____</b>	<b>60</b>

<b>1.4.3. Factores de riesgo</b>	61
<b>1.4.4. Diagnóstico</b>	61
1.4.4.1. <i>Tests moleculares</i>	61
1.4.4.2. <i>Tests serológicos</i>	62
1.4.4.3. <i>Otros estudios analíticos</i>	62
1.4.4.4. <i>Pruebas de imagen</i>	63
<b>1.4.5. Medidas de prevención primaria. Vacunación</b>	63
1.4.5.1. <i>Protección personal</i>	63
1.4.5.2. <i>Vacunación</i>	63
<b>1.4.6. Medidas de prevención secundaria</b>	64
1.4.6.1. <i>Profilaxis pre-exposición</i>	64
1.4.6.2. <i>Profilaxis post-exposición</i>	64
<b>1.4.7. Opciones terapéuticas</b>	65
1.4.7.1. <i>Asistencia en domicilio</i>	65
1.4.7.2. <i>Asistencia hospitalaria</i>	65
1.4.7.2.1. AGENTES INMUNOMODULADORES	66
1.4.7.2.2. TERAPIA ANTIVIRAL	66
1.4.7.2.3. PRODUCTOS DE ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES DEL SARS-CoV-2	66
1.4.7.2.4. OXIGENOTERAPIA EN LA COVID-19	66
<b>1.5. INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 EN EL EMBARAZO</b>	67
<b>1.5.1. Manifestaciones clínicas</b>	67
<b>1.5.2. Factores de riesgo</b>	68
<b>1.5.3. Diagnóstico</b>	68
<b>1.5.4. Complicaciones en el primer trimestre</b>	68
<b>1.5.5. Complicaciones en el segundo y tercer trimestre</b>	69
1.5.5.1. <i>Aborto tardío y anomalías congénitas</i>	69
1.5.5.2. <i>Retraso del crecimiento intrauterino</i>	69
1.5.5.3. <i>Feto muerto anteparto</i>	69
1.5.5.4. <i>Estados hipertensivos del embarazo</i>	70
1.5.5.5. <i>Rotura prematura de membranas</i>	70
1.5.5.6. <i>Prematuridad</i>	71
1.5.5.7. <i>Transmisión vertical</i>	71
1.5.5.8. <i>Enfermedades mentales</i>	72

---

<b>1.5.6. Medidas de prevención primaria. Vacunación</b>	72
1.5.6.1. <i>Protección personal</i>	72
1.5.6.2. <i>Vacunación</i>	72
<b>1.5.7. Medidas de prevención secundaria</b>	73
<b>1.5.8. Opciones terapéuticas</b>	73
1.5.8.1. <i>Gestantes con infección leve y manejo ambulatorio</i>	73
1.5.8.2. <i>Gestantes con criterios de ingreso por la COVID-19</i>	74
1.5.8.3. <i>Gestantes infectadas por SARS-CoV-2             con criterio de ingreso por motivo obstétrico</i>	75
<b>1.5.9. Momento, tipo de parto y lactancia materna</b>	75
<b>1.5.10. Nacimiento mediante cesárea.       La clasificación de los Grupos Robson</b>	76
<b>II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS</b>	81
2.1. JUSTIFICACIÓN	83
2.2. HIPÓTESIS	83
<b>III. OBJETIVOS</b>	85
<b>IV. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	89
4.1. POBLACIÓN ESTUDIADA	91
4.1.1. <b>Diseño del estudio</b>	91
4.1.2. <b>Definición de caso</b>	92
4.1.3. <b>Definición de control</b>	92
4.1.4. <b>Criterios de inclusión</b>	92
4.1.5. <b>Criterios de exclusión</b>	93
4.1.6. <b>Muestra</b>	93
4.2. PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN	93
4.2.1. <b>Prueba diagnóstica empleada</b>	93
4.2.2. <b>Protocolo de recogida de muestras</b>	93

<b>4.3. VARIABLES ANALIZADAS</b>	<b>94</b>
<b>4.3.1. Características demográficas, factores de riesgo y comorbilidades</b>	<b>94</b>
4.3.1.1. <i>Edad materna</i>	94
4.3.1.2. <i>Etnia o raza materna</i>	94
4.3.1.3. <i>Consumo de tabaco</i>	94
4.3.1.4. <i>Obesidad</i>	95
4.3.1.5. <i>Hipertensión arterial crónica</i>	95
4.3.1.6. <i>Diabetes mellitus</i>	95
4.3.1.7. <i>Enfermedad cardíaca crónica</i>	95
4.3.1.8. <i>Enfermedad pulmonar crónica</i>	96
4.3.1.9. <i>Gestación múltiple</i>	96
4.3.1.10. <i>Nulípara</i>	96
<b>4.3.2. Relacionadas con resultados obstétricos</b>	<b>96</b>
4.3.2.1. <i>Edad gestacional al parto</i>	96
4.3.2.2. <i>Anomalías congénitas</i>	97
4.3.2.3. <i>Retraso del crecimiento fetal intrauterino</i>	97
4.3.2.4. <i>Muerte fetal anteparto</i>	97
4.3.2.5. <i>Diabetes gestacional</i>	97
4.3.2.6. <i>Hipertensión gestacional</i>	98
4.3.2.7. <i>Preeclampsia</i>	98
4.3.2.8. <i>Rotura prematura de membranas</i>	100
4.3.2.9. <i>Parto prematuro</i>	100
4.3.2.10. <i>Hemorragia postparto</i>	100
<b>4.3.3. Relacionadas con el inicio y tipo de parto</b>	<b>100</b>
4.3.3.1. <i>Inicio de parto</i>	100
4.3.3.2. <i>Tipo de parto</i>	101
<b>4.3.4. Relacionadas con los resultados maternos y neonatales</b>	<b>101</b>
4.3.4.1. <i>Eventos hemorrágicos</i>	101
4.3.4.2. <i>Eventos trombóticos</i>	101
4.3.4.3. <i>Ingreso materno en Unidad de Cuidados Intensivos</i>	101
4.3.4.4. <i>Peso neonatal</i>	102
4.3.4.5. <i>Test de Apgar a los 5 minutos del nacimiento</i>	102
4.3.4.6. <i>Ingreso neonatal en Unidad de Cuidados Intensivos</i>	103
<b>4.3.5. Relacionadas con la clínica de la infección por SARS-CoV-2</b>	<b>103</b>



---

4.4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA _____	103
4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO _____	105
4.6. JUSTIFICACIÓN ÉTICA _____	107
<b>4.6.1. Consentimiento informado</b> _____	108
<b>4.6.2. Dispositivos de seguridad y confidencialidad</b> _____	108
4.7. FINANCIACIÓN _____	108
<b>V. RESULTADOS</b> _____	111
5.1. DATOS REFERIDOS AL TOTAL DE LA MUESTRA _____	113
<b>5.1.1. Datos generales</b> _____	113
<b>5.1.2. Características demográficas, factores de riesgo         y comorbilidades</b> _____	114
<b>5.1.3. Resultados obstétricos</b> _____	116
<b>5.1.4. Resultados del inicio y tipo de parto</b> _____	118
<b>5.1.5. Resultados maternos y neonatales</b> _____	120
<b>5.1.6. Descripción de los Grupos de Robson</b> _____	121
<b>5.1.7. Descripción de la muestra por sintomatología materna</b> _____	123
5.1.7.1. <i>Datos generales</i> _____	123
5.1.7.2. <i>Características demográficas, factores de riesgo                 y comorbilidades</i> _____	123
5.1.7.3. <i>Resultados obstétricos</i> _____	125
5.1.7.4. <i>Resultados del inicio y tipo de parto</i> _____	127
5.1.7.5. <i>Resultados maternos y neonatales</i> _____	128
5.2. DATOS REFERIDOS A LA MUESTRA DE PRIMERA OLA _____	130
<b>5.2.1. Datos generales</b> _____	130
<b>5.2.2. Características demográficas, factores de riesgo         y comorbilidades</b> _____	131
<b>5.2.3. Resultados obstétricos</b> _____	133
<b>5.2.4. Resultados del inicio y tipo de parto</b> _____	134
<b>5.2.5. Resultados maternos y neonatales</b> _____	136

<b>5.2.6. Descripción de los Grupos de Robson</b> _____	137
<b>5.2.7. Descripción de la muestra por sintomatología materna</b> ____	139
5.2.7.1. <i>Datos generales</i> _____	139
5.2.7.2. <i>Características demográficas, factores de riesgo                   y comorbilidades</i> _____	139
5.2.7.3. <i>Resultados obstétricos</i> _____	141
5.2.7.4. <i>Resultados del inicio y tipo de parto</i> _____	143
5.2.7.5. <i>Resultados maternos y neonatales</i> _____	144
<b>5.3. DATOS REFERIDOS A LA MUESTRA DE SEGUNDA OLA</b> ____	146
<b>5.3.1. Datos generales</b> _____	146
<b>5.3.2. Características demográficas, factores de riesgo                   y comorbilidades</b> _____	147
<b>5.3.3. Resultados obstétricos</b> _____	149
<b>5.3.4. Resultados del inicio y tipo de parto</b> _____	151
<b>5.3.5. Resultados maternos y neonatales</b> _____	152
<b>5.3.6. Descripción de los Grupos de Robson</b> _____	153
<b>5.3.7. Descripción de la muestra por sintomatología materna</b> ____	155
5.3.7.1. <i>Datos generales</i> _____	155
5.3.7.2. <i>Características demográficas, factores de riesgo                   y comorbilidades</i> _____	156
5.3.7.3. <i>Resultados obstétricos</i> _____	158
5.3.7.4. <i>Resultados del inicio y tipo de parto</i> _____	160
5.3.7.5. <i>Resultados maternos y neonatales</i> _____	160
<b>5.4. RESULTADOS DE LA COMPARATIVA       ENTRE OLAS PANDÉMICAS</b> _____	162
<b>5.4.1. Datos generales</b> _____	162
<b>5.4.2. Factores de riesgo y comorbilidades</b> _____	163
<b>5.4.3. Resultados obstétricos</b> _____	165
<b>5.4.4. Resultados del inicio y tipo de parto</b> _____	167
<b>5.4.5. Resultados maternos y neonatales</b> _____	168
<b>5.4.6. Descripción de los Grupos de Robson</b> _____	169

---

5.5. RESULTADOS REFERIDOS A LAS INFECTADAS	
ANTE Y PERIPARTO _____	170
<b>5.5.1. Datos generales</b> _____	170
<b>5.5.2. Resultados obstétricos</b> _____	170
<b>5.5.3. Resultados del inicio y tipo de parto</b> _____	172
<b>5.5.4. Resultados maternos y neonatales</b> _____	173
<b>5.5.5. Descripción de los Grupos de Robson</b> _____	174
5.6. ANÁLISIS MULTIVARIANTE _____	175
<b>5.6.1. Relación con antecedentes maternos</b> _____	175
<b>5.6.2. Relación con resultados obstétricos</b> _____	179
<b>5.6.3. Relación con el inicio y tipo de parto</b> _____	184
<b>5.6.4. Relación con resultados maternos y neonatales</b> _____	187
<b>5.6.5. Relación con las cesáreas en los Grupos de Robson</b> _____	191
<b>VI. DISCUSIÓN</b> _____	195
6.1. SITUACIÓN ACTUAL _____	197
6.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS _____	198
6.3. FACTORES DE RIESGO Y COMORBILIDADES _____	201
<b>6.3.1. Gestante obesa y la COVID-19</b> _____	201
<b>6.3.2. Gestantes con otras comorbilidades y la COVID-19</b> _____	202
<b>6.3.3. Embarazo múltiple y la COVID-19</b> _____	204
<b>6.3.4. Paridad y la COVID-19</b> _____	204
6.4. RESULTADOS OBSTÉTRICOS _____	204
<b>6.4.1. Edad gestacional al parto y la COVID-19</b> _____	204
<b>6.4.2. Anomalías congénitas y RCIU durante la COVID-19</b> _____	205
<b>6.4.3. Muerte fetal anteparto y la COVID-19</b> _____	206
<b>6.4.4. Diabetes e hipertensión gestacional durante la COVID-19</b> _____	206
<b>6.4.5. Preeclampsia y la COVID-19</b> _____	207
<b>6.4.6. Rotura prematura de membranas y la COVID-19</b> _____	209
<b>6.4.7. Prematuridad y la COVID-19</b> _____	209
<b>6.4.8. Hemorragia postparto y la COVID-19</b> _____	211

---

6.5. INICIO Y TIPO DE PARTO _____	211
<b>6.5.1. Inicio espontáneo e inducido en la COVID-19</b> _____	211
<b>6.5.2. Parto vaginal y la COVID-19</b> _____	212
<b>6.5.3. Cesárea y la COVID-19</b> _____	213
6.6. RESULTADOS MATERNOS Y NEONATALES _____	216
<b>6.6.1. Eventos hemorrágicos y la COVID-19</b> _____	216
<b>6.6.2. Eventos trombóticos y la COVID-19</b> _____	216
<b>6.6.3. Ingreso materno en UCI y la COVID-19</b> _____	217
<b>6.6.4. Peso neonatal y la COVID-19</b> _____	218
<b>6.6.5. Ingreso neonatal en UCIN y la COVID-19</b> _____	219
6.7. COMPARATIVA ENTRE OLAS PANDÉMICAS _____	220
6.8. GRUPOS DE ROBSON _____	223
<b>6.8.1. Muestra global</b> _____	223
<b>6.8.2. Muestra de gestantes infectadas</b> _____	224
<b>VII. CONCLUSIONES</b> _____	225
<b>VIII. LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN</b> _____	231
8.1. LIMITACIONES _____	231
8.2. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN _____	231
<b>IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> _____	233
<b>X. ANEXOS</b> _____	273

## SIGLAS Y ABREVIATURAS

- AC. Anomalías congénitas. 69, 97, 117, 126, 133, 141, 142, 149, 150, 158, 159, 165, 166, 171, 181, 185, 190
- ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists (del inglés). 105, 259, 260, 261, 264, 269
- ACV. Accidente cerebrovascular. 49
- TNF. Factor de necrosis tumoral (del inglés). 49
- ARA-II. Antagonistas del receptor de la angiotensina II. 48
- AT-1. Receptor tipo1 de la angiotensina II. 48
- CCAES. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. 56
- CDC. Centro para el Control y Prevención de Enfermedades. 60, 67, 250
- CID. Coagulación intravascular diseminada. 284
- CG. Criterios de gravedad. 53, 99, 117, 118, 126, 133, 134, 142, 149, 150, 158, 166, 171, 175, 181, 182, 184, 185, 188, 190, 191, 192, 193, 194, 245
- CPP. Contacto piel con piel. 72, 76
- DG. Diabetes gestacional. 117, 118, 126, 133, 142, 149, 150, 158, 165, 166, 171, 186, 187, 192, 193, 194
- DM. Diabetes mellitus. 68, 115, 116, 124, 131, 132, 140, 147, 148, 156, 157, 159, 163, 164, 176, 177, 178, 181, 183, 184, 187, 188, 190, 192, 193, 194, 293
- E. Estearasa. 45
- ECA. Enzima de conversión de la angiotensina I. 48, 207
- ECA2. Enzima de conversión de la angiotensina II. 47, 48, 49, 53
- ECMO. Oxigenación de membrana extracorpórea. 67
- EGP. Edad gestacional al parto. 117, 126, 133, 141, 142, 149, 158, 159, 165, 166, 171
- EH. Eventos hemorrágicos. 120, 129, 136, 144, 145, 152, 153, 156, 161, 168, 173
- EHE. Enfermedad hipertensiva del embarazo. 70

- EPOC. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. 293
- ET. Eventos trombóticos. 120, 129, 136, 144, 145, 152, 153, 156, 161, 168, 173, 188
- ETV. Enfermedad trombovenosa. 31, 76, 295
- FDA. Food and Drug Administration US (del inglés). 62, 64, 66
- FC. Frecuencia cardíaca. 102
- FIGO. Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. 76, 105, 258
- FiO<sub>2</sub>. Fracción inspirada de oxígeno. 59, 60
- FMA. Feto muerto anteparto. 69, 97, 117, 118, 126, 127, 133, 134, 141, 142, 149, 150, 158, 159, 165, 166, 171, 172, 179, 180, 181, 184, 187, 188, 192, 193, 194
- GEDE. Grupo Español de Diabetes y Embarazo. 98
- GESO. Grupo Español de Seguridad Obstétrica. 44
- GM. Gestación múltiple. 68, 115, 116, 124, 132, 140, 141, 147, 149, 156, 164, 177, 178, 181, 183, 184, 185, 187, 190
- GOT. Transaminasa glutámico-oxalacética. 99
- GPT. Transaminasa glutámico-pirúvica. 99
- GR. Grado de recomendación. 47
- HELLP. Hemólisis, elevación de enzimas hepáticos y disminución de las plaquetas (del inglés). 53, 70, 99
- HG. Hipertensión gestacional. 117, 118, 126, 133, 142, 149, 150, 158, 159, 165, 166, 171
- HTA. Hipertensión arterial crónica. 68, 95, 115, 116, 124, 131, 132, 140, 147, 148, 156, 157, 163, 164, 176, 177, 178, 181, 182, 183, 184, 188, 202, 293
- HPP. Hemorragia postparto. 117, 118, 126, 133, 134, 142, 149, 151, 158, 166, 171, 188, 211
- IC. Intervalo de confianza. 68, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 163, 165, 167, 168, 171, 172, 173, 176, 177, 179, 187, 188, 189, 192, 193, 194, 200, 202, 203, 208, 209, 210, 211, 217, 218, 220, 221, 222
- IECA. Inhibidores de la ECA. 48
- IFN. Interferón. 49
- IL. Interleuquinas. 49, 66, 70, 248
- IMC. Índice de masa corporal. 61, 283
- INE. Instituto Nacional de Estadística. 71, 105, 211, 222

- JAK. Inhibidores de la quinasa Janus. 66, 70
- MAS. Receptor acoplado a la proteína G. 48
- NIH. National Institutes of Health. 59
- LDH. Lactato deshidrogenasa. 99
- ISUOG. Sociedad Internacional de Ultrasonidos en Ginecología y Obstetricia. 270
- RBD. Dominio de unión del receptor (receptor-binding domain, del inglés). 48
- RCIU. Retraso del crecimiento intrauterino. 29, 69, 117, 126, 127, 133, 141, 142, 149, 150, 158, 159, 165, 166, 171, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 190, 205, 206
- RCOG. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (del inglés). 105
- RMN. Resonancia magnética nuclear. 284
- RNA. Ácido ribonucleico. 38, 45, 73
- RPM. Rotura prematura de membranas. 35, 70, 117, 118, 126, 127, 133, 134, 142, 143, 149, 150, 158, 159, 166, 171, 179, 180, 181, 184, 209, 227
- RT-PCR. Reacción en Cadena de la Transcriptasa Inversa de la Polimerasa (del inglés). 34, 38, 61, 62, 93, 243, 244
- SARS-CoV-2. Coronavirus del Síndrome respiratorio agudo grave. 24, 25, 27, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 58, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 69, 70, 71, 73, 75, 76, 83, 87, 91, 92, 93, 103, 104, 114, 134, 175, 176, 177, 179, 181, 182, 184, 186, 187, 188, 190, 192, 193, 194, 197, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 212, 213, 214, 216, 217, 220, 221, 222, 227, 228, 231, 235, 236, 238, 239, 241, 242, 243, 246, 247, 250, 251, 252, 253, 255, 256, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 286
- SDRA. Síndrome de distrés respiratorio agudo. 103, 284
- sEng. Endoglia soluble. 52
- sFLt-1. Forma soluble de la tirosina quinasa. 54
- SEGO. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. 105
- STROBE. Protocolo de lista de guía de comprobación para estudios observacionales (del inglés). 31, 91, 301
- SOFA. Escala de sepsis y disfunción orgánica (del inglés). 31, 65, 294
- SpO<sub>2</sub>. Saturación periférica de oxígeno. 76, 293
- SRRA. Sistema renina-angiotensina-aldosterona. 25

- OMS. Organización Mundial de la Salud. 27, 43, 46, 47, 75, 79, 105, 107, 213, 223, 224, 235, 276
- PaO<sub>2</sub>. Presión arterial de oxígeno. 59, 60, 293
- PCR. Proteína C reactiva. 34, 38, 50, 57, 61, 62, 92, 93, 242, 243, 244, 281
- PE. Preeclampsia. 29, 51, 68, 70, 98, 99, 117, 118, 126, 127, 133, 134, 142, 149, 150, 158, 159, 165, 166, 171, 175, 181, 182, 184, 185, 188, 190, 191, 192, 193, 194
- PIGF. Factor del crecimiento plaquetario (del inglés). 53, 239
- PP. Parto prematuro. 71, 117, 126, 133, 142, 149, 158, 166, 171, 181, 182, 184, 190
- TAC. Tomografía axial computerizada. 63, 284
- TAD. Tensión arterial diastólica. 95, 98, 99
- TAS. Tensión arterial sistólica. 95, 98, 99
- TEP. Tromboembolismo pulmonar. 49
- TGCS. Clasificación de los 10 Grupos de Robson (The Ten Group Classification System, del inglés). 77, 79
- TMPRSS2. Proteasa transmembrana de serina 2 asociada con la superficie del huésped. 48
- TV. Transmisión vertical. 71
- TVP. Trombosis venosa profunda. 49
- UCI. Unidad de cuidados intensivos. 55, 56, 65, 67, 104, 120, 121, 129, 136, 137, 144, 145, 152, 153, 156, 161, 168, 173, 187, 189, 198, 205, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 228, 264, 279, 284
- UCIN. Unidad de cuidados intensivos neonatales. 36, 103, 104, 120, 121, 129, 130, 136, 137, 144, 145, 152, 153, 156, 161, 162, 168, 173, 174, 187, 189, 190, 219, 220, 228, 279, 285
- VEGF. Factor de crecimiento del endotelio vascular (del inglés). 53
- VIH. Virus de la inmunodeficiencia humana. 283
- VOC. Variante del SARS-CoV-2 de preocupación (Variant of concern, del inglés). 27, 46, 47
- VOI. Variante del SARS-CoV-2 de interés (Variant of interest, del inglés). 46, 47
- VUM. Variante bajo monitorización (Variant under monitoring, del inglés). 27, 46, 47



## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURAS	PÁGINA
1. Estructura del SARS-CoV-2.	45
2. Relación entre el SARS-CoV-2 y el SRRA.	48
3. Comparación de la invasión de las arterias espirales en el miometrio.	51
4. Factores angiogénicos y antiangiogénicos.	52
5. Activación del complemento y regulación en la placenta.	53
6. Fisiopatología de la preeclampsia.	53
7. Periodos epidémicos de la COVID-19 en España.	55
8. Evolución de la primera ola pandémica en España.	57
9. Clasificación de las gestantes en los Grupos de Robson.	79
10. Flujograma de gestantes reclutadas en la muestra estudiada.	113
11. Flujograma de gestantes infectadas en la muestra estudiada.	123
12. Flujograma de gestantes de la muestra de la primera ola pandémica.	130
13. Flujograma de gestantes infectadas de la muestra de la primera ola pandémica.	139
14. Flujograma de gestantes de la muestra de la segunda ola pandémica.	146
15. Flujograma de gestantes infectadas de la muestra de la segunda ola pandémica.	155
16. Flujograma de gestantes infectadas en primera y segunda olas pandémicas.	162
17. Flujograma de gestantes infectadas anteparto y periparto.	170



## ÍNDICE DE TABLAS

TABLAS	PÁGINA
1. Variantes SARS-CoV-2 VOC, VIC y VUM de la OMS.	47
2. Resumen de características demográficas, factores de riesgo y comorbilidades en la muestra global.	114
3. Resumen de resultados obstétricos en la muestra global.	117
4. Distribución del inicio y tipo de parto de la muestra global.	119
5. Resumen de resultados maternos y neonatales de la muestra global.	120
6. Distribución de gestantes y proporción de cesáreas por Grupos de Robson de la muestra global.	122
7. Resumen de características demográficas, factores de riesgo y comorbilidades de las gestantes infectadas de la muestra global.	124
8. Resumen de resultados obstétricos por sintomatología de las gestantes infectadas de la muestra global.	126
9. Distribución del inicio y tipo de parto por sintomatología de las gestantes infectadas de la muestra global.	128
10. Resumen de resultados maternos y neonatales por sintomatología de las gestantes infectadas de la muestra global.	129
11. Resumen de características demográficas, factores de riesgo y comorbilidades de la muestra de primera ola.	131
12. Resumen de los resultados obstétricos de la muestra de primera ola.	133
13. Distribución del inicio y tipo de parto de la muestra de primera ola.	135
14. Resumen de resultados maternos y neonatales de la muestra de primera ola.	136

---

15. Distribución de gestantes y proporción de cesáreas por Grupos de Robson en la muestra de primera ola.	138
16. Resumen de las características demográficas, factores de riesgo y comorbilidades por sintomatología de infectadas en la primera ola.	140
17. Resumen de resultados obstétricos por sintomatología de infectadas en la primera ola.	141
18. Distribución del inicio y tipo de parto por sintomatología de infectadas en la primera ola.	143
19. Resumen de resultados maternos y neonatales por sintomatología de infectadas en la primera ola.	144
20. Resumen de características demográficas, factores de riesgo y comorbilidades de la muestra de segunda ola.	147
21. Resumen de los resultados obstétricos de la muestra de segunda ola.	149
22. Distribución del inicio y tipo de parto en la muestra de la segunda ola.	151
23. Resumen de resultados maternos y neonatales de la muestra de segunda ola.	152
24. Distribución de gestantes y proporción de cesáreas por Grupos de Robson en la muestra de segunda ola.	154
25. Resumen de las características demográficas, factores de riesgo y comorbilidades por sintomatología de infectadas en la segunda ola.	156
26. Resumen de resultados obstétricos por sintomatología de infectadas en la segunda ola.	158
27. Distribución del inicio y tipo de parto por sintomatología de infectadas en la segunda ola.	160
28. Resumen de resultados maternos y neonatales por sintomatología de infectadas en la segunda ola.	161
29. Resumen de la edad, los factores de riesgo y comorbilidades de la comparativa entre olas pandémicas.	163
30. Resumen de los resultados obstétricos de la comparativa entre olas pandémicas.	165
31. Comparativa de los inicios y tipos de parto entre olas pandémicas.	167

---

32. Resumen de los resultados maternos y neonatales de la comparativa entre olas pandémicas.	168
33. Distribución de las gestantes y proporción de cesáreas por Grupos de Robson de la comparativa entre olas pandémicas.	169
34. Resumen de la comparativa de los resultados obstétricos de las gestantes infectadas anteparto y periparto.	171
35. Resumen de la comparativa del inicio y tipo de parto de las gestantes infectadas anteparto y periparto.	172
36. Resumen de la comparativa de los resultados maternos y neonatales de las gestantes infectadas anteparto y periparto.	173
37. Comparativa de la distribución de los Grupos de Robson en las gestantes infectadas ante y periparto.	174
38. Análisis multivariante de la relación entre la infección por SARS-CoV-2 y los antecedentes maternos.	176
39. Análisis multivariante de la relación entre la gravedad de la COVID-19 y los antecedentes maternos.	177
40. Análisis multivariante de la influencia de la COVID-19 en el RCIU, FMA y RPM.	180
41. Análisis multivariante de la influencia de la COVID-19 con la PE y la prematuridad.	182
42. Análisis multivariante de la influencia de la COVID-19 en el inicio de parto.	185
43. Análisis multivariante de la influencia de la COVID-19 en el tipo de parto.	186
44. Análisis multivariante de la influencia de la COVID-19 en varios resultados maternos.	187
45. Análisis multivariante de la influencia de la COVID-19 en varios resultados neonatales.	189
46. Análisis multivariante de la influencia de la COVID-19 en las cesáreas del grupo 2 de Robson.	192
47. Análisis multivariante de la influencia de la COVID-19 en las cesáreas del grupo 4 de Robson.	193
48. Análisis multivariante de la influencia de la COVID-19 en las cesáreas del grupo 10 de Robson.	194



## ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXOS	PÁGINA
1. Protocolo “Registro Español de Gestantes con COVID-19”.	275
2. Centros participantes en el Protocolo “Registro Español de Gestantes con COVID-19”.	289
3. Criterios de ingreso hospitalario en paciente COVID-19.	293
4. Criterios de Código Sepsis. Escala SOFA.	294
5. Profilaxis de enfermedad trombovenosa (ETV) en el embarazo y puerperio durante la pandemia COVID-19.	295
6. Compromiso del Investigador Principal del Hospital Universitario Son Espases.	297
7. Aprobaciones por el Comité de Ética de Investigación (CEIm).	298
8. Aprobación por la Comisión de Investigación del Hospital Universitario Son Espases.	300
9. Guía STROBE.	301
10. Consentimiento Informado del Hospital Universitario Son Espases.	303
11. Diagrama de flujo para la clasificación de los Grupos de Robson.	309





## RESUMEN

### IMPORTANCIA

La infección por el coronavirus SARS-CoV-2 ha generado una de las mayores emergencias sanitarias a nivel mundial y sigue estando activa.

Las infecciones producidas por otros virus respiratorios se han asociado a complicaciones en el embarazo y parto, por lo que la pandemia por COVID-19 puede afectar a la salud reproductiva y perinatal, siendo las mujeres embarazadas un grupo prioritario de estudio.

Al principio de la pandemia, no había consenso ni pautas específicas respecto al manejo del parto, con datos alarmantes de cesáreas y prematuridad.

Necesitamos conocer cómo ha sido la atención del parto, los resultados obstétricos y neonatales durante la pandemia por la COVID-19 en España.

Al analizar una población de mujeres embarazadas durante la primera y segunda olas pandémicas hace que el estudio se haya realizado en unas condiciones únicas, ya que no se disponía de vacunación ni se había descrito la reinfección.

Para realizar una comparativa estandarizada, se ha descrito la clasificación de Robson de los casos y controles de la muestra, lo que permite analizar los grupos de mayor relevancia de cesáreas en estos periodos de la pandemia.

### OBJETIVOS

- Analizar el manejo del parto realizado en las dos primeras olas pandémicas.
- Describir las comorbilidades y factores de riesgo que han tenido una mayor asociación a la infección por SARS-CoV-2.

- Estudiar las complicaciones obstétricas en las gestantes infectadas.
- Especificar las complicaciones maternas y neonatales derivadas de la COVID-19.
- Llevar a cabo la estandarización de las cesáreas según la clasificación Robson durante los periodos iniciales de la pandemia que nos permita identificar los grupos vulnerables.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional prospectivo en parte de casos y controles y en parte de cohorte, en el que participaron 79 hospitales españoles, con un total de 3275 embarazadas reclutadas, 1668 infectadas por COVID-19 y 1607 controles.

El periodo de estudio comprende del 8 de marzo 2020 al 4 de noviembre 2020, correspondiendo a casi la totalidad de las dos primeras olas pandémicas por SARS-CoV-2 en España.

La prueba diagnóstica empleada fue la detección de ARN viral de SARS-CoV-2 mediante la técnica de la Reacción en Cadena de la Transcriptasa Inversa de la Polimerasa (RT-PCR), que se realizó ante sospecha clínica de infección o en el screening universal en el momento del ingreso en la sala de partos, implantado a partir del 1 de abril del 2020.

Se consideró como caso a toda embarazada con infección por SARS-CoV-2 confirmada mediante PCR en cualquier momento de la gestación siguiendo el protocolo de toma de muestras establecido en cada centro, mayor de edad, capacitada y previo consentimiento.

Se consideró control a toda embarazada que no había dado nunca positivo y que tuvo un resultado negativo para la infección por SARS-CoV-2 en el test de cribado mediante PCR en el momento del ingreso. La elección del control se realizó tras un parto o cesárea de un caso producido en el mismo día o en el posterior, y previo consentimiento. En el análisis realizado en esta Tesis no se ha tenido en cuenta el emparejamiento entre casos y controles.

Se analizaron variables relacionadas con características demográficas, factores de riesgo y comorbilidades, los resultados obstétricos, inicio y tipo de parto, los resultados maternos y neonatales, así como la gravedad clínica de la COVID-19 en las gestantes infectadas.

## RESULTADOS

La infección por SARS-CoV-2 con cualquier sintomatología aumenta el riesgo de parto inducido y en la clínica leve o grave aumenta el riesgo de cesárea programada.

Los partos eutócicos han aumentado en la segunda ola respecto de la primera, a expensas de una disminución en los partos instrumentales y cesáreas, lo que se traduce en un menor intervencionismo.

La edad materna avanzada (>40 años) y la etnia no blanca presentan de forma significativa más riesgo de infección por SARS-CoV-2, en especial de forma más grave para las gestantes mayores de 31 años y las etnias latina y asiática.

Las enfermedades pulmonares crónicas tienen de forma significativa más riesgo de enfermedad leve, sin implicar una mayor predisposición a la infección por SARS-CoV-2.

Se ha observado un incremento significativo en el diagnóstico de muertes fetales anteparto en las gestantes con clínica leve o asintomática, mientras que el retraso del crecimiento intrauterino se incrementó en las asintomáticas.

Sólo la infección periparto incrementa de forma significativa el riesgo de RPM. La infección por SARS-CoV-2 no incrementó el riesgo de RPM.

La SARS-CoV-2 no tuvo influencia significativa en el desarrollo de preeclampsia aunque (en las pacientes que ya habían sido diagnosticadas de preeclampsia) la enfermedad severa incrementó el riesgo de presentar criterios de gravedad.

La infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo se asoció a prematuridad, posiblemente ocasionada por yatrogenia.

Las inducciones del parto y la realización de cesáreas programadas se incrementaron en las gestantes infectadas.

Las pacientes graves presentaron más eventos trombóticos y un mayor ingreso en UCI.

Los hijos de madres infectadas ingresaron más en UCIN, y en el caso de las infectadas asintomáticas su peso fue más bajo.

La COVID-19 no tuvo ninguna influencia en las cesáreas realizadas en el grupo 2 de Robson, mientras que la infección materna grave aumentó de forma significativa las cesáreas en los grupos 4 y 10, para el diagnóstico anteparto y periparto, respectivamente.

## CONCLUSIONES

Un mayor conocimiento de la enfermedad producida por el SARS-CoV-2 ha permitido realizar un manejo más conservador, incluso en las gestantes con mayor gravedad clínica, reduciéndose el número de cesáreas a expensas de un incremento en los partos eutócicos en la segunda ola pandémica.

Las características demográficas han tenido gran influencia en el riesgo y gravedad de la infección.

La COVID-19 en el embarazo puede favorecer resultados perinatales adversos con un mayor número de ingresos maternos y neonatales en UCI.

La estandarización por Grupos de Robson durante la pandemia ha permitido identificar los grupos de gestantes más vulnerables a finalizar el embarazo mediante cesárea, siendo posible realizar una comparativa entre diferentes centros sanitarios que favorezca la aplicación de nuevas estrategias para futuras situaciones de emergencia sanitaria.

### **Palabras clave**

SARS-CoV-2, embarazo, parto, cesárea, preeclampsia, prematuridad, feto muerto anteparto, rotura prematura de membranas, eventos trombóticos, bajo peso neonatal, UCI, Grupos de Robson.

## SUMMARY

### IMPORTANCE

The SARS-CoV-2 coronavirus infection has generated one of the biggest health emergencies worldwide and is still active.

Infections caused by other respiratory viruses have been associated with complications in pregnancy and childbirth, so the COVID-19 pandemic can affect reproductive and perinatal health, with pregnant women being a priority study group.

At the beginning of the pandemic, there was no consensus or specific guidelines regarding the management of childbirth, with alarming data on caesarean sections and prematurity.

We need to know how delivery care, obstetric and neonatal outcomes have been during the COVID-19 pandemic in Spain.

By analyzing a population of pregnant women during the first and second pandemic waves, this study was carried out in unique conditions, since vaccination was not available and reinfection had not been described.

To carry out a standardized comparison, the Robson classification of the cases and controls of the sample has been described, which makes it possible to analyze the most relevant groups of caesarean sections in these periods of the pandemic.

### OBJECTIVES

- To analyse the management of childbirth carried out in first two pandemic waves.

- To describe the comorbidities and risk factors that have had a greater association with SARS-CoV-2 infection.
- To study obstetric complications in infected pregnant women.
- To specify the maternal and neonatal complications from COVID-19.
- To carry out the standardization of caesarean sections according to the Robson classification during the initial periods of the pandemic that allows us to identify vulnerable groups.

## MATERIALS AND METHODS

This is a prospective observational study, partly case-control and partly cohort, in which 79 Spanish hospitals participated, with a total of 3,275 recruited pregnant women, of whom 1,668 infected with COVID-19 and, 1,607 controls.

The study period runs from March 8th, 2020, to November 4th, 2020, including almost all of the first two pandemic waves in Spain.

The diagnostic test used is the detection of SARS-CoV-2 viral RNA by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR), which was performed upon clinical suspicion of infection or in universal screening at the time of admission to delivery room, implemented as of April 1st, 2020.

Any pregnant woman with SARS-CoV-2 infection confirmed by PCR at any time of pregnancy was considered a case following the sampling protocol established in each center, of legal age, trained and with prior consent.

Control was considered to be any pregnant woman who had never tested positive and who had a negative result for SARS-CoV-2 infection in the PCR screening test at the time of admission. The choice of control was made after a delivery or caesarean section of a case occurred on the same or subsequent day, and with prior consent. In the analysis carried out in this Thesis, the pairing between cases and controls has not been taken into account.

Variables related to demographic characteristics, risk factors and comorbidities, obstetric outcomes, onset and type of delivery, maternal and neonatal outcomes, as well as the clinical severity of COVID-19 in infected pregnant women were analyzed.

## RESULTS

SARS-CoV-2 infection with any symptomatology increases the risk of induced labor and mild or severe symptoms increase the risk of elective caesarean section.

Eutocic deliveries have increased in the second wave compared to the first, at the expense of a decrease in instrumental deliveries and caesarean sections, which translates into less interventionism.

Advanced maternal age (>40 years) and non-white ethnicity present a significantly higher risk of SARS-CoV-2 infection, especially more severely for pregnant women older than 31 years and Latino and Asian ethnicities.

Chronic lung diseases have a significantly higher risk of mild disease, without implying a greater predisposition to SARS-CoV-2 infection.

A significant increase in the diagnosis of antepartum fetal deaths has been observed in pregnant women with mild or asymptomatic symptoms, while intrauterine growth retardation increased in asymptomatic women.

Only peripartum infection significantly increases the risk of PROM. SARS-CoV-2 infection did not increase the risk of PROM.

SARS-CoV-2 did not have a significant influence on the development of preeclampsia, although in patients who had already been diagnosed with preeclampsia, severe disease increased the risk of presenting severity criteria.

SARS-CoV-2 infection during pregnancy was associated with prematurity, possibly caused by iatrogenesis.

Labor inductions and scheduled caesarean sections increased in infected pregnant women.

Severe patients presented more thrombotic events and a greater admission to the ICU.

The children of infected mothers were admitted more to the NICU, and in the case of asymptomatic infected mothers their weight was lower.

COVID-19 had no influence on caesarean sections performed in Robson's group 2, whereas severe maternal infection significantly increased caesarean sections in groups 4 and 10, for antepartum and peripartum diagnosis, respectively.

## CONCLUSIONS

Greater knowledge of the disease caused by SARS-CoV-2 has allowed more conservative management, even in pregnant women with greater clinical severity, reducing the number of caesarean sections at the expense of an increase in normal deliveries in the second wave of the pandemic.

Demographic characteristics have had a great influence on the risk and severity of infection.

COVID-19 in pregnancy can favour adverse perinatal outcomes with a greater number of maternal and neonatal ICU admissions.

Robson's Group standardisation during the pandemic has made it possible to identify which groups of pregnant women are most vulnerable to ending their pregnancy by caesarean section, thus making possible a comparison between health centers that favours the application of new strategies for future health emergency situations.

### **Keywords**

SARS-CoV-2, pregnancy, delivery, caesarean section, preeclampsia, prematurity, stillbirth, premature rupture of membranes, thrombotic events, low birth weight, ICU, Robson's Groups.



# **I. INTRODUCCIÓN**



# I. INTRODUCCIÓN

## 1.1. UNA NUEVA ENFERMEDAD: LA COVID-19

La infección por el coronavirus SARS-CoV-2 ha generado una de las mayores emergencias socio-sanitarias a nivel mundial que se hayan conocido.

Desde el primer caso declarado de neumonía por el nuevo virus SARS-CoV-2 en China (Wuhan) en diciembre de 2019, la infección se extendió a nivel global.

La COVID-19 fue declarada pandemia el 11 de marzo del 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>1</sup>.

De hecho, en mayo de 2020 más de 5.3 millones de personas en todo el mundo se habían infectado, siendo España el quinto país con un mayor número de casos descritos<sup>1</sup>, continuando activa en la actualidad.

Tras tres años de pandemia persisten reflexiones y se plantean propuestas de mejora para evitar la situación de crisis vivida en España en el 2020, como el aumento de la comunicación entre los diferentes servicios asistenciales y el refuerzo de las estructuras sanitarias, promoviendo la coordinación de acciones en momentos de crisis.

Es necesario favorecer alianzas con Unidades de Investigación mejorando el asesoramiento científico, como los estudios de seroprevalencia realizados por el Instituto de Salud Carlos III y el Comité Español de Matemáticas.

La salud reproductiva y perinatal ha sido un área muy afectada por la pandemia de la COVID-19, de hecho las mujeres gestantes fueron declaradas grupo vulnerable y prioritario de estudio.

Históricamente se ha observado que las infecciones producidas por otros virus respiratorios han provocado complicaciones durante el embarazo, el parto y en los recién nacidos.

Al principio de la pandemia de la COVID-19 no había consenso ni pautas específicas sobre el manejo de las gestantes infectadas ni de sus partos, con datos publicados sobre cesáreas, prematuridad y mortalidad materno-neonatal muy alarmantes.

El desconocimiento de esta nueva enfermedad resaltó la necesidad de recoger y analizar datos, con el objetivo de comprender el comportamiento de la COVID-19 en el embarazo y poder garantizar una atención efectiva y segura.

Por todo ello, el Grupo Español de Seguridad Obstétrica (GESO) creó en marzo de 2020 el Registro Español de Gestantes con COVID-19, cuyo protocolo está reflejado en el Anexo 1 de esta Tesis. Para la recogida de datos se contó con la participación de investigadores principales de 79 hospitales de la red pública y privada del Sistema Nacional de Salud. La descripción de todos los centros participantes se encuentra en el Anexo 2.

Del análisis de los datos obtenidos del Registro Español de Gestantes comenzó el desarrollo de esta Tesis, ya que necesitábamos conocer cómo había sido la atención del parto y los resultados obstétricos y neonatales durante la pandemia por COVID-19 en España.

La investigación realizada aporta información sobre cómo la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo ha afectado a la salud de las madres, al desarrollo fetal y al manejo del parto, permitiendo proporcionar mejores recomendaciones obstétricas.

Incorporando la clasificación de los Grupos de Robson en la muestra estudiada se puede hacer una comparativa estandarizada a nivel nacional e internacional de las cesáreas efectuadas durante la pandemia.

Al realizar el análisis en unos periodos de tiempo en los que no se disponía de vacunación ni se habían descrito casos de reinfección, los datos analizados de esta Tesis son irrepetibles.

## 1.2. EL NUEVO CORONAVIRUS: SARS-COV-2

### 1.2.1. Características generales

Los Coronavirus (CoV) son unos patógenos importantes en humanos y vertebrados. Pueden infectar los sistemas respiratorio, gastrointestinal, hepático y nervioso central de humanos, ganado, aves, murciélagos y ratones, principalmente.

El SARS-CoV-2 posee una nucleocápside compuesta por genoma de ácido ribonucleico (RNA) de cadena simple, rodeada de una membrana bicapa (M)(E) sobre la que se insertan dos tipos de proteínas fosforiladas, la espícula S1 y S2.

La proteína S es común a todos los Coronavirus (CoVs) y consta de dos subunidades, la S1 y S2. Parece que la subunidad S1 es la que interacciona y se une al receptor ACE2, mientras que la subunidad S2 determina la fusión de la membrana con la de la célula huésped<sup>2</sup>.

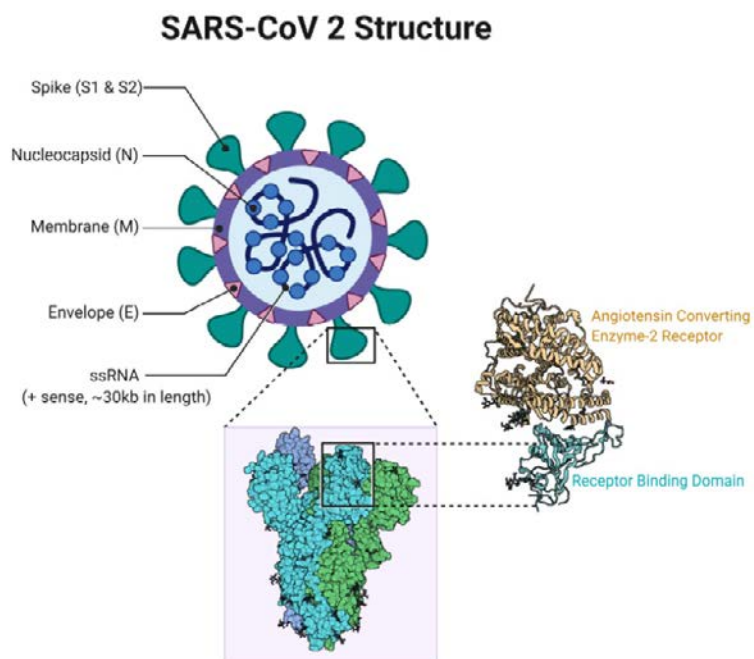


FIGURA 1. Estructura del SARS-CoV-2. Extraído de "Features, Evaluation and Treatment Coronavirus COVID-19". Elaborado por Singh R.B, MD<sup>2</sup>.

El mecanismo de transmisión es de persona-persona por gotas respiratorias después del contacto cercano con una persona infectada (< 2 metros) o mediante contacto directo con superficies contaminadas por secreciones infectadas. Hay datos que sugieren que la transmisión también puede producirse por vía fecal-oral a través de heces contaminadas, pero la propagación por esta vía es menos relevante<sup>3</sup>.

Las variantes del SARS-CoV-2 evolucionan de forma continua, estableciéndose sistemas de nomenclatura para su uso en investigación científica.

La OMS categorizó en variantes el virus del SARS-CoV-2<sup>4</sup>:

- **Variante de preocupación (VOC, Variant of Concern).**  
Caracterizada por:
  - Aumento de la severidad clínica.
  - Cambios epidemiológicos con mayor asistencia sanitaria.
  - Disminución de la eficacia de las vacunas disponibles.
  
- **Variante de interés (VOI, Variant of Interest).**  
Caracterizada por:
  - Mutaciones en el genoma en relación con el virus de referencia.
  - Transmisión comunitaria o detección en varios países.
  
- **Variante bajo monitorización (VUM, Variant Under Monitoring).**  
Caracterizada por:
  - Mutaciones en el genoma en relación con el virus de referencia.
  - Signos de crecimiento sobre otras variantes circulantes.
  - Impacto epidemiológico no esclarecido que requiere de monitorización pendiente de nueva evidencia.

Con el fin de contribuir a los debates públicos sobre las variantes, la OMS convocó a algunos Laboratorios de Referencia de la COVID-19, representantes de la iniciativa GISAID, Nextstrain, y otros expertos de nomenclatura Viroológica y Microbiana.

DENOMINACIÓN DE LA OMS	LINAJE PANGO	LINAJE GISAID	CLADO NEXTSTRAIN	PRIMERAS MUESTRAS DOCUMENTADAS	FECHAS DE DESIGNACIÓN
Alfa	B.1.1.7	GRY	20I(V1)	Reino Unido, septiembre 2020	VOC:18/12/2020 Anteriormente preocupante: 9/3/2020
Beta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H(V2)	Sudáfrica, mayo 2020	VOC:18/12/2020 Anteriormente preocupante: 9/3/2022
Gamma	P.1	GR/501Y.V3	20J(V3)	Brasil, noviembre 2020	VOC:11/1/2021 Anteriormente preocupante: 9/3/2022
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1	21A,21I,21J	India, octubre 2020	VOI:4 abril 2021 VOC:11 mayo 2020 Anteriormente preocupante: 7/6/2022
Ómicron	B.1.1.529	GR/484A	21K	Varios países	VUM: 24/11/2021 VOC:26 noviembre 2021 Anteriormente preocupante: 14/3/2023

*TABLA 1. Definiciones de las variantes VOC, VOI y VUM de la OMS. Extraído de "Organización Mundial de la Salud. Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2". Elaborado por Grupo de Trabajo de la OMS sobre Evolución Viral<sup>4</sup>.*

## 1.2.2. Fisiopatología

### 1.2.2.1. El sistema renina-angiotensina-aldosterona

El SARS-CoV-2 tiene una relación estrecha con el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) a través de la enzima de conversión de la angiotensina II (ECA2).

Como es conocido, el SRAA tiene un papel esencial en la homeostasis del sistema cardiovascular a través de sus efectos en la regulación de la presión arterial y equilibrio electrolítico<sup>5</sup>.

En su vía clásica, la renina degrada el angiotensinógeno en angiotensina I, que posteriormente se convierte en angiotensina II por la acción de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA). La angiotensina II es un potente agente vasoconstrictor. En el equilibrio actúa la enzima de conversión de la angiotensina II (ECA2), que degrada la angiotensina II en angiotensinas (1-7), péptidos que presentan propiedades vasodilatadoras, antioxidantes y antiinflamatorias.

Según algunas hipótesis, el virus emplea la ECA2 como receptor funcional para introducirse en las células del tracto respiratorio.

La subunidad S1 del virus es la que contiene el dominio de unión al receptor (RBD) de ECA2. Para permitir su unión se precisa de una enzima proteasa, denominada serin-proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2), que escinde la subunidad S1 en dos puntos diferentes y posteriormente la subunidad S2 induce la fusión de las membranas, facilitando la entrada del virus en las células diana mediante endocitosis<sup>6</sup>. La expresión de ECA2 no varía según género, raza o edad.

Las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad COVID-19, parecen depender de la presencia en el huésped de procesos autoinmunes, comorbilidades o enfermedades previas<sup>5</sup>.

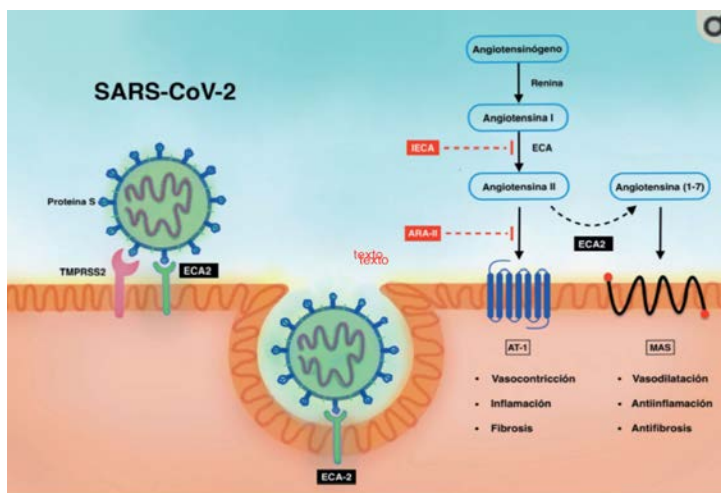


FIGURA 2. Relación entre el SARS-CoV-2 y el SRAA. Extraído de "Sistema renina-angiotensina-aldosterona y COVID-19. Implicaciones clínicas". Elaborado por Pérez et al<sup>5</sup>.

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; AT-1: receptor tipo 1 de la angiotensina II; ECA: enzima de conversión de la angiotensina I; ECA2: enzima de conversión de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la ECA; MAS: receptor acoplado a proteína G; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TMPRSS2: proteasa transmembrana de serina 2 asociada con la superficie del huésped.



La ECA2 está altamente representada en la superficie de células epiteliales del alveolo pulmonar, endotelio vascular y en el epitelio intestinal<sup>2</sup>.

La patogénesis por la que el SARS-CoV-2 podría provocar neumonía se describe en dos fases:

- **La precoz:** caracterizada por la replicación viral y el daño tisular inducido por el virus.
- **La tardía:** inducción en el huésped de una respuesta inmune mediante el reclutamiento de linfocitos T, monocitos y neutrófilos.

De esta forma se incrementa la síntesis del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, la síntesis de colonias de granulocitos y macrófagos, interleucinas (IL) 1, 6, 1 $\beta$ , 8 y 12 e interferón (IFN) gamma.

Además, en los casos severos de COVID-19 se ha descrito una sobreestimulación del sistema inmune que induce la llamada “tormenta de citoquinas”. La liberación excesiva en sangre de IL-6 y TNF- $\alpha$  origina una respuesta inflamatoria local y sistémica, con incremento de la permeabilidad vascular<sup>7,8</sup>.

Esta hiperrespuesta podría explicar los altos índices de trombosis venosa profunda (TVP), accidente cerebrovascular (ACV), y tromboembolismo pulmonar (TEP) descritos en los pacientes más graves.

#### *1.2.2.2. Activación del complemento*

Además de la excesiva reacción inmunológica en el huésped, que provoca el daño celular, se suma la alteración en el sistema de coagulación mediante la activación del sistema del complemento<sup>9</sup>.

El complemento humano es un sistema funcional de unas treinta formas proteicas del suero que interaccionan entre sí regulando una cascada enzimática que permite una amplificación de la respuesta humoral. La activación y fijación del complemento a un microorganismo constituye un importantísimo mecanismo de la respuesta inmune<sup>10</sup>.

Los componentes, por orden de activación, son el C1q, C1r, C1s, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8 y C9.

Un componente se escinde proteolíticamente en dos fragmentos, el de mayor tamaño se designa colocando tras la denominación del componente original una “b”, y el de menor tamaño con una “a”. Las formas inactivas se denominan colocando una “i” delante del componente respectivo.

La mayoría de los componentes del complemento se sintetizan en el hígado.

Las consecuencias de la activación y fijación del complemento incluyen:

- Lisis del microorganismo o célula diana.
- Opsonización de antígenos o inmunocomplejos.
- Mejora de la respuesta inflamatoria.
- Neutralización de ciertos virus.
- Eliminación de inmunocomplejos.

Existen tres rutas de activación de complemento:

- **Vía clásica:** unión del componente del complemento 1q (C1q) a sustancias activas como DNA de células apoptóticas, proteína C reactiva (PCR) o complejos inmunes.
- **Vía alternativa:** el complemento interacciona directamente con la superficie del microorganismo.
- **Vía de las lecitinas:** variante de la vía clásica, pero se inicia sin necesidad de anticuerpos, y por lo tanto pertenece al sistema de inmunidad natural.

Las tres vías comparten las últimas fases, consistentes en el ensamblaje sobre la superficie del microorganismo, denominado complejo de ataque de membrana.

En las manifestaciones severas por infección por SARS-CoV-2 se ha descrito la activación del complemento a través de las tres vías en células pulmonares y en el endotelio vascular. El proceso inflamatorio inducido provoca daño pulmonar y endotelial, que justifica la hemólisis y los procesos trombóticos descritos en la COVID-19<sup>11,12</sup>.

### 1.2.2.3. Fisiopatología en la preeclampsia

En el embarazo de forma fisiológica se produce una activación del complemento. Según Richani et al.<sup>13</sup> los C3a y C5a se incrementan desde la semana 20 hasta la 42 del embarazo, produciéndose una compensación concomitante mediante la síntesis de proteínas reguladoras en sangre materna y en la interfase placentaria.

Además, en el desarrollo de la preeclampsia (PE), la placenta desempeña un papel fundamental. Recientes hipótesis describen una invasión trofoblástica anómala de las arterias espirales en el miometrio, produciendo vasoconstricción e hipoxia placentaria<sup>14</sup>.

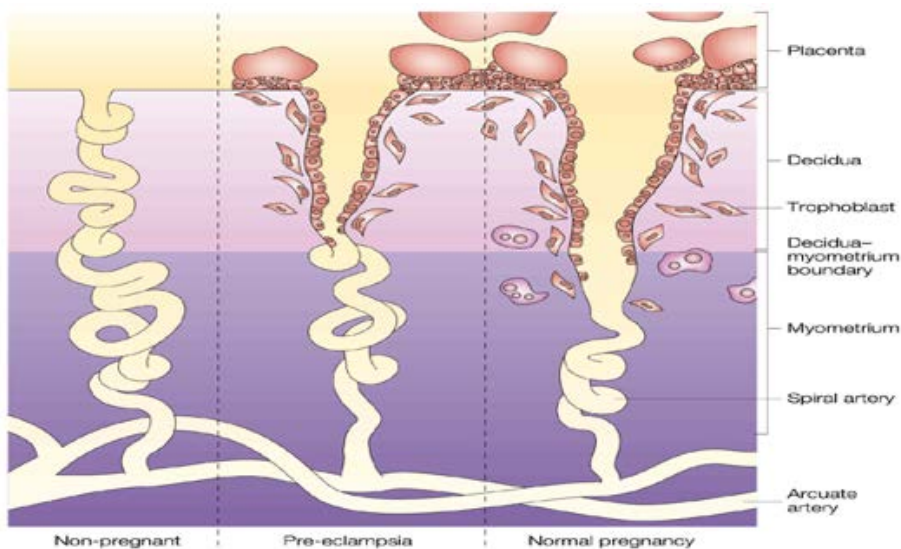


FIGURA 3. Comparación de la invasión de las arterias espirales en el miometrio. Extraído de "A bad combination". Elaborado por Bell E<sup>14</sup>.

Este estado de hipoxia induce la liberación a la circulación materna de citoquinas proinflamatorias y factores placentarios antiangiogénicos, como la forma soluble de la tirosina quinasa (sFlit-1) y la endoglina soluble (s-ENG), con disminución de biodisponibilidad de factores de crecimiento endotelial, que conlleva disfunción endotelial con vasoconstricción, agentes procoagulantes y aumento de la permeabilidad endotelial<sup>15</sup>.

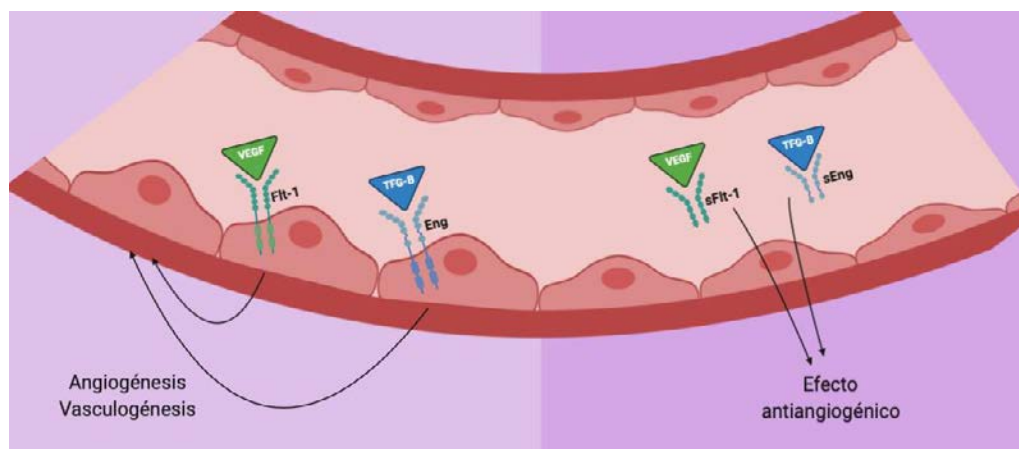


FIGURA 4. Factores angiogénicos y antiangiogénicos. Extraído de "Factores angiogénicos y antiangiogénicos en la preeclampsia". Elaborado por Vargas et al<sup>16</sup>.

El mecanismo por el que se produce la activación del sistema del complemento en la infección por el SARS-CoV-2 no está claro. Se sugiere que niveles plasmáticos elevados de C5a y C5b-9 provocan anomalías en la síntesis de factores angiogénicos implicados en el desarrollo de estados hipertensivos en el embarazo<sup>17,18</sup>.

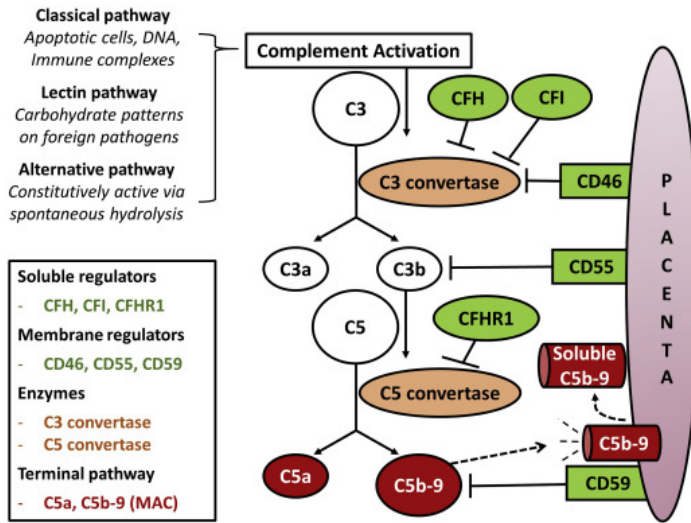


FIGURA 5. Activación del complemento y regulación en la placenta. Extraído de “Complement in preeclampsia and HELLP syndrome”. Elaborado por Burwick et al<sup>18</sup>.

Diversos estudios<sup>19-22</sup> encuentran una asociación significativamente alta entre las mujeres gestantes con infección por SARS-CoV-2 y el desarrollo de preeclampsia, especialmente con criterios de gravedad (CG).

Una de las hipótesis se basa en que el virus emplea la ECA2 como receptor funcional para introducirse en las células del tracto respiratorio.

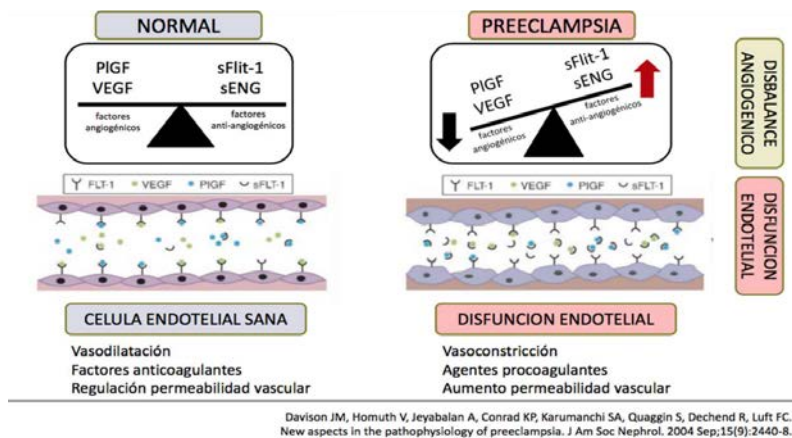


FIGURA 6. Fisiopatología de la preeclampsia. Extraído de “Marcadores angiogénicos de preeclampsia relación SFlit-1/PIGF”. Elaborado por Antista M.S.<sup>23</sup>.

Además, el SRAA es un importante regulador de la función placentaria modulando la proliferación trofoblástica, angiogénesis y el flujo sanguíneo que se traduce en un equilibrio entre la vasoconstricción y la vasodilatación.

La vasoconstricción e inflamación descritas en las embarazadas infectadas por SARS-CoV-2 incrementan la síntesis de sFLt-1 con un descenso de factores proangiogénicos.

### 1.3. EVOLUCIÓN DE LA PANDEMIA POR LA COVID-19 EN ESPAÑA

Algunas de las actuaciones planteadas en la lucha contra la COVID-19 han sido fundamentales, como el diagnóstico precoz, las medidas de prevención, la implicación de la comunidad y finalmente la vacunación de la población.

Sin embargo, teniendo en cuenta que la infección por el SARS-CoV-2 no es el primer brote de enfermedad respiratoria grave causado por un coronavirus (CoV), en esta pandemia se han podido observar desigualdades y carencias derivadas de la ausencia de un modelo robusto de salud pública.

En relación con la pandemia se puede comentar que su incidencia ha ido fluctuando a lo largo de su evolución, al igual que ha ocurrido a nivel mundial.

Según el Instituto de Salud Carlos III se han registrado seis periodos epidémicos<sup>24</sup> en España:

- **Primer periodo:** desde inicio de la pandemia hasta el 21 de junio 2020.
- **Segundo periodo:** del 22 junio hasta el 6 de diciembre 2020.
- **Tercer periodo:** del 7 de diciembre 2020 hasta el 14 marzo 2021.
- **Cuarto periodo:** del 15 de marzo 2021 hasta el 19 de junio 2021.
- **Quinto periodo:** del 20 junio 2021 hasta el 13 de octubre 2021.
- **Sexto periodo:** del 14 octubre 2021 hasta el 27 de marzo 2022.

El **séptimo periodo** comienza a partir del 28 de marzo de 2022, momento de entrada en vigor de la nueva estrategia de Vigilancia que establece el seguimiento de todos los casos sospechosos o confirmados en personas mayores de 60 años y de los pacientes hospitalizados de cualquier edad.

Como puede observarse en la figura 7, el comportamiento de las olas ha sido diferente entre ellas y muy especialmente de la primera.

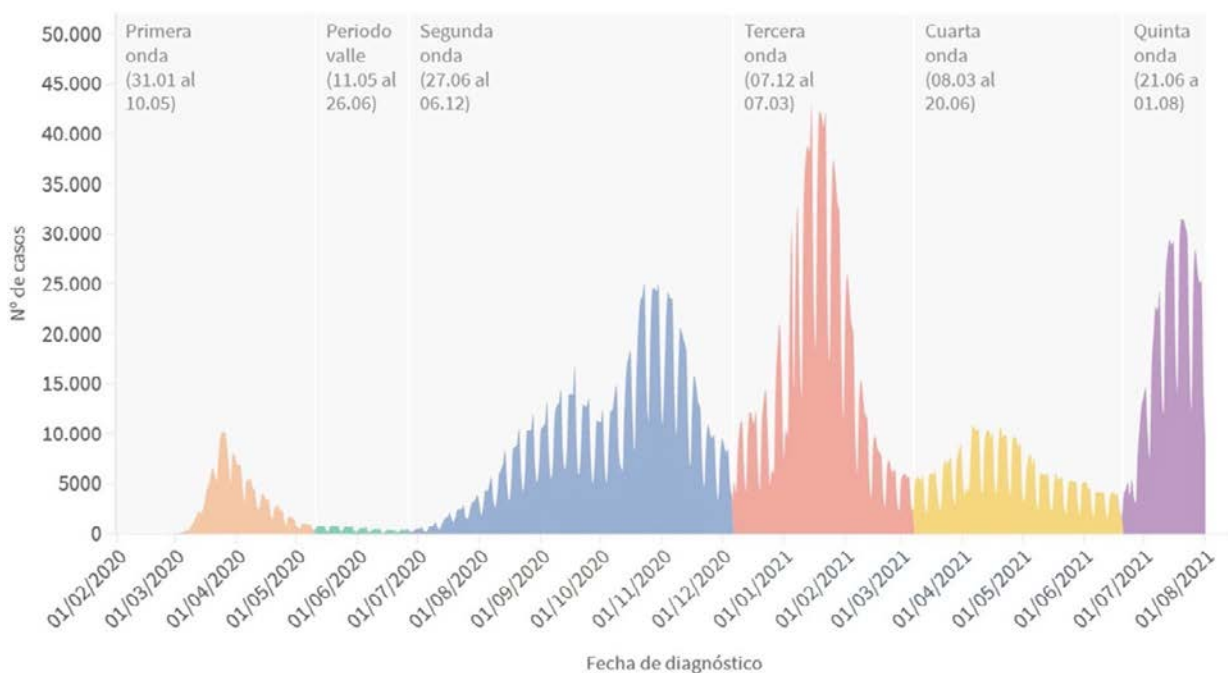


FIGURA 7. Periodos epidémicos de la COVID-19 en España. Extraído de “Lecciones de la vigilancia de la COVID-19. Necesidad urgente de una nueva vigilancia en salud pública”. Realizado por Sierra et al<sup>25</sup>.

Un aumento en la capacidad diagnóstica junto con la mejora de la estrategia de detección precoz de casos y su seguimiento han contribuido a la diferencia de los patrones observados durante la pandemia.

Según la información proporcionada por el Ministerio de Sanidad, a 26 de septiembre 2022 (Actualización 637), la tasa de ingreso en UCI por COVID-19 fue del 1.65% del total de los pacientes hospitalizados por esta enfermedad (datos disponibles en [www.sanidad.gob.es](http://www.sanidad.gob.es)).

A fecha de 17 de marzo 2023 el Ministerio de Sanidad había notificado un total de 13 783 163 casos confirmados y 119872 de casos fallecidos desde el inicio de la pandemia de la COVID-19 (datos disponibles en [www.sanidad.gob.es](http://www.sanidad.gob.es)), situando la tasa de letalidad en el 0.89% (Disponibles en: <https://datosmacro.expansion.com>).

Dado que el estudio de esta Tesis recoge una muestra poblacional de gestantes correspondientes a la primera y segunda ola, sólo vamos a describir estos dos periodos.

### 1.3.1. Primera ola pandémica

Los dos primeros casos se detectaron el 31 de enero de 2020 en La Gomera y el 9 de febrero en Mallorca, importados de Alemania y Francia, respectivamente, y no originaron casos secundarios.

Entre el 24 y 25 de febrero se notificaron cinco casos en diferentes comunidades autónomas, el 2 de marzo se detectaron 114 nuevos diagnósticos, con un incremento progresivo en el número de casos notificados que alcanzaron el 38% del 9 al 15 de marzo.

Ante la gran amenaza por el incremento en el número de casos y la necesidad de implementar medidas coordinadas, el 14 de marzo se declaró el estado de alarma mediante el Real Decreto 463/2020.

La rápida evolución de la situación hizo imposible la notificación diaria individualizada, lo que condujo al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) a transmitir diariamente los datos de los casos, hospitalizaciones, ingresos en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y fallecimientos, con el objetivo de proporcionar un seguimiento de la pandemia<sup>25</sup>.

Según los resultados del estudio nacional de sero-prevalencia ENE-COVID<sup>26</sup> en el pico de esta ola las infecciones diarias se acercaban a 10000 casos.



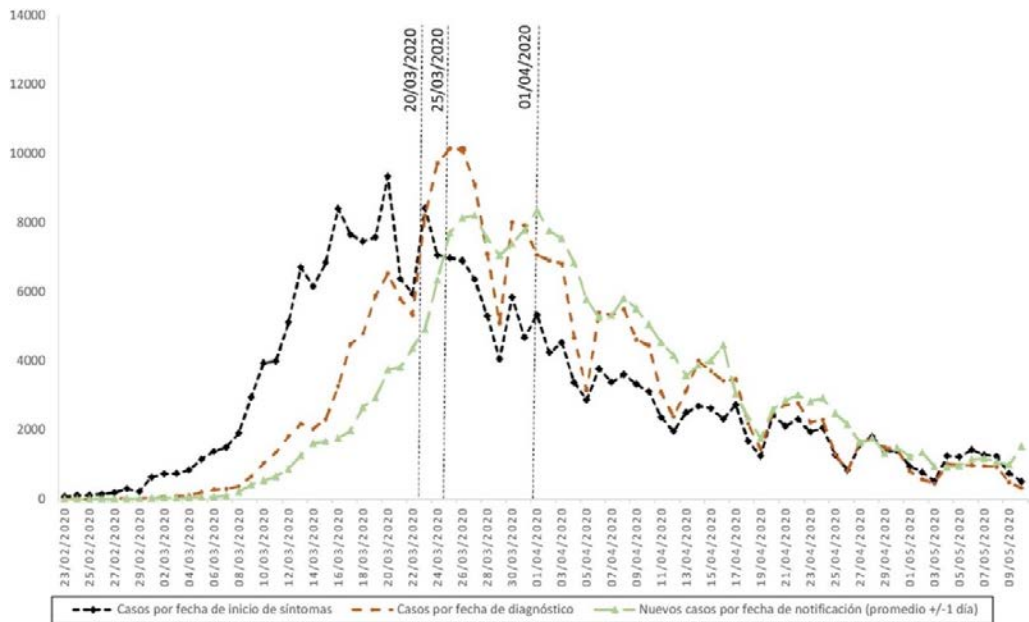


FIGURA 8. Evolución de la primera ola pandémica en España. Extraído de “Lecciones de la vigilancia de la COVID-19. Necesidad urgente de una nueva vigilancia en salud pública”. Realizado por Sierra et al<sup>25</sup>.

El 28 de abril de 2020 el Ministerio de Sanidad estableció “un plan para la transición hacia una nueva normalidad”<sup>27</sup>, iniciándose el proceso de desescalada el 4 de mayo con finalización el 21 de junio de 2020. Este plan incluía cuatro fases con incremento progresivo de las actividades socioeconómicas y de la movilidad.

### 1.3.2. Segunda ola pandémica

A finales de junio 2020 se iniciaba de forma lenta la segunda ola y, con el aprendizaje obtenido de la primera, se pudieron consolidar sistemas adicionales para el seguimiento de la pandemia.

En esta ola cabe destacar el sistema de recogida de resultados de laboratorio SERLAB<sup>®</sup>, que incluyó desde el primer momento todos los datos de las pruebas de reacción de cadena de la polimerasa (PCR), los test rápidos de antígenos y otras pruebas moleculares, que se habían realizado tanto en hospitales

públicos como privados, permitiendo obtener una importante información de la cobertura nacional. También se inició la vigilancia nacional de brotes COVID-19, que sirvió de gran ayuda a los grupos de población de mayor riesgo.

El estudio realizado por ENE-COVID<sup>26</sup> estima que la sensibilidad del sistema pasó de un 9.7% en la primera ola al 60-80%.

Las características de esta ola y su comportamiento fueron diferentes de los de la primera, hubo menor proporción de casos en mujeres, la edad media del paciente descendió de 61 años a 41 años, y la proporción de pacientes asintomáticos aumentó de un 6% a un 40%.

Todo ello justificado por una mejora de la estrategia de detección precoz de la infección por SARS-CoV-2, que permitió realizar un adecuado seguimiento de los casos.

## 1.4. INFECCIÓN DEL SARS-COV-2 EN LA POBLACIÓN GENERAL

### 1.4.1. Manifestaciones clínicas

La COVID-19 cursa con síntomas clínicos similares a los de una infección respiratoria de vías altas, presentando fiebre, tos y dificultad respiratoria en el 70% de los casos<sup>28</sup>. A diferencia de otros coronavirus, los síntomas intestinales son menos frecuentes.

El periodo de incubación medio es de 5 días con una duración media de la excreción viral de 20 días<sup>29,30</sup>.

La clínica se autolimita en 1-2 semanas y se desconoce el periodo de contagiosidad, siendo los síntomas más frecuentes fiebre, tos y expectoración, disnea, mialgias o diarrea<sup>31-33</sup>.

Aunque el sistema respiratorio es el órgano diana del SARS-CoV-2, también se han descrito efectos en otros sistemas<sup>34</sup>:

- **Cardiovascular:** miocarditis, arritmias, hipercoagulabilidad, y un empeoramiento de enfermedad coronaria preexistente.

- **Hematológico:** leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, estado de hipercoagulabilidad y endotelitis vascular.
- **Sistema nervioso central:** anosmia, ageusia, cefalea y Síndrome de Guillain-Barré.
- **Hepatobiliar:** daño tisular vírico, alteración ACE2 e hipoxia.
- **Renal:** citotoxicidad, alteración SRAA, inflamación inducida por citoquinas y vasculitis endotelial.
- **Gastrointestinal:** citotoxicidad del virus sobre la mucosa intestinal, diarrea, náuseas/vómitos, anorexia y abdominalgia.
- **Manifestaciones endocrinológicas:** hiperglucemia, cetoacidosis euglucémica y cetoacidosis diabética.
- **Manifestaciones cutáneas:** lesiones en partes acras que simulan sabañones.
- **Enfermedades mentales:** ansiedad, insomnio, depresión y Síndrome de estrés post-traumático.

Los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH) han clasificado la COVID-19 en cinco formas sintomáticas<sup>35</sup>:

- **Asintomática.**
- **Enfermedad leve:** presencia de fiebre, tos y dificultad respiratoria, mialgia y cefalea. Otros síntomas que pueden aparecer son la odinofagia, malestar, cefalea, mialgias, náuseas, vómitos y diarrea. La anosmia y ageusia son aún menos frecuentes<sup>28</sup>.
- **Enfermedad moderada:** evidencia clínica o radiológica de infección del tracto respiratorio, fracción de presión arterial de oxígeno entre la fracción inspirada de oxígeno ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )  $\geq 300$  o saturación de  $\text{O}_2$   $\geq 94\%$  a aire ambiente.

- **Formas severas:** fracción de presión arterial de oxígeno entre fracción inspirada de oxígeno  $< 300$  ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) con marcada taquipnea ( $>30$  respiraciones por minuto) o saturación de  $\text{O}_2 < 94\%$  a aire ambiente o presencia de infiltrados pulmonares que afectan a más del 50% del parénquima pulmonar.
- **Enfermedad crítica:** fallo respiratorio, shock séptico o multiorgánico.

Las infecciones asintomáticas se estimaban en un 33%<sup>36</sup>, que posteriormente con la vacunación de la población se ha ido incrementando hasta un 47.5%.

La distribución de las formas sintomáticas según el CDC de China era del 81% con enfermedad leve o moderada, un 14% con enfermedad severa y un 5% con enfermedad crítica<sup>37</sup>.

La tasa de letalidad global es aproximadamente del 2.3% y en especial, en pacientes con enfermedad crítica<sup>37</sup>.

### 1.4.2. Reinfeción

El 1 de septiembre de 2021 la CDC presentó una actualización de la definición de caso de vigilancia nacional del COVID-19, que incluye las reinfecciones posteriores a infecciones probadas o confirmadas<sup>38</sup>.

Múltiples estudios calculan el riesgo de reinfeción inferior al 1%, que ocurriría entre los 6 y 9 meses de la primoinfección en el 80-85% de los casos<sup>39-43</sup>.

Sin embargo, con la variante ómicron se ha observado que personas infectadas con otras variantes previamente tenían un riesgo de reinfeción superior<sup>44</sup>.

Aunque algunos estudios sugieren que la clínica de las reinfecciones es más leve que las primoinfecciones<sup>45</sup>, se han notificado reinfecciones severas con desenlaces mortales<sup>46-48</sup>.

No obstante, se precisa más evidencia para poder saber con qué frecuencia ocurren, cuáles son las personas que presentan mayor riesgo de reinfeción y qué gravedad presenta la enfermedad en estos casos.

### 1.4.3. Factores de riesgo

En las formas severas de la enfermedad se han descrito pacientes con comorbilidades asociadas casi en el 50% de los casos.

- Edad avanzada del paciente ( $\geq 65$  años).
- Asma.
- Cáncer.
- Enfermedades cerebrovasculares.
- Niños con enfermedades de complejidad médica, como alteraciones genéticas, neurológicas, cardiopatías congénitas, obesidad, diabetes, asma u otras enfermedades pulmonares crónicas, estados de inmunosupresión o drepanocitosis.
- Enfermedades pulmonares crónicas.
- Fibrosis quística.
- Diabetes mellitus.
- Discapacidad física.
- Enfermedades cardíacas crónicas.
- Inmunosupresión.
- Enfermedades mentales y demencia.
- Obesidad ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) o sobrepeso ( $\text{IMC}$  entre 25 y 29  $\text{kg/m}^2$ ).
- Talasemia o drepanocitosis.
- Estados de inmunodeficiencias.
- Trasplante de órganos o médula ósea.
- Tuberculosis.
- Uso de corticosteroides u otras medicaciones inmunosupresoras.

### 1.4.4. Diagnóstico

Las pruebas diagnósticas de la infección por SARS-CoV-2 empleadas hoy en día son:

#### 1.4.4.1. Tests moleculares

El “gold standard” para el diagnóstico del SARS-CoV-2 es la técnica de la reacción en cadena de la transcriptasa inversa de la polimerasa (RT-PCR)<sup>49</sup>,

validada por la Food and Drug Administration (FDA), y se basa en la detección del ácido nucleico del SARS-CoV-2 en muestras obtenidas mediante hisopos del área oro-nasofaríngea, ya que es donde se detecta la mayor carga viral. Su sensibilidad es muy alta, próxima al 100%.

En España durante la primera ola muchos pacientes con clínica de COVID-19 no dispusieron de RT-PCR, incluyendo mujeres embarazadas y buena parte de la población general<sup>26,50</sup>.

En aquellos pacientes más graves o intubados, también parecen ser útiles las muestras del tracto respiratorio inferior, que en estos casos se obtienen mediante esputo o lavados endotraqueales/bronquio-alveolares<sup>51</sup>.

Una peculiaridad del SARS-CoV-2 es la persistencia de PCR positivas en algunos de los pacientes recuperados de la COVID-19, hecho que nunca se había observado en otras enfermedades infecciosas en humanos<sup>52</sup>.

Los tests de antígenos tienen una menor sensibilidad, pero presentan la ventaja respecto a la prueba molecular de PCR de su rapidez diagnóstica.

#### *1.4.4.2. Tests serológicos*

El diagnóstico serológico consiste en la determinación de anticuerpos en sangre periférica tras infección. Podrían ser útiles para evaluar la inmunidad conferida mediante infección o vacunación<sup>2</sup> debido a su alta sensibilidad y especificidad.

El estudio realizado por Pollán et al.<sup>26</sup>, desde el 27 de abril al 11 de mayo de 2020, refiere que, en una muestra española de 61075 participantes, un tercio de los seropositivos eran asintomáticos y un 16.9% de los sintomáticos fueron seropositivos, por lo que los tests serológicos podrían ser útiles en situaciones en las que no se disponga de test de PCR y en infecciones asintomáticas.

#### *1.4.4.3. Otros estudios analíticos*

En la fase inicial suele haber linfopenia leve sin otras anomalías analíticas. En algunos casos de empeoramiento clínico se identifica un aumento de la linfopenia, con un recuento linfocitario menor de 1500/ $\mu$ L en el 90% de los pacientes. Otros hallazgos analíticos frecuentes son la trombocitopenia, la prolongación del tiempo de protrombina, el aumento de enzimas hepáticas y la

elevación de marcadores inflamatorios sistémicos, con aumento de la enzima lactato deshidrogenasa, la ferritina, la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular.

Pruebas de laboratorio estudiadas como marcadores de pronóstico son la troponina I, el recuento de plaquetas y el índice neutrófilos/linfocitos<sup>53</sup>.

#### *1.4.4.4. Pruebas de imagen*

Las pruebas de imagen han demostrado ser útiles en el manejo y seguimiento de los pacientes sintomáticos. Es frecuente que las exploraciones con radiología de tórax y tomografía axial computerizada (TAC) sean normales al inicio de la enfermedad<sup>54</sup>, con aparición de infiltrados bilaterales o patrones de consolidación en fases más avanzadas de la enfermedad, aunque también observados en el 50% de los pacientes asintomáticos<sup>1</sup>.

La evaluación pulmonar con ultrasonidos permite valorar la progresión de la afectación, desde patrones focales intersticiales a “pulmón blanco” (hiperecogénico).

### **1.4.5. Medidas de prevención primaria. Vacunación**

Las medidas de prevención primaria tienen el objetivo de evitar la propagación del SARS-CoV-2.

#### *1.4.5.1. Protección personal*

La prevención del contagio consiste en el lavado frecuente de manos, uso de mascarilla y el mantenimiento de la distancia interpersonal de al menos dos metros<sup>55</sup>.

#### *1.4.5.2. Vacunación*

El desarrollo de las vacunas ha sido especialmente útil en la lucha contra la COVID-19. La vacunación reduce el riesgo de desarrollar la enfermedad en sus formas más graves.

El secuenciado del genoma del virus SARS-CoV-2 ha permitido el desarrollo de diferentes vacunas y estrategias, siendo de especial relevancia

las dirigidas a la codificación de la proteína S o antígenos derivados de la misma<sup>56</sup>.

#### 1.4.6. Medidas de prevención secundaria

Son medidas que tienen como objetivo reducir el riesgo de infección en las situaciones de exposición al virus SARS-CoV-2 en determinadas condiciones o tras exposición accidental sin medidas de protección.

##### 1.4.6.1. Profilaxis pre-exposición

Está indicada en pacientes no vacunados, con alto riesgo de progresión a enfermedad grave o en determinadas condiciones en las que se presuponga una respuesta subóptima a la vacunación, sin olvidar el uso de medidas de protección individual.

Algunas de las terapias descritas son el empleo de una combinación de anticuerpos monoclonales como el **tixagevimab-cilgavimab** y el uso de antivirales como el **remdesivir**<sup>57,58</sup>.

##### 1.4.6.2. Profilaxis post-exposición

Es una profilaxis que se realiza tras un contacto sin el uso de medidas de protección con el SARS-CoV-2 siendo las indicaciones para los pacientes que tengan las mismas situaciones que las descritas en el apartado anterior.

Las recomendaciones incluyen la comunicación a los servicios sanitarios, el uso de mascarillas y mantener un distanciamiento social al menos durante los 10 días posteriores a la exposición<sup>59</sup>, así como la realización de tests diagnósticos seriados al menos durante los 5 días siguientes, ya que la variante ómicron parece tener un periodo de incubación más corto<sup>60</sup>. La excepción para realizar estos tests seriados sería en los casos asintomáticos con antecedente de infección por SARS-CoV-2 reciente (<1 mes).

Además, la FDA ha aprobado el uso de varias combinaciones de anticuerpos monoclonales, como por ejemplo el **casirivimab-imdevimab** o el **bamlanivimad-etesevimab**, con varios estudios<sup>61,62</sup> en los que se observa una reducción del riesgo de infección y de progresión a enfermedad grave. No



obstante, su empleo se restringe a mayores de 12 años y a los primeros 14 días tras el contacto.

Actualmente están en marcha, aunque pendientes de validar, estudios con otras combinaciones de anticuerpos monoclonales<sup>63</sup> y con antirretrovirales<sup>64</sup>, mientras que la evidencia ha demostrado que la **hidroxicloroquina** no es efectiva en la prevención de la infección<sup>65-70</sup>.

#### 1.4.7. Opciones terapéuticas

Las principales Sociedades Científicas y Organismos Públicos han recomendado dos tipos de atención a las personas infectadas por SARS-CoV-2.

##### *1.4.7.1. Asistencia en domicilio*

La asistencia domiciliaria de un paciente sospechoso o con confirmación de la infección está fundamentada en la disminución del riesgo de transmisión del virus al resto de la población. La indicación se realiza bajo criterio médico, en base a la clínica del paciente y de su entorno familiar. El tratamiento va dirigido al manejo de los síntomas, garantizando una adecuada alimentación e hidratación. Se desaconseja el uso profiláctico de antibióticos en los casos con enfermedad leve<sup>71</sup>.

##### *1.4.7.2. Asistencia hospitalaria*

A nivel hospitalario, el manejo terapéutico se centra en la reducción del proceso inflamatorio y en proporcionar una adecuada oxigenación. La actitud terapéutica es variable dependiendo de la gravedad clínica que presente el paciente.

Para la toma de decisiones sobre el ingreso hospitalario o en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), pueden ser útiles la valoración de determinados parámetros clínicos/radiológicos, la presencia de comorbilidades o el empleo de escalas, como la **SOFA** de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (véanse Anexos 3 y 4).

Los diferentes tratamientos empleados se resumen a continuación:

#### 1.4.7.2.1. AGENTES INMUNOMODULADORES

Entre ellos cabe destacar la recomendación del uso de glucocorticoides, en especial, la **dexametasona** en casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, shock séptico o en pacientes con SDRA<sup>72</sup>. Los **antagonistas de la Interleuquina 1 (IL-1)** están indicados como uso compasivo en pacientes con enfermedad COVID-19 severa para reducir la necesidad de ventilación mecánica invasiva y la mortalidad<sup>73</sup>. El empleo de **anticuerpos monoclonales contra el receptor de la IL-6<sup>74-76</sup>, tocilizumad<sup>77,78</sup>, sarilumab, siltuximab<sup>2</sup>** y los **inhibidores de la quinasa Janus (JAK)** han tenido resultados prometedores en los pacientes más graves<sup>79-81</sup>, aunque se precisa más evidencia para validar su uso en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2.

#### 1.4.7.2.2. TERAPIA ANTIVIRAL

Los antirretrovirales aprobados por la FDA para el tratamiento de la enfermedad moderada/grave son el **paxlovid** y **remdesivir**. Algunos estudios muestran una disminución en el tiempo de recuperación<sup>82-84</sup> y una reducción de la mortalidad, especialmente si se toman de forma precoz<sup>85</sup>.

#### 1.4.7.2.3. PRODUCTOS DE ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES DEL SARS-CoV-2

También aprobados por la FDA para el tratamiento de enfermos graves, se ha descrito el uso del **plasma de convalecientes de la COVID-19<sup>86,87</sup>**, el empleo del **REGN-COV2 (casirivimab y imdevimab)<sup>88</sup>** y del **sotrovimab (VIR-7831)<sup>2</sup>**.

Existen otras combinaciones de anticuerpos monoclonales anti-proteína S, como el **bamlanivimab con etesevimab (LY-CoV555 o LY3832479)**, todavía en fase de estudio<sup>2,89</sup>.

#### 1.4.7.2.4. OXIGENOTERAPIA EN LA COVID-19

Dependiendo de la gravedad clínica, puede variar desde una terapia convencional con oxígeno mediante gafas nasales o mascarilla de Venturi con cánula nasal a alto flujo, en incluso ventilación no invasiva con presión positiva. En aquellas situaciones con emperoamiento, se procederá a una intubación endotraqueal y ventilación mecánica invasiva, reservando la oxigenación por

membrana extracorpórea (ECMO) para los pacientes con fallo respiratorio e hipoxemia refractaria a la ventilación mecánica<sup>2</sup>.

## 1.5. INFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN EL EMBARAZO

### 1.5.1. Manifestaciones clínicas

Las infecciones respiratorias, especialmente en el embarazo, suponen un gran reto profesional, ya que implica, además del manejo de la enfermedad en la madre, el riesgo añadido de las complicaciones fetales y su posible transmisión vertical.

Además, durante la gestación se han descrito una serie de modificaciones fisiológicas en el sistema inmunitario que contribuyen a aumentar la susceptibilidad a cualquier infección viral<sup>9</sup>.

Las infecciones por otros virus respiratorios, como el virus de la gripe u otros tipos de coronavirus (el SARS-CoV o el MERS-CoV) se han asociado a complicaciones en el embarazo, por lo que se ha incluido a las gestantes en los grupos vulnerables.

El periodo de incubación es similar a la población general (de 4 a 6 días).

Los datos sugieren que las mujeres embarazadas podrían pasar la enfermedad de forma asintomática entre el 59% y el 73% de los casos<sup>34</sup>.

Las manifestaciones clínicas son similares en mujeres no embarazadas de su misma edad y en más del 90% se recuperan sin necesidad de hospitalización<sup>90-92</sup>.

Sin embargo, la evolución clínica, especialmente en gestantes con comorbilidades asociadas, es peor que en la población general.

Además, diversos estudios han observado un incremento del riesgo de ingreso en UCI, de necesidad de ventilación mecánica y de muerte comparado con mujeres no embarazadas en condiciones similares<sup>93,94</sup>.

Un estudio realizado por la CDC que compara la letalidad en mujeres embarazadas infectadas respecto a mujeres no embarazadas infectadas en edad

reproductiva, muestra que las embarazadas tienen casi el doble de riesgo de fallecer respecto a mujeres no embarazadas infectadas (RRA:1.7, IC 95% [1.2, 2.4]); la tasa de letalidad en las embarazadas infectadas fue del 0.15%<sup>34</sup>.

En nuestro estudio hubo dos defunciones en la primera ola entre las infectadas y la letalidad estimada fue del 0.12%. En los controles no hubo ningún fallecimiento.

### 1.5.2. Factores de riesgo

Se han descrito diversas circunstancias que se asocian a un desarrollo de enfermedad COVID-19 severa<sup>93,95</sup> respecto a la población no gestante, y que se describen a continuación:

- Edad reproductiva materna avanzada ( $\geq 40$  años).
- Gestación múltiple (GM).
- Multiparidad.
- Obesidad.
- Hipertensión arterial crónica (HTA).
- Diabetes mellitus/ pregestacional (DM).
- Preeclampsia (PE).
- Enfermedades cardíacas y pulmonares crónicas (ECC/EPC).
- Estados de inmunosupresión.

### 1.5.3. Diagnóstico

Los diferentes métodos diagnósticos son similares a los empleados en la población general, descritos anteriormente **en el apartado 1.4.4**.

### 1.5.4. Complicaciones en el primer trimestre

Hoy en día, no hay evidencia de que la infección en el primer trimestre del embarazo incremente el número de abortos<sup>96</sup>. En concreto, en el estudio nacional

realizado por nuestro Grupo Español de Emergencias Obstétricas, publicado en 2022, se observó que la infección por SARS-CoV-2 no incrementaba el riesgo de aborto en el primer trimestre del embarazo<sup>97</sup>.

Las implicaciones de la COVID-19 en la salud mental de las gestantes se han observado en todos los trimestres y son comparables a las de la población general.

### 1.5.5. Complicaciones en el segundo y tercer trimestre

Cuando se evalúan los resultados obstétricos en el segundo y tercer trimestre, se han descrito mayores complicaciones, especialmente en pacientes sintomáticas y con factores de riesgo asociados.

#### *1.5.5.1. Aborto tardío y anomalías congénitas*

Algunos estudios de revisiones<sup>98</sup> y metaanálisis<sup>99</sup> de epidemias previas por coronavirus, distintas al SARS-CoV-2, destacan una tasa de abortos de hasta un 66% en el caso del SARS-CoV.

Por el contrario, los datos actuales sobre el SARS-CoV-2 no sugieren un mayor riesgo de aborto o pérdida gestacional precoz en gestantes infectadas<sup>100,101</sup>.

Tampoco se han descrito anomalías congénitas (AC)<sup>34,102</sup>.

#### *1.5.5.2. Retraso del crecimiento intrauterino*

Los embarazos complicados por infección por SARS-CoV-2 no muestran un mayor riesgo a desarrollar un retraso del crecimiento fetal (RCIU)<sup>102,103</sup>, ni tampoco se han encontrado diferencias significativas en el índice de pulsatilidad de las exploraciones Doppler entre gestantes infectadas y no infectadas<sup>104</sup>.

#### *1.5.5.3. Feto muerto anteparto*

En estudios iniciales se sugirió una posible asociación entre la infección por SARS-CoV-2 y la muerte fetal anteparto (FMA)<sup>93,105</sup>.

Según revisiones actuales esta información debe interpretarse con cautela por la presencia de posibles sesgos en las publicaciones que se realizaron al ini-

cio de la pandemia<sup>34</sup> y, según algunos autores, estos datos se podrían justificar por una disrupción en el control del embarazo durante la pandemia más que por la propia infección<sup>106</sup>.

#### *1.5.5.4. Estados hipertensivos del embarazo*

La influencia de la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo en el desarrollo de estados hipertensivos (EHE) ha sido un aspecto ampliamente estudiado en la literatura<sup>21,22</sup> y presentan resultados perinatales y maternos peores que las gestantes que no desarrollan esta patología.

En un metanálisis de varios estudios observacionales<sup>22</sup>, se concluye que las pacientes infectadas por SARS-CoV-2 tienen una mayor probabilidad, de forma significativa, a desarrollar PE en comparación con las gestantes no infectadas. Además, se observa en el mismo que las infectadas tienen más probabilidad de presentar PE con criterios de gravedad, eclampsia y otras complicaciones asociadas como síndrome de HELLP. Este metanálisis señala como limitación que las modificaciones analíticas son idénticas a las que se observan sin la intervención del SARS-CoV-2.

Se han descrito varias hipótesis por las que el SARS-CoV-2 produce el denominado síndrome “preeclampsia-like”. Véase **apartado 1.2.2.3**.

Se ha estimado en 3-4 semanas el tiempo transcurrido desde la infección por SARS-CoV-2 y el diagnóstico de la preeclampsia<sup>21</sup>.

Como posible tratamiento en las gestantes más graves se ha planteado el empleo de **antagonistas de la Interleuquina 1 (IL-1)**<sup>73</sup>, de **anticuerpos monoclonales contra el receptor de la IL-6**<sup>74-76</sup>, del **tocilizumad**<sup>77,78</sup>, **sarilumab** o **siltuximab**<sup>2</sup>, así como de los **inhibidores de la quinasa Janus (JAK)**<sup>79-81</sup>, pero se precisa de una mayor evidencia para recomendar su uso en el embarazo.

#### *1.5.5.5. Rotura prematura de membranas*

En diferentes estudios, se ha sugerido un mayor riesgo de rotura prematura de mebranas (RPM) en pacientes infectadas por SARS-CoV-2, tanto a término como pretérmino<sup>107</sup>.

#### *1.5.5.6. Prematuridad*

La relación entre la infección por SARS-CoV-2 y la prematuridad (PP) ha sido muy investigada. Es la principal complicación perinatal asociada a la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo, situándose alrededor del 17% según algunas publicaciones. Estas proporciones son muy superiores a las descritas en periodos pre-pandémicos, que según los datos consultados en el Instituto Nacional de Estadística (INE), en 2019 se situaba en un 6.97%.

La prematuridad en las gestantes infectadas por el SARS-CoV-2 estuvo justificada, por algunos autores, por la yatrogenia realizada en aquellas pacientes con enfermedad COVID-19 más grave<sup>107-111</sup>, con el consiguiente incremento de la morbilidad materna y neonatal.

De hecho, los primeros metaanálisis y revisiones de casos al principio de la pandemia revelaban unas tasas de prematuridad en torno al 40%<sup>112-115</sup>.

Conforme se ampliaban las revisiones, con una mayor participación de gestantes de diferentes países<sup>116,117</sup> las tasas se fueron ajustando a la baja alrededor de 20-30%, siendo España uno de los más bajos con 21.6% con una mortalidad perinatal de un 0.2%<sup>116</sup>.

En la actualidad no hay suficiente evidencia para determinar la asociación entre parto prematuro espontáneo y la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo<sup>116</sup>.

#### *1.5.5.7. Transmisión vertical*

La transmisión vertical (TV) supone uno de los apartados más preocupantes de las enfermedades infecciosas que en el caso del virus SARS-CoV-2 parece baja (2%) y con escasa relevancia<sup>118</sup>.

En estudios de análisis realizados en placentas de madres infectadas se ha observado que el hallazgo del virus es muy ocasional<sup>119-121</sup>, por lo que la TV parece una eventualidad poco frecuente y limitada a casos de infección materna grave<sup>122</sup>. Una de las hipótesis descritas que explica la presencia del virus SARS-CoV-2 en la placenta es la sobreexpresión del receptor ACE2 en este órgano<sup>123</sup>.

Además, la detección del virus en líquido amniótico es excepcional, por lo que la transmisión por contacto con fluidos vaginales y fecales parece rara, sin evidencia hoy en día de indicación de cesárea preventiva<sup>124</sup>.

En el estudio realizado por nuestro Grupo Español de Emergencias Obstétricas en 2020 no se observaron diferencias significativas en el riesgo de infección neonatal si el clampaje del cordón se realizaba de forma tardía ni tampoco en los casos en los que se mantenía el contacto directo con la madre infectada, recomendando la realización del contacto piel con piel (CPP) y la lactancia materna<sup>125</sup>.

#### *1.5.5.8. Enfermedades mentales*

La pandemia por la COVID-19 ha originado un incremento de enfermedades mentales que no sólo han afectado a la población gestante.

Entre diversas patologías descritas están los trastornos de ansiedad generalizada, la depresión, el estrés post-traumático o el abuso de sustancias<sup>126-130</sup>.

### **1.5.6. Medidas de prevención primaria. Vacunación**

#### *1.5.6.1. Protección personal*

La prevención del contagio para las gestantes y durante la lactancia son similares a las de la población general.

Se recomendó limitar los controles obstétricos y valorar las indicaciones de test no estresante, siendo más adecuado la realización de un control ecográfico (Grado de Recomendación: B)<sup>55</sup>.

Durante el ingreso hospitalario se desaconsejan las visitas y evitar el contacto con personas enfermas de COVID-19, a pesar del empleo de medidas de protección.

#### *1.5.6.2. Vacunación*

A pesar de las recomendaciones del American College of Obstetricians and Gynecologists y la Sociedad de Medicina Materno-Fetal sobre la vacunación en mujeres embarazadas y lactantes, a fecha de 6 de noviembre 2021 sólo un 35.3% de las gestantes en Estados Unidos se habían vacunado<sup>131</sup>, posiblemente debido a la exclusión inicial de las embarazadas a la vacunación por la falta de datos en la literatura sobre su seguridad.



Posteriormente el Centro de Control y Prevención de Enfermedades alertó sobre la urgencia de vacunar a las mujeres gestantes especialmente con vacunas compuestas por RNA mensajero (BNT162b2 o RMAm-1273)<sup>132</sup>, basándose en su solidez y eficacia preventiva sin describir incompatibilidades con la administración de otras vacunas habituales durante la gestación, como gammaglobulina anti-D, Influenza o tosferina. La recomendación también se extiende a las mujeres con deseo gestacional.

Además, se ha observado que la vacunación durante el embarazo y en madres lactantes reduce la mortalidad perinatal y la hospitalización de los recién nacidos dentro de los seis primeros meses de vida, debido a la transmisión de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 a través del cordón umbilical y de la leche materna<sup>34</sup>.

### 1.5.7. Medidas de prevención secundaria

Las recomendaciones y los fármacos descritos son similares a los de la población general expuestos **en el apartado 1.4.6.**, señalando que, hoy en día, se dispone de poca evidencia sobre su seguridad en el embarazo, por lo que su uso debe limitarse a una situación de emergencia.

### 1.5.8. Opciones terapéuticas

El manejo de la infección por SARS-CoV-2 varía según la gravedad clínica que presenten las gestantes y con puntualizaciones respecto de las pautas terapéuticas comentadas para la población general.

#### *1.5.8.1. Gestantes con infección leve y con manejo ambulatorio*

Las recomendaciones son similares a las de la población general a excepción de la tromboprolifaxis con heparina de bajo peso molecular, que dependerá de los factores de riesgo asociado (véase Anexo 5).

Se permite el empleo de antitérmicos (paracetamol), si es necesario.

En las formas asintomáticas no se ha observado un incremento del riesgo de complicaciones durante el embarazo siendo candidatas a un control ambulatorio.

#### *1.5.8.2. Gestantes con criterios de ingreso por la COVID-19*

En el caso de embarazadas con criterio de ingreso por COVID-19, además de las medidas recomendadas en el apartado anterior, hay que valorar la gravedad de la enfermedad y siempre de forma individualizada decidir el tratamiento más adecuado.

Las diferentes terapias se han descrito en la población general, pero en las embarazadas, con algunas especificaciones, se recomiendan:

- Antinflamatorios no esteroideos, teniendo en cuenta el ácido acetil salicílico (posible efecto en la prevención del desarrollo de preeclampsia).
- Paracetamol.
- **Dexametasona**, favoreciendo la maduración pulmonar fetal.
- Antivirales: **Remdesivir**.

Hoy en día no se disponen de datos sobre su uso en embarazadas.

Ha sido utilizado en el tratamiento de algunas enfermedades víricas como el Ébola sin que se haya descrito toxicidad fetal<sup>133</sup>.

Su uso debe ser individualizado, valorando beneficio-riesgo.

- Agentes inmunomoduladores:

##### a) **Baricitinib, tofacitinib.**

En los escasos estudios encontrados en la literatura se ha observado un incremento en el riesgo de anomalías congénitas y abortos<sup>134</sup>.

Su uso debe ser individualizado, valorando beneficio-riesgo.

##### b) **Tocilizumab, sarilumab, siltuximab y anakinra.**

Los datos disponibles sobre el tocilizumab no revelan claramente su seguridad en el embarazo<sup>135</sup>.

El empleo de tocilizumad debe ser individualizado, valorando beneficio-riesgo.

- Antibioterapia en casos de sospecha de sobreinfección bacteriana.
- Monitorización fetal. Frecuencia variable en función de la edad gestacional y estabilidad materna.
- Manejo de la hipoxemia: sigue el mismo manejo que la población general y está descrito **en el apartado 1.4.7.2.4.**

#### *1.5.8.3. Gestantes infectadas por SARS-CoV-2 con criterio de ingreso por motivo obstétrico*

Los procedimientos obstétricos serán los habituales pero de forma racionalizada para el control tanto materno como fetal.

No está contraindicado el uso de medicamentos tocolíticos ni sulfato de magnesio.

La maduración pulmonar fetal con corticoides no produce efectos perjudiciales maternos, con recomendación del empleo de dexametasona.

Se aconseja individualizar la tromboprofilaxis de las embarazadas con infección por SARS-CoV-2 confirmada (véase Anexo 5).

### **1.5.9. Momento, tipo de parto y lactancia materna**

El objetivo en la realización de una cesárea es minimizar la morbi-mortalidad materna y neonatal.

La OMS expuso hace años que las tasas de cesáreas superiores al 10-15%<sup>136</sup> no estaban justificadas desde el punto de vista médico, pudiendo suponer un peligro para la salud de las madres y los recién nacidos.

Durante las fases iniciales de la pandemia aumentaron las cifras de cesáreas en las mujeres infectadas a entre el 77.3% y el 100% de los casos<sup>116</sup>, indicándose en las pacientes más graves o que precisaron intubación<sup>1</sup>.

El manejo invasivo inicial pudo estar ocasionado por la emergencia sanitaria vivida ante una enfermedad desconocida que conllevó a un exceso de precaución ante las potenciales complicaciones materno-neonatales.

En el posparto inicialmente el Ministerio de Sanidad del Gobierno de España<sup>55</sup> recomendó aislar al recién nacido de la madre con COVID-19 y evitar la

lactancia materna directa. A nivel internacional algunas Sociedades Científicas, como la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), aconsejaron consensuar con los padres el tipo de clampaje del cordón, la realización del CPP y promovieron la separación materna del recién nacido<sup>137</sup>.

Con la evidencia actual la mayoría de las Sociedades Científicas<sup>138-142</sup> recomiendan el parto vaginal en gestantes con COVID-19, quedando limitado el acortamiento del expulsivo, la cesárea o el clampaje precoz del cordón umbilical a causas obstétricas.

En las gestantes asintomáticas o enfermedad leve la finalización del embarazo se debe recomendar por indicaciones obstétricas y la infección por SARS-CoV-2 no es una indicación para postponer un parto planificado<sup>143</sup>.

En los casos de enfermedad severa la finalización del embarazo dependerá del compromiso fetal, hipoxemia materna refractaria ( $SpO_2 < 95\%$ ) o empeoramiento clínico<sup>143</sup>.

Hoy en día, no hay evidencia que contraindique la anestesia neuroaxial en las infectadas durante el parto, mientras que el empleo de técnicas de analgesia inhalatoria (óxido nitroso) se desaconseja por el elevado riesgo de diseminación aérea del virus<sup>144</sup>.

Las indicaciones de profilaxis para la enfermedad trombovenosa (ETV) en el puerperio se encuentran disponibles en el Anexo 5.

#### **1.5.10. Nacimiento mediante cesárea. La clasificación de los Grupos de Robson**

Desde hace años existe un debate sobre cuál es la tasa de cesárea adecuada que garantice un equilibrio en la morbi-mortalidad materna y neonatal<sup>145</sup>.

A pesar de la recomendación de la OMS<sup>136</sup>, en las últimas décadas se ha producido un incremento a nivel internacional en las cifras de cesárea realizadas sin ser claramente conocidas las razones.

En muchos centros hospitalarios la decisión materna es determinante en el tipo de parto, y en especial, la finalización mediante cesárea sin indicación médica. Se calcula que en EE.UU. el 2.5% de las cesáreas se han realizado por este motivo<sup>146</sup>.

No se debe olvidar que una cesárea es una intervención quirúrgica no exenta de complicaciones, entre ellas un mayor riesgo de sangrado o lesiones

de órganos adyacentes. Además, conlleva dolor postoperatorio y un tiempo de recuperación más prolongado, por lo que supone ingresos más largos.

A largo plazo, se han publicado casos de subfertilidad y de síndromes adherenciales postquirúrgicos, que en determinadas ocasiones han llegado a ocasionar obstrucción intestinal o dolor pélvico crónico. Además, la cicatriz en el útero tras una cesárea predispone a anomalías en la placentación en embarazos posteriores, lo que implica un incremento de la morbi-mortalidad materna y neonatal<sup>147</sup>.

Respecto a los niños nacidos mediante cesárea programada está descrito que presentan más riesgo de morbilidades respiratorias, con unas probabilidades no despreciables de ingreso en UCIN<sup>148-151</sup>.

La preocupación de los obstetras ha llevado a la aplicación de estrategias para optimizar las tasas de cesáreas, como por ejemplo la inducción del parto en la semana 39<sup>145</sup> o el inicio tardío del pujo durante el trabajo de parto<sup>152</sup>.

Por todo ello, Michael Robson<sup>153</sup> en 2001 describió un método que distribuye a la población gestante atendida en diez grupos con riesgos similares. De esta forma se permite realizar una comparativa de la proporción de cesáreas realizadas en cada grupo. Además, es aplicable en comparativas de diferentes centros, tanto a nivel nacional como internacional y se evita realizar cálculos totales de cesáreas, que son menos relevantes por la diversidad poblacional global.

El sistema de clasificación de los 10 Grupos de Robson (TGCS) se define en 10 categorías que son mutuamente excluyentes, totalmente inclusivas y pueden ser aplicadas prospectivamente.

La recopilación de la información es muy fácil pudiéndose obtener en el momento en el que la embarazada ingresa en el paritorio a través de 5 parámetros básicos:

- Historia obstétrica: paridad y cesárea previa.
- Inicio parto: espontáneo, inducido o cesárea programada.
- Presentación fetal: cefálica, nalgas o transversa.
- Número de fetos de la gestación actual.
- Edad gestacional en el momento del parto.

Y con esos datos Michael Robson definió 10 grupos que hoy en día llevan su nombre:

- **Grupo 1:** nulíparas con embarazo único, presentación cefálica, 37 o más semanas, inicio de trabajo de parto espontáneo.
- **Grupo 2:** nulíparas con embarazo único, presentación cefálica, 37 o más semanas, trabajo de parto inducido o parto por cesárea programada.
- **Grupo 3:** multíparas, sin cesárea previa, con embarazo único en presentación cefálica, 37 o más semanas, inicio de trabajo de parto espontáneo.
- **Grupo 4:** multíparas, sin cesárea previa, con embarazo único en presentación cefálica, 37 o más semanas, trabajo de parto inducido o parto por cesárea programada.
- **Grupo 5:** multíparas, incluidas las cesáreas previas, embarazo único en presentación cefálica, mayor o igual a 37 semanas.
- **Grupo 6:** todas las mujeres nulíparas, con embarazo único en presentación podálica.
- **Grupo 7:** multíparas, incluyendo las cesáreas previas, con embarazo único en presentación podálica.
- **Grupo 8:** todos los embarazos múltiples, incluyendo las cesáreas previas.
- **Grupo 9:** todas las presentaciones fetales anómalas, incluyendo las cesáreas previas.
- **Grupo 10:** todos los embarazos únicos en presentación cefálica,  $\leq 36$  semanas.

Con este sistema de clasificación se permite al personal sanitario identificar los grupos de gestantes más vulnerables a finalizar el embarazo mediante una cesárea y establecer estrategias para reducir sus porcentajes.

Aunque todos los sistemas de puntuación tienen de forma inherente fallos, el TGCS está avalado por las principales Sociedades Científicas como el mejor sistema para realizar comparaciones de tendencias entre los grupos y se ha estandarizado en más de 50 países<sup>154-157</sup>.

La OMS ha publicado en su página web, y en diferentes idiomas, un manual de aplicación con algoritmos muy prácticos, que hoy en día están disponibles en la mayoría de los paritorios del mundo. Véase la figura 9.



FIGURA 9. Clasificación de las gestantes en los Grupos de Robson. Extraído de "La clasificación de Robson: Manual de aplicación". Realizado por la "Organización Panamericana de la Salud"<sup>158</sup>.





## **II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS**

---



## II – JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

### 2.1. JUSTIFICACIÓN

La infección por el coronavirus SARS-CoV-2 sigue activa y generó una de las mayores emergencias sanitarias a nivel mundial.

Las infecciones producidas por otros virus respiratorios se han asociado a complicaciones en el embarazo y parto, por lo que la pandemia por la COVID-19 puede afectar a la salud reproductiva y perinatal, siendo las mujeres embarazadas un grupo prioritario de estudio.

Al principio de la pandemia, no había consenso ni pautas específicas respecto al manejo del parto, con datos alarmantes de cesáreas y prematuridad.

Necesitamos conocer cómo ha sido la atención del parto, los resultados obstétricos y neonatales durante la pandemia por COVID-19 en España.

Al analizar una población de mujeres embarazadas durante la primera y segunda olas pandémicas en las que no se disponía de vacunación ni se había descrito la reinfección hace que los resultados de este estudio se hayan realizado en unas condiciones irrepetibles.

Para realizar una comparativa estandarizada, se ha descrito la clasificación de Robson de los casos y controles de la muestra, lo que permite analizar los grupos de mayor relevancia de cesáreas en estos periodos de la pandemia.

### 2.2. HIPÓTESIS

Con una muestra poblacional adecuada se consiguen describir las comorbilidades y factores de riesgo maternos predisponentes a la infección por SARS-CoV-2.

Al estudiar las complicaciones obstétricas, maternas y neonatales asociadas a la COVID-19 en las dos primeras olas pandémicas en España lograremos realizar un análisis adecuado del manejo de las gestantes infectadas y de sus hijos.

### **III. OBJETIVOS**



### III - OBJETIVOS

- 3.1. Analizar el manejo del parto realizado en las dos primeras olas pandémicas en España.
- 3.2. Describir las comorbilidades y factores de riesgo que han tenido una mayor asociación a la infección por SARS-CoV-2 en gestantes.
- 3.3. Estudiar las complicaciones obstétricas en las gestantes infectadas.
- 3.4. Especificar las complicaciones maternas y neonatales derivadas de la COVID-19.
- 3.5. Llevar a cabo la estandarización de las cesáreas según la clasificación Robson durante los periodos iniciales de la pandemia que nos permita identificar los grupos vulnerables.





## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

---



## IV. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. POBLACIÓN ESTUDIADA

#### 4.1.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional prospectivo multicéntrico en parte de casos y controles y en parte de cohorte, a partir del Registro Español de Gestantes con COVID-19, creado por el Grupo Español de Seguridad Obstétrica (GESO), cuyo protocolo está reflejado en el Anexo 1.

Para la recogida de datos se contó con la participación de 79 hospitales de la red pública y privada del Sistema Nacional de Salud. La descripción de los centros participantes se recoge en el Anexo 2.

Para ello, se designó un investigador principal en cada centro participante del protocolo del “Registro Español de Gestantes con COVID-19” (Anexo 6).

Los datos del Registro se alojan en una base de datos albergada en un servidor seguro, Persei vivarium, contratado por la Fundación de Investigación del Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid.

Los procedimientos del estudio fueron aprobados por el Comité de Ética de Investigación Clínica y Medicamentos del Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España el 23 de marzo de 2020 (número del registro del Protocolo 55/20) y posteriormente cada centro obtuvo la aprobación por su propio Comité de Ética (Anexos 7 y 8).

Durante la duración de todo el estudio se emplearon las recomendaciones de la Guía STROBE (Anexo 9).

Para la realización de esta Tesis se analizaron las variables que se detallarán **en el apartado 4.3**, correspondientes al intervalo de tiempo comprendido del 8 de marzo 2020 al 4 de noviembre 2020.

#### 4.1.2. Definición de caso

Embarazada con infección por SARS-CoV-2 confirmada mediante PCR en cualquier momento de la gestación, según protocolo de toma de muestras establecido en cada centro.

Utilizando las variables de fecha de diagnóstico y fecha de parto se define la infección en:

- **Infección anteparto o preparto:** cuando la confirmación de la positividad de la PCR es realizada 3 o más días antes del parto.
- **Infección periparto:** cuando la confirmación de la positividad de la PCR es realizada 2 días antes del parto en adelante.

#### 4.1.3. Definición de control

Embarazada que no ha dado positivo en ningún momento del embarazo y que tiene un resultado negativo para la infección por SARS-CoV-2 en el test de cribado mediante PCR en el momento del ingreso.

La elección de la gestante control se realizó tras un parto o cesárea de un caso, en el mismo día o en el posterior.

En el análisis realizado en esta Tesis no se ha tenido en cuenta el emparejamiento con el caso.

#### 4.1.4. Criterios de inclusión

- Cumplir con los criterios de caso o control definidos anteriormente.
- Ser mayor de 18 años.
- No estar en situación de Incapacidad Legal.
- Haber otorgado el Consentimiento Informado verbal o escrito (Anexo 10).
- Pertenecer a la red Sanitaria Pública o Privada de alguno de los centros pertenecientes al G.E.S.O.

#### **4.1.5. Criterios de exclusión**

- Incapacidad Legal para dar el Consentimiento Informado verbal o escrito.
- Negativa explícita de la paciente a ser incluida en el estudio.

#### **4.1.6. Muestra**

El total de las gestantes estudiadas fueron 1668 infectadas y 1607 no infectadas.

Tuvimos datos perdidos en las diferentes variables analizadas, tanto en casos como en controles, y que se describen en cada correspondiente variable.

## **4.2. PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN**

### **4.2.1. Prueba diagnóstica empleada**

La prueba diagnóstica empleada es la detección de ARN viral del SARS-CoV-2 mediante la técnica de la Reacción en Cadena de la Transcriptasa Inversa de la Polimerasa (RT-PCR).

Las muestras se han recogido mediante unos hisopos estériles a nivel orofaríngeo o nasofaríngeo (tracto respiratorio superior).

### **4.2.2. Protocolo de recogida de muestras**

- Sospecha clínica en cualquier trimestre del embarazo, parto o hasta dos semanas postparto.
- Screening universal aplicado en el momento del ingreso en la sala de partos llevado a cabo a partir del 1 abril 2020.

### 4.3. VARIABLES ANALIZADAS

#### 4.3.1. Características demográficas, factores de riesgo y comorbilidades

##### 4.3.1.1. Edad materna

En referencia a los casos, se registró la edad en el momento del diagnóstico de la infección, mientras que en los controles fue la edad materna en el día del parto o cesárea.

También en nuestro estudio se han establecido franjas de edad materna comprendidas entre los 18 a 30 años, los 31 a los 40 años y mayores de 40.

Tuvimos 5 datos perdidos (edades no anotadas) entre los casos y 22 entre los controles.

##### 4.3.1.2. Etnia o raza materna

Se clasificó a las pacientes participantes del estudio según su pertenencia a algunas de las siguientes razas: árabe, asiática, blanca, latina o negra.

Tuvimos 5 datos perdidos entre los casos y 8 entre los controles.

##### 4.3.1.3. Consumo de tabaco

Para la definición del hábito tabáquico en la muestra de gestantes estudiadas hemos empleado la definición de la OMS<sup>159</sup>, incluyendo a las exfumadoras en el grupo de fumadoras.

- **no fumadoras:** persona que nunca han fumado.
- **fumadoras:** persona que fuman diariamente, al menos un cigarrillo, durante el último mes.
- **exfumadoras:** persona que ha fumado, pero no ha consumido tabaco en los últimos 6-12 meses.

Tuvimos 61 datos perdidos entre las gestantes infectadas y 102 entre los controles.

#### 4.3.1.4. *Obesidad*

Definida<sup>160</sup> como índice de masa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup>.

Tuvimos 92 datos perdidos en el grupo control.

#### 4.3.1.5. *Hipertensión arterial crónica*

Definida como presión arterial sistólica (TAS)  $\geq$  140 mmHg o presión arterial diastólica (TAD)  $\geq$  90 mmHg, en dos tomas separadas 6 horas después de 10 minutos de reposo con la paciente sentada y con el brazo a la altura del corazón, diagnosticada antes del embarazo o en el embarazo antes de la semana 20 de gestación<sup>161</sup>.

Se considera hipertensión arterial crónica (HTA) severa cuando se obtienen valores de TAS  $\geq$ 160 mmHg o TAD  $\geq$  110 mmHg en dos tomas separadas 15 minutos.

Tuvimos 93 datos perdidos en el grupo control.

#### 4.3.1.6. *Diabetes mellitus*

Se define como el hallazgo de cifras de la glucosa plasmática al azar  $\geq$  200 mg/dl o  $\geq$  126 mg/dl en ayunas o alteración de un valor en la curva de sobrecarga oral con 75 gramos de glucosa realizada tras ayuno<sup>162</sup>.

No tuvimos ningún dato perdido en esta variable en ninguno de los dos grupos.

#### 4.3.1.7. *Enfermedad cardíaca crónica*

Definida como síndrome multifactorial que se caracteriza por la presencia de síntomas cardinales, como la disnea, edema en los tobillos y fatiga, que pueden estar acompañados por una anomalía estructural y/o funcional del corazón que provoca reducción en el gasto cardíaco y/o elevación de las presiones intracardiacas en reposo o durante el ejercicio<sup>163</sup>.

En el análisis de esta Tesis hemos incluido en esta variable las cardiopatías congénitas.

Tuvimos 65 datos perdidos en el grupo control.

#### *4.3.1.8. Enfermedad pulmonar crónica*

Se define como el daño pulmonar crónico post-infeccioso, displasia broncopulmonar, insuficiencia respiratoria por enfermedad neuromuscular o enfermedad de la vía aérea, que cursa con hiperrespuesta bronquial y obstrucción variable del flujo aéreo total o parcialmente reversible<sup>164</sup>.

Tuvimos 66 datos perdidos en el grupo control.

#### *4.3.1.9. Gestación múltiple*

Hace referencia al embarazo con dos o más fetos. En el caso de embarazo con un único feto, se denomina gestación única.

No tuvimos ningún dato perdido de esta variable en ninguno de los dos grupos.

#### *4.3.1.10. Nulípara*

Se define como nulípara a aquella gestante que no ha tenido partos previos, mientras que la mujer múltipara es aquella gestante que ha tenido al menos un parto o cesárea previos.

Tuvimos 16 datos perdidos en el grupo de las gestantes infectadas, mientras que en el grupo control fueron 11.

### **4.3.2. Relacionadas con los resultados obstétricos**

#### *4.3.2.1. Edad gestacional al parto*

Es la semana del embarazo en la que se produce la finalización de la gestación.

La duración del embarazo se divide en 3 trimestres:

- 1º trimestre: desde la semana 1 a la 13.
- 2º trimestre: desde la semana 14 hasta la 27.
- 3º trimestre: desde la semana 28 hasta la 41.



En la práctica clínica actual la ecografía es el método más útil para la datación del embarazo, especialmente mediante la medición de la longitud cráneo-raquis del embrión o del feto en el primer trimestre<sup>165</sup>.

Tuvimos 2 datos perdidos de esta variable en el grupo de los casos.

#### *4.3.2.2. Anomalías congénitas*

Equivalen a anomalías estructurales o funcionales, que ocurren durante la vida intrauterina<sup>166</sup>. En el estudio realizado en esta Tesis hemos considerado como anomalía congénita (AC) sólo a las malformaciones ecográficas diagnosticadas en la semana 20 del embarazo.

Tuvimos 55 datos perdidos entre los casos y 27 entre los controles.

#### *4.3.2.3. Retraso del crecimiento fetal intrauterino*

Peso fetal estimado por ecografía situado por debajo del percentil 3 para la edad gestacional<sup>167</sup>. En esta Tesis hemos definido esta variable como anomalía en el crecimiento fetal diagnosticada en la ecografía del 3º trimestre.

Tuvimos 41 datos perdidos en los controles.

#### *4.3.2.4. Muerte fetal anteparto*

Se refiere a la muerte fetal anteparto o intraparto que ocurre después de las 20 semanas de embarazo<sup>168</sup>. En nuestro estudio se ha definido como muerte fetal anteparto (FMA) a todo feto nacido muerto de gestación superior o igual a las 24 semanas, o con un peso al nacimiento igual o superior a 500 gramos.

Tuvimos un dato perdido en el grupo de los casos y dos en el de controles.

#### *4.3.2.5. Diabetes gestacional*

Se define como toda diabetes diagnosticada por primera vez durante el embarazo<sup>169</sup>.

Para su diagnóstico se utiliza una prueba de screening universal (test de O'Sullivan) y en los casos positivos se confirma con un test de sobrecarga oral con 100 g de glucosa.

- Test de O'Sullivan: consiste en administrar por vía oral una sobrecarga de 50 g de glucosa en ayunas y realizar una glucemia plasmática basal y a la hora.  
Se considera el screening positivo cuando la cifra de glucemia es  $\geq 140$  mg/dL (7.8 mmol/L).
- Test de sobrecarga oral con 100 g de glucosa: se considera diagnóstico de diabetes gestacional el hallazgo de dos o más valores iguales o superiores a los siguientes, de acuerdo con las recomendaciones del Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE)<sup>170</sup>:
  - Basal: 105 mg/dL (5.8 mmol/L).
  - Una hora: 190 mg/dL (10.6 mmol/L).
  - Dos horas: 165 mg/dL (9.2 mmol/L).
  - Tres horas: 145 mg/dL (8.1 mmol/L).

Hubo 23 datos perdidos entre los controles.

#### 4.3.2.6. Hipertensión gestacional

Se define como aquella TAS  $\geq 140$  mmHg o TAD  $\geq 90$  mmHg que aparece después de la semana 20 con ausencia de proteinuria o signos/síntomas de afectación de órganos diana (sistema nervioso central, pulmón, hígado y riñón).

Se debe documentar en dos ocasiones separadas al menos 6 horas después de 10 minutos de reposo con la paciente sentada y con el brazo a la altura del corazón. Cuando se obtienen valores de TAS  $\geq 160$  mmHg o TAD  $\geq 110$  mmHg en dos tomas separadas 15 minutos y sin signos o síntomas de afectación de órganos diana con ausencia de proteinuria, se considera severa<sup>171</sup>.

Tuvimos 22 datos perdidos en el grupo de los controles.

#### 4.3.2.7. Preeclampsia

La preeclampsia (PE) se define como TAS  $\geq 140$  mmHg o TAD  $\geq 90$  mmHg que aparece después de la semana 20 de gestación con presencia de proteinuria en ausencia de infección urinaria. Se debe documentar en dos ocasiones sepa-

radas al menos 6 horas tras 10 minutos de reposo, con la gestante sentada y el brazo a la altura del corazón.

Se clasifica en:

- PE con criterios de gravedad (PE con CG) cuando cumple al menos uno de los siguientes criterios:
  - TAS  $\geq$  160 o TAD  $\geq$  110 mmHg en una única toma.
  - Presencia de clínica:
    - Dolor epigástrico/ vómitos.
    - Cefalea, hiperreflexia.
    - Alteraciones visuales (fotopsias, escotomas).
  - Elevación de las enzimas hepáticas dos veces por encima del valor normal de referencia del laboratorio.
  - Plaquetopenia ( $<100000$  mm<sup>3</sup> plaquetas).
  - Creatinina sérica  $> 1.2$  mg/dl.
  - Alteración de las pruebas de coagulación.
  - Signos o síntomas de edema agudo de pulmón.
  - Eclampsia: aparición de convulsiones tipo gran mal o coma no atribuibles a otras causas.
  - Síndrome de HELLP: variante de la preeclampsia. Puede ser total cuando cumple todos los criterios diagnósticos o parcial cuando aparece al menos uno.

Su diagnóstico viene definido por:

- Hemólisis: elevación de la LDH dos veces el límite superior de la normalidad.
  - Transaminasas glutámico-oxalacética (GOT) o glutámico pirúvica (GPT), elevadas dos veces el límite superior de normalidad.
  - Plaquetas  $< 100000$  mm<sup>3</sup>.
- **PE sin criterios de gravedad:**  
No cumple ningún criterio de los anteriores<sup>172</sup>.

En el estudio de esta Tesis hemos incluido el síndrome de HELLP y la preeclampsia con criterios de gravedad en la misma variable.

No hubo datos perdidos en la PE con y sin criterios de gravedad.

#### 4.3.2.8. *Rotura prematura de membranas*

Es la rotura de membranas ovulares antes del parto con salida de líquido amniótico<sup>173</sup>, pudiéndose producir a término o pretérmino.

Tuvimos 27 datos perdidos entre los casos y 13 entre los controles.

#### 4.3.2.9. *Parto prematuro*

Parto que tiene lugar entre las semanas 24 y 37 de la gestación<sup>174</sup>.

No hubo datos perdidos

#### 4.3.2.10. *Hemorragia postparto*

Pérdida de sangre igual o superior a 1000 ml con signos/síntomas de hipovolemia dentro de las 24 horas posteriores al parto con independencia de la vía de nacimiento<sup>175</sup>.

Tuvimos 34 datos perdidos en el grupo de las infectadas y 24 en el grupo de controles.

### 4.3.3. **Relacionadas con el inicio y tipo de parto**

#### 4.3.3.1. *Inicio de parto*

Se define inicio de parto como aquella situación clínica caracterizada por la presencia de contracciones uterinas regulares y dolorosas acompañadas de maduración y dilatación cervical (2-3 cm)<sup>176</sup>.

Puede ser un inicio:

- **Espontáneo** o sin medicación.
- **Inducido**: administración de medicación vaginal (prostaglandinas) o endovenosa (oxitocina)<sup>177</sup>.
- **Cesárea programada**: intervención quirúrgica realizada antes del inicio del trabajo de parto con el objetivo de extraer el feto del útero materno mediante la apertura completa de la pared abdominal y del propio útero<sup>178</sup>.

Tuvimos dos datos perdidos sobre el inicio de parto en el grupo de las gestantes infectadas.

#### 4.3.3.2. Tipo de parto

Al finalizar el periodo de dilatación comienza la segunda etapa del parto, con la salida del feto al exterior, y el alumbramiento, que es el desprendimiento y expulsión de la placenta y membranas completas<sup>176</sup>.

Para el estudio de esta Tesis hemos clasificado los tipos de parto en:

- **Parto eutócico:** nacimiento a través de la vagina sin intervención.
- **Parto instrumental:** ayuda al nacimiento mediante el empleo de diferentes instrumentos obstétricos (espátulas, vacuum o fórceps)<sup>179</sup>.
- **Cesárea urgente:** intervención quirúrgica realizada para la extracción del feto del útero materno por la vía más rápida ante una situación de emergencia con independencia del inicio del parto<sup>178</sup>.
- **Cesárea programada:** véase 4.3.3.1.

No hubo ningún dato perdido sobre el tipo de parto.

### 4.3.4. Relacionadas con los resultados maternos y neonatales

#### 4.3.4.1. Eventos hemorrágicos

Hemorragia debida a alteraciones de la hemostasia por disfunción plaquetaria, de los factores de coagulación o de causa endotelial<sup>180</sup>.

#### 4.3.4.2. Eventos trombóticos

Trombosis debida a la alteración en el proceso de hemostasia y fibrinólisis originada por diferentes causas<sup>181</sup>.

#### 4.3.4.3. Ingreso materno en Unidad de Cuidados Intensivos

La Unidad de Cuidados Intensivos es una sección del hospital que proporciona Medicina Intensiva a aquellos pacientes que tienen alguna condición grave de salud que pone en riesgo su vida, y que por lo tanto requieren de una monitorización constante de sus signos vitales y otros parámetros<sup>182</sup>.

#### 4.3.4.4. *Peso neonatal*

Es el peso neonatal al nacimiento.

Nos hemos referido a bajo peso como el inferior a 2500 g en el momento del nacimiento<sup>183</sup>.

Tuvimos 38 datos perdidos en el grupo de infectadas y 39 en controles.

#### 4.3.4.5. *Test de Apgar a los 5 minutos del nacimiento*

Es una prueba que se realiza al primer y al quinto minuto después del nacimiento<sup>184</sup>.

La puntuación máxima es 10 y los parámetros se dividen en:

- Esfuerzo respiratorio:
  - Si no respira (0 puntos).
  - Si tiene respiraciones lentas (1 punto).
  - Regulares o si llora bien (2 puntos).
- Frecuencia cardíaca (FC):
  - Si no hay latidos (0 puntos).
  - FC es menor de 100 latidos por minuto (1 punto).
  - FC superior a 100 latidos por minuto (2 puntos).
- Tono muscular:
  - Si los músculos están flácidos (0 puntos).
  - Si hay algo de tono muscular (1 punto).
  - Si hay movimiento activo (2 puntos).
- Reflejos:
  - Si no hay reacción (0 puntos).
  - Si hay muecas o gesticulaciones (1 punto).
  - Si hay tos y gesticulaciones (2 puntos).
- Color de la piel:
  - Si es azul-pálido (0 puntos).
  - Si es rosado con extremidades azules (1 punto).
  - Si es rosado (2 puntos).

En esta Tesis hemos valorado los resultados de este test a los 5 minutos.

Tuvimos 22 datos perdidos en los hijos de infectadas y 12 en los de los controles.

#### *4.3.4.6. Ingreso neonatal en Unidad de Cuidados Intensivos*

La Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) es una sección del hospital que proporciona Medicina Intensiva a aquellos recién nacidos que tienen alguna condición grave de salud que pone en riesgo su vida, y que por lo tanto requieren de una monitorización constante de sus signos vitales y otros parámetros<sup>185</sup>.

Tuvimos 22 datos perdidos en el grupo de los hijos de infectadas y 11 en el grupo de los de los controles.

### **4.3.5. Relacionadas con la clínica de la infección por SARS-CoV-2**

Para el estudio de esta Tesis hemos clasificado a las gestantes en tres categorías según su clínica:

- **Asintomática** o ausencia de síntomas.
- **Con enfermedad leve:** sintomáticas sin evidencia de neumonía o hipoxemia.
- **Con enfermedad moderada o grave:**
  - **Signos clínicos** como disnea o taquipnea.
  - **Signos o síntomas de neumonía.**
  - **Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA).**

En relación a la sintomatología de la infección no tuvimos datos perdidos.

## **4.4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA**

Con el objetivo de poder responder a las preguntas surgidas durante el trabajo de investigación nos hemos apoyado en la **estrategia PICO**:

- **Paciente (Patient):** gestantes infectadas por SARS-CoV-2 y sus neonatos.
- **Intervención (Intervention):** causas de la enfermedad, factores predisponentes, métodos diagnósticos, opciones terapéuticas, opciones de parto.
- **Comparador (Comparison):** comparar el manejo de estas pacientes con las gestantes control.
- **Resultados (Outcomes):** comorbilidades, resultados maternos y neonatales, manejo del parto en infectadas.

Para iniciar la investigación hemos definido las palabras clave mediante el uso del **MeSH**: “coronavirus”, “SARS-CoV-2”, “SARS-CoV”, “MERS-CoV”, “Síndrome respiratorio agudo grave”, “Síndrome respiratorio de Oriente Medio”, “embarazada infectada por SARS-CoV-2”, “resultados maternos en gestantes con SARS-CoV-2”, “prematuridad”, “preeclampsia”, “rotura prematura de membranas”, “hipertensión gestacional”, “obesidad”, “diabetes gestacional”, “diabetes mellitus”, “hipertensión arterial crónica”, “enfermedades pulmonares crónicas”, “enfermedades cardíacas crónicas”, “tabaquismo”, “opciones terapéuticas en la enfermedad COVID”, “resultados neonatales en hijos de madres con SARS-CoV-2”, “parto vaginal”, “parto espontáneo”, “parto instrumental”, “cesárea”, “inducción del parto”, “inicio de parto”, “Grupos de Robson”, “estandarización de cesáreas”, “vacunas COVID-19”, “medidas de prevención primaria en la COVID-19”, “hemorragia postparto”, “alteraciones en la coagulación en los pacientes con COVID-19”, “fisiopatología del SARS-CoV-2”, “ingreso de gestantes infectadas en UCI”, “ingreso neonatal en UCIN”, “tasa de prematuridad”, “tasa de cesáreas”, “variantes SARS-CoV-2”.

Hemos establecido una estrategia de búsqueda utilizando combinaciones de las palabras claves con **operadores booleanos** (AND, OR, NOT) en bases de datos **Medline, Embase, Cochrane y PubMed**.

En formulario libre hemos realizado revisiones y actualizaciones a través de UptoDate (Internet), de las Guías de Práctica Clínica de diferentes Socieda-



des Científicas Internacionales, como la OMS, ACOG, RCOG, FIGO, así como las del Ministerio de Sanidad del Gobierno de España y la SEGO.

Las consultas de estadística nacional sobre tasas de cesáreas, prematuridad y mortalidad las hemos realizado en la base de datos del Instituto Nacional de Estadística de España (INE), Ministerio de Sanidad del Gobierno de España y [Datosmacro.com](https://datosmacro.com).

Última búsqueda bibliográfica realizada el 31 de mayo del 2023.

#### 4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis tanto descriptivo como inferencial de los datos se ha llevado a cabo usando R versión 4.2.2. Para los gráficos se ha usado el paquete ggplot2 de R. El detalle completo del análisis estadístico y el código R usados están disponibles en el repositorio: gitHub <https://biocom-uib.github.io/TesisEvaMoran/>

- **Variables numéricas:** dado el gran tamaño de las muestras, se han usado tests de Shapiro-Wilk para contrastar si las distribuciones de las variables numéricas se ajustan a normalidad, y tests t (suponiendo varianzas iguales o diferentes, según correspondiera), para comparar pares de medias. Como nunca se ha podido aceptar la normalidad de las muestras, se han usado tests de Fligner-Killeen para contrastar la igualdad de dos o más varianzas y tests de Kruskal-Wallis para contrastar la igualdad de más de dos medias en análisis factoriales. Para los tests posteriores de parejas de medias en análisis factoriales se han usado tests t o tests de Mann-Whitney, según se considerara adecuado por el tamaño de las muestras.
- **Variables categóricas:** se ha usado sistemáticamente el test exacto de Fisher para la comparación bilateral de pares de proporciones o de odds ratios, según correspondiera a la naturaleza del contraste. Como el tamaño de las muestras siempre lo ha permitido, los intervalos de con-

fianza para los RA se han calculado con la función `prop.test` con ajuste de continuidad, y los intervalos para los RR se han calculado con la función `RelRisk` del paquete `DescTools`. La comparación de pares de diferencias de proporciones (pares de RA) se ha realizado por el método de marcas de Martín-Herranz-Álvarez; mientras que en la comparación de pares de cocientes de proporciones (pares de RR) o de pares de OR se han usado los tests usuales basados en aproximaciones lognormales. Los tres métodos se han implementado en funciones de R.

La igualdad de distribuciones de variables categóricas politómicas se ha contrastado sistemáticamente mediante tests ji cuadrado de bondad de ajuste, usando el método de Montecarlo (basado en 10000 simulaciones) cuando no se cumplieran las condiciones teóricas para poder usar su versión paramétrica.

- **El análisis multivariante** de variables categóricas y el cálculo de odds ratios ajustadas se ha llevado a cabo mediante regresiones logísticas, binomiales o multinomiales según correspondiera al número de niveles (2 o más de 2) de la variable respuesta.
- **Variables ordinales:** la igualdad de tendencia en distribuciones de variables ordinales se ha contrastado sistemáticamente mediante test  $\chi^2$ .

Para establecer la **clasificación de los Grupos de Robson** se han definido en casos y controles las siguientes variables:

- **Variable cesárea:** no cesárea, cesárea y tipo de parto no especificado.
- **Variable de cesárea anterior (CesAnt):** basándose en las cesáreas previas en las variables *“Indicación de cesárea”* y *“Especificar otra indicación”*.
- **Variable nalgas:** basándose en la descripción de la posición fetal anotada en las variables *“Indicación de cesárea”* y *“Especificar otra indicación”*.

- **Variable del Grupo de Robson:**

Para poder establecer la clasificación en el Grupo de Robson, se han ido introduciendo las diferentes variables siguiendo el flujograma recomendado por la OMS (véase Anexo 11).

- Gestación múltiple-**Grupo 8**.
- No gestación múltiple+presentación oblicua o transversa-**Grupo 9**.
- No gestación múltiple+nalgas+múltipara-**Grupo 7**.
- No gestación múltiple+nalgas+nulípara-**Grupo 6**.
- No gestación múltiple+no nalgas+prematuro-**Grupo 10**.
- No gestación múltiple+no nalgas+a término+múltipara+cesárea anterior-**Grupo 5**.
- No gestación múltiple+no nalgas+a término+múltipara+no cesárea anterior+inicio de parto inducido o cesárea programada-**Grupo 4**.
- No gestación múltiple+no nalgas+a término+múltipara+no cesárea anterior+inicio espontáneo del parto-**Grupo 3**.
- No gestación múltiple+no nalgas+a término+nulípara+inicio inducido del parto o cesárea programada-**Grupo 2**.
- No gestación múltiple+no nalgas+a término+nulípara+inicio espontáneo del parto-**Grupo 1**.

Hubo 13 datos perdidos (Grupo de Robson imposible de asignar) en los casos y 12 en los controles.

#### 4.6. JUSTIFICACIÓN ÉTICA

El presente estudio se realiza en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos, siguiéndose a estos efectos las recomenda-

ciones internacionales recogidas en la Declaración de Helsinki y sus revisiones posteriores. Igualmente se siguen las recomendaciones nacionales de acuerdo con la Ley de Investigación Biomédica 14/2007.

Durante la realización de este trabajo se ha atendido a lo dispuesto en el Protocolo del Registro de Gestantes con COVID-19, versión 6 con fecha de 7 de abril 2020 (Anexo 1) con el cumplimiento total del cuaderno de recogida de datos.

#### **4.6.1. Consentimiento informado**

Atendiendo a los criterios de buena práctica clínica, los sujetos estaban debidamente informados de todos aquellos detalles concernientes a su participación en el estudio y dieron libremente el consentimiento oral (al principio de la pandemia, debido a Estado de Alarma y aprobado por Comité de Ética) o escrito.

#### **4.6.2. Dispositivos de seguridad y confidencialidad**

Protección de sujetos humanos: las mujeres embarazadas y los recién nacidos participaron en el Registro anteriormente mencionado.

No se requirieron muestras biológicas para su análisis específico en este estudio.

Los datos recopilados a través del Registro Español de Gestantes con COVID-19 no contienen información de identificación personal.

Los datos de los sujetos incluidos en dicho Registro son tratados de acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018 del 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales.

### **4.7. FINANCIACIÓN**

El “Registro Español de Gestantes con COVID-19” recibió una beca competitiva de la convocatoria extraordinaria del Instituto de Salud Carlos III con

---

número COV20/CO00020 cofinanciado con fondos FEDER (Investigador Principal: Dr. D. Óscar Martínez-Pérez, de la Fundación de Investigación Biomédica del Hospital Puerta de Hierro).



## **V. RESULTADOS**





## V. RESULTADOS

### 5.1. DATOS REFERIDOS AL TOTAL DE LA MUESTRA

#### 5.1.1. Datos generales

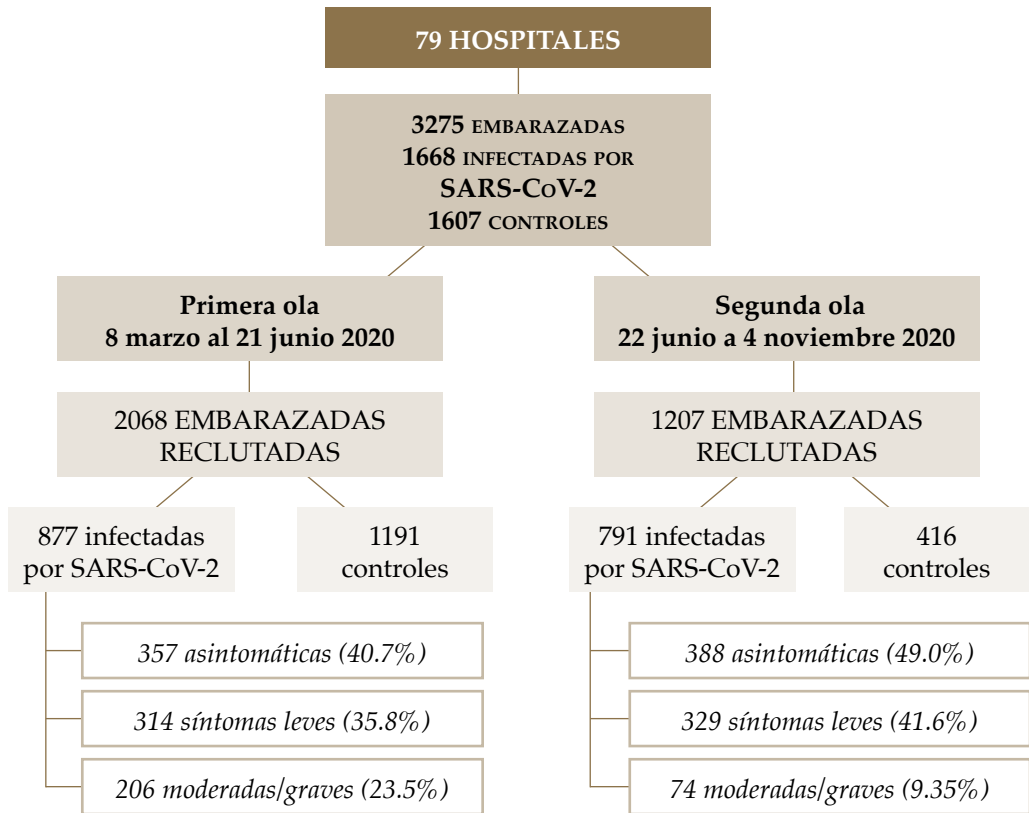


FIGURA 10: Flujograma de gestantes reclutadas en la muestra estudiada.

Un total de 3275 embarazadas fueron reclutadas, de las cuales 1668 infectadas por COVID-19 y 1607 controles.

El periodo de estudio incluyó casos y controles desde el 8 de marzo 2020 al 4 noviembre 2020, periodo que cubre casi la totalidad de las dos primeras olas pandémicas por SARS-CoV-2 en España.

Los datos perdidos se describen **en el apartado 4.3.** de Material y Métodos.

### 5.1.2. Características demográficas, factores de riesgo y comorbilidades

El resumen de los antecedentes de la muestra global se describe en la tabla 2.

Para la variable numérica “**edad materna**” se dan las medias en años de los dos grupos, casos y controles y, para el resto, las frecuencias absolutas y los porcentajes que representan en el total tras excluir datos perdidos.

La columna “**p-valor (test)**” corresponde al p-valor del contraste de homogeneidad de la variable de la fila entre los dos grupos considerados y, entre paréntesis, la prueba realizada: t: test t; F, test de Fisher bilateral. En estos últimos se aporta la odds ratios (OR) univariante estimada de infección relativa a la variable correspondiente y su intervalo de confianza (IC) del 95%. Los p-valores para las franjas de edad y las etnias han sido ajustados por Bonferroni. Para esta tabla, y para las que siguen, un p-valor 0 significa que el p-valor es menor que  $10^{-6}$ .

TABLA 2. Resumen de características demográficas, factores de riesgo y comorbilidades.

VARIABLES		CASOS	CONTROLES	P-VALOR (TEST)	OR, IC 95%
EDAD MATERNA		31.9	32.2	0.15 (t)	
FRANJA DE EDAD	18-30	647 (38.9%)	567 (35.8%)	0.211 (F)	1.14 [0.99, 1.32]
	31-40	901 (54.2%)	931 (58.7%)	0.029* (F)	0.83 [0.72, 0.96]
	>40	115 (6.9%)	87 (5.5%)	0.322(F)	1.28 [0.95, 1.73]

VARIABLES		CASOS	CONTROLES	P-VALOR (TEST)	OR, IC 95%
ETNIA	ÁRABE	141 (8.5%)	139 (8.7%)	1.00 (F)	0.97 [0.76, 1.25]
	ASIÁTICA	49 (2.9%)	41 (2.6%)	1.00 (F)	1.15 [0.74, 1.80]
	BLANCA	924 (55.6%)	1243 (77.7%)	0*(F)	0.36 [0.31, 0.42]
	LATINA	505 (30.4)	155 (9.7%)	0*(F)	4.06 [3.33, 4.97]
	NEGRA	44 (2.6%)	21 (1.3%)	0.047*(F)	2.04 [1.18, 3.63]
FUMADORA		153 (9.5%)	193 (12.8%)	0.003*(F)	0.72 [0.57, 0.90]
OBESIDAD		305 (18.3%)	249 (16.4%)	0.174 (F)	1.14 [0.94, 1.37]
HTA		25 (1.5%)	17 (1.1%)	0.437 (F)	1.34 [0.69, 2.66]
DM		35 (2.1%)	28 (1.7%)	0.525 (F)	1.21 [0.71, 2.07]
ECC		19 (1.1%)	27 (1.8%)	0.180 (F)	0.65 [0.34, 1.21]
EPC		74 (4.4%)	54 (3.5%)	0.206 (F)	1.28 [0.88, 1.86]
GM		31 (1.9%)	34 (2.1%)	0.618 (F)	0.88 [0.52, 1.48]
NULIPARIDAD		606 (36.7%)	644 (40.4%)	0.033* (F)	0.86 [0.74, 0.99]

\*: Estadísticamente significativo; HTA: hipertensión arterial crónica; DM: diabetes mellitus; ECC: enfermedad cardíaca crónica; EPC: enfermedad pulmonar crónica; GM: gestación múltiple.

La distribución de las edades no se ajusta a una distribución normal en ninguno de los dos grupos (test de Shapiro-Wilk, p-valores  $6 \times 10^{-11}$  (infectadas) y  $2 \times 10^{-9}$  (no infectadas)).

Las composiciones tanto por grupos de edad como por etnias de los casos y controles son significativamente diferentes (test  $\chi^2$ , p-valor 0.02 y 0, respectivamente).

La mayor proporción de pacientes de la muestra se agrupa en la franja de edad de 31 a 40 años, y es precisamente esa franja de edad la única que presenta diferencia significativa en las proporciones de infectadas y no infectadas (OR estimada de infección relativa a franja de edad de 0.83, IC 95% [0.72, 0.96]).

Al analizar la probabilidad de infección relativa a la etnia hemos encontrado diferencia significativa para las razas blanca, latinoamericana y negra,

siendo la OR univariante estimada de infección para la raza blanca de 0.36 (IC 95% [0.31, 0.42]), para la raza latina de 4.06 (IC 95% [3.33, 4.97]), y para la raza negra de 2.04 (IC 95% [1.18, 3.63]).

El consumo de tabaco fue superior en el grupo de gestantes no infectadas (12.8% vs 9.5% en infectadas), con una diferencia estadísticamente significativa (test de Fisher bilateral, p-valor 0.0036) siendo la OR univariante estimada de 0.72 (IC 95% [0.57,0.9]).

La obesidad fue más prevalente en gestantes infectadas (18.3%) que en no infectadas (16.4%), pero sin diferencia estadísticamente significativa.

También hemos encontrado en el grupo de las gestantes infectadas una mayor proporción de pacientes con HTA (1.5% vs 1.1% en no infectadas), de pacientes con DM (2.1% frente al 1.7% en no infectadas) y de pacientes con EPC (4.4% frente al 3.4% en no infectadas). Por el contrario, en la muestra global hubo una mayor proporción de ECC en las gestantes no infectadas (1.8% vs 1.1%). En cuanto a la GM fue muy similar en ambos grupos (1.9% en el grupo de las gestantes infectadas y un 2.1% en las no infectadas).

Al estudiar la paridad de las gestantes hemos encontrado menos nulíparas en los casos que en los controles con una diferencia estadísticamente significativa (test de Fisher bilateral, p-valor 0.033). La OR univariante estimada de infección relativa a ser nulípara es de 0.86 (IC 95% [0.74,0.99]).

### 5.1.3. Resultados obstétricos

El resumen de las variables obstétricas analizadas con sus resultados se describen en la tabla 3.

Para la variable numérica “**edad gestacional**” se dan las medias en semanas de los dos grupos, casos y controles, y para el resto se dan las frecuencias absolutas y los porcentajes que representan en el total de la muestra, tras excluir datos perdidos.

La columna “**p-valor (test)**” tiene el mismo significado que en la tabla anterior. Las columnas “**RA, IC 95%**” y “**RR, IC 95%**” contienen los riesgos absolutos (RA) y riesgos relativos (RR) univariantes estimados de infección para cada una de las variables y su intervalo de confianza (IC) del 95%.

TABLA 3. Resumen de resultados obstétricos de la muestra global.

VARIABLES	CASOS	CONTROLES	P-VALOR (TEST)	RA, IC 95%	RR, IC 95%
EGP	39.0	39.4	0*(t)		
AC	28 (1.7%)	16 (1.0%)	0.095 (F)	0.007 [-0.002, 0.015]	1.71 [0.94, 3.13]
RCIU	59 (3.5%)	44 (2.8%)	0.270(F)	0.007 [-0.005, 0.02]	1.26 [0.86, 1.84]
FMA	19 (1.1%)	3 (0.2%)	0.0009*(F)	0.009 [0.003, 0.015]	6.11 [1.93,19.3]
DG	125 (7.5%)	136 (8.6%)	0.272 (F)	-0.011 [-0.03, 0.008]	0.87 [0.69, 1.10]
HG	42 (2.5%)	36 (2.3%)	0.731 (F)	0.002 [-0.008, 0.013]	1.11 [0.72, 1.72]
PE	86 (5.2%)	64 (4.0%)	0.112 (F)	0.012 [-0.003, 0.026]	1.29 [0.95, 1.77]
PE CG	30 (34.9%)	11 (17.2%)	0.017* (F)	0.177 [0.026, 0.327]	2.03 [1.13, 3.76]
RPM	235 (14.1%)	179 (11.1%)	0.012* (F)	0.029 [0.062, 0.053]	1.26 [1.05, 1.52]
PP	169 (10.1%)	94 (5.8%)	0* (F)	0.043 [0.024, 0.062]	1.73 [1.36, 2.21]
HPP	73 (4.5%)	70 (4.4%)	1.00 (F)	5x10 <sup>-4</sup> [-0.014, 0.15]	1.01 [0.73, 1.39]

\*: Estadísticamente significativo; EGP: edad gestacional al parto; AC: anomalías congénitas; RCIU: retraso del crecimiento intrauterino; FMA: feto muerto anteparto; DG: diabetes gestacional; HG: hipertensión gestacional; PE: preeclampsia; PE CG: preeclampsia con criterios de gravedad; RPM: rotura prematura de membranas; PP: parto prematuro; HPP: hemorragia postparto.

La distribución de las edades gestacionales al parto no se ajusta a normalidad en ninguno de los dos grupos (test de Shapiro-Wilk, p-valores ambos 0).

La edad gestacional media al parto fue de 39.0 semanas en las infectadas y 39.4 semanas en no infectadas, con diferencia estadísticamente significativa entre ellas (test t, p-valor  $6 \times 10^{-9}$ ), con un IC del 95% para la diferencia de las medias de [-0.57, -0.28].

El diagnóstico de AC fue más prevalente en el grupo de infectadas (1.7% vs 1%), pero sin significación estadística. También encontramos más RCIU en el grupo de infectadas (3.5% vs 2.8%), pero la diferencia encontrada no es estadísticamente significativa.

La proporción de FMA fue superior en las gestantes infectadas, 1.1% vs 0.2% en los controles, siendo la diferencia estadísticamente significativa, con un RA estimado de 0.009, IC 95% [0.003, 0.015], y un RR estimado de 6.11, con un IC 95% [1.93, 19.3].

La DG fue más frecuente en los controles (8.6%) que en los casos (7.5%), mientras que la HG fue más frecuente en las gestantes infectadas (2.5% vs 2.3%), ambas sin significación estadística.

La proporción de pacientes que se diagnosticaron de PE fue superior en el grupo de gestantes infectadas (5.2% vs 4.0% en no infectadas). La diferencia no es estadísticamente significativa. Ahora bien, restringiéndonos a las gestantes diagnosticadas de PE, observamos que la probabilidad de aparición de criterios de gravedad (CG) es significativamente superior en el grupo de gestantes infectadas (34.9% vs 17.2% en los controles), siendo el RA estimado de 0.177, con IC 95% [0.026, 0.327], y el RR de 2.03, con IC 95% [1.13, 3.76].

La proporción de gestantes con RPM fue significativamente superior entre las infectadas (14.1% vs 11.1% en controles), siendo el RA estimado de 0.029, con IC 95% [0.006, 0.053], y el RR de 1.26, con IC del 95% [1.05, 1.52].

También en la prematuridad hubo diferencia estadísticamente significativa entre las infectadas y los controles, con un RA estimado de 0.043, con IC del 95% [0.024, 0.062], y con un RR de 1.73 con IC del 95% [1.36, 2.21].

En relación a la aparición de HPP las proporciones en ambos grupos fueron similares, un 4.5% en infectadas y 4.4% en controles.

#### 5.1.4. Resultados del inicio y tipo de parto

El resumen de las variables de los resultados sobre el inicio y tipo de parto analizadas se describe en la tabla 4.

Para cada inicio y tipo de parto se da la frecuencia absoluta y el porcentaje que representa en el total de la muestra, tras excluir datos perdidos.

Sus columnas “p-valor (test)”, “RA, IC 95%” y “RR, IC 95%” tienen el mismo significado que en la tabla 3, salvo que en este caso los p-valores se han ajustado por Bonferroni, por separado en los inicios y en los tipos de parto (para el p-valor de las cesáreas programadas, se da su ajuste en los inicios de parto).

Las distribuciones de los inicios y tipos de parto en los grupos de casos y controles son diferentes de forma estadísticamente significativa (test  $\chi^2$ , p-valor  $2 \times 10^{-10}$  y p-valor  $10^{-7}$ , respectivamente).

TABLA 4. Distribución del inicio y tipo de parto de la muestra global.

VARIABLES		CASOS	CONTROLES	P-VALOR (TEST)	RA, IC 95%	RR, IC 95%
INICIO	ESPONTÁNEO	871 (52.3%)	1000 (62.2%)	0* (F)	-0.099 [-0.13, -0.06]	0.84 [0.79, 0.89]
	INDUCIDO	628 (37.7%)	522 (32.5%)	0.005* (F)	0.052 [0.03, 0.09]	1.16 [1.06, 1.27]
	C. PROGRAMADA	167 (10.0%)	85 (5.3%)	0* (F)	0.047 [0.02, 0.06]	1.89 [1.47, 2.43]
TIPO	EUTÓCICO	1055 (63.5%)	1044 (65.0%)	1.00 (F)	-0.017 [-0.05, 0.02]	0.97 [0.93, 1.03]
	INSTRUMENTAL	177 (10.6%)	235 (14.6%)	0.0024* (F)	-0.040 [-0.06, -0.02]	0.73 [0.61, 0.87]
	CESÁREA URGENTE	269 (16.1%)	243 (15.1%)	1.00 (F)	0.010 [-0.02, 0.04]	1.07 [0.91, 1.25]

\*: Estadísticamente significativo; C. programada: cesárea programada;

Como puede observarse en la tabla 4, la proporción de partos espontáneos fue superior en el grupo de las gestantes control (62.2% vs 52.3% en infectadas) y el de partos inducidos fue superior en el grupo de gestantes infectadas (37.7% y 32.5% en controles). En ambos casos la diferencia es estadísticamente significativa. La realización de cesáreas programadas fue también significativamente superior en infectadas (10.0% vs 5.3% en los controles).

Las gestantes infectadas tuvieron menos partos eutócicos e instrumentales (63.5% vs 65.0%, en eutócicos, y 10.6% vs 14.6%, en instrumentales), aunque la diferencia sólo fue significativa en el tipo de parto instrumental, y la proporción de cesáreas urgentes fue superior en el grupo de las gestantes infectadas (16.1% vs 15.1%, respectivamente), sin diferencia significativa.

### 5.1.5. Resultados maternos y neonatales

En la tabla 5 se resumen las variables estudiadas correspondientes a los resultados maternos y neonatales.

Para la variable numérica “**peso neonatal**” se dan las medias en gramos de los dos grupos, casos y controles, y para el resto se dan las frecuencias absolutas y los porcentajes que representan en el total de la muestra, tras excluir datos perdidos.

Sus columnas “**p-valor (test)**”, “**RA, IC 95%**” y “**RR, IC 95%**” tienen el mismo significado que en la tabla 3.

TABLA 5. Resumen de resultados maternos y neonatales de la muestra global.

VARIABLES	CASOS	CONTROLES	P-VALOR (TEST)	RA, IC 95%	RR, IC 95%
EH	91 (5.5 %)	89 (5.5%)	0.940 (F)	-0.017 [-0.02, 0.02]	0.99 [0.74, 1.31]
ET	12 (0.7%)	2 (0.1%)	0.013* (F)	0.006 [0.001, 0.01]	5.78 [1.45, 23.05]
UCI	37 (2.2%)	2 (0.1%)	0* (F)	0.021 [0.01, 0.03]	17.82 [4.76, 66.93]
Peso neonatal (g)	3191.0	3248.7	0.004* (t)		
Bajo peso	172 (10.5%)	113 (7.0%)	4x10 <sup>-4*</sup> (F)	0.035 [0.01, 0.05]	1.5 [1.2, 1.88]
Test Apgar <sub>≤7</sub> a los 5'	50 (3.0%)	33 (2.0%)	0.095 (F)	0.01 [-0.002, 0.02]	1.47 [0.96, 2.27]
UCIN	157 (9.5%)	42 (2.6%)	0* (F)	0.069 [0.052, 0.085]	3.67 [2.63, 5.12]

\*: Estadísticamente significativo; EH: eventos hemorrágicos; ET: eventos trombóticos; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

En los resultados maternos, hemos observado que los EH se presentaron en la misma proporción en ambos grupos (5.5%), mientras que la frecuencia de ET en la muestra de gestantes infectadas fue superior a la de los controles (0.7% vs 0.1%) siendo la diferencia estadísticamente significativa, con un RA estimado de 0.006, con un IC 95% [0.001, 0.01], y un RR de 5.78, IC 95% [1.45, 23.05].



Hubo una mayor frecuencia de ingresos maternos en UCI entre los casos que entre los controles (2.2% vs 0.1%, respectivamente). La diferencia fue estadísticamente significativa; el RA estimado de ingreso materno en UCI relativo a infección es de 0.021 con un IC 95% [0.01, 0.03], y el RR es de 17.82 con un IC 95 [4.76, 66.93]. La gran mayoría de ingresos maternos en UCI fue postparto (27 de 37 entre las infectadas, 2 de 2 entre los controles, sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos).

En los resultados neonatales, observamos que la distribución del peso neonatal no se ajusta a una distribución normal en ninguno de los dos grupos (test de Shapiro-Wilk, p-valores  $10^{-21}$  y  $2 \times 10^{-20}$  para hijos de infectadas y controles respectivamente). El peso medio al nacimiento fue de 3191 gramos en hijos de infectadas y de 3248.7 gramos en el grupo de hijos de controles con una diferencia significativa entre estos pesos medios (test t, p-valor 0.004), con IC del 95% para la diferencia de medias [-96.92, -18.44].

Hemos observado que un 10.5% de los hijos vivos de infectadas tuvo bajo peso (2500 gramos o menos), frente a un 7% de los hijos vivos de no infectadas, y la diferencia fue estadísticamente significativa. El RA estimado de bajo peso relativo a infección materna es de 0.035, con un IC del 95% [0.01, 0.05], y el RR es 1.5 con un IC del 95% [1.20, 1.88].

Aunque la diferencia en la proporción de Test de Apgar  $\leq 7$  a los 5' del nacimiento no fue significativa entre los hijos de infectadas y controles (3.0% vs 2.0%, respectivamente), la frecuencia de los ingresos en UCIN fue significativamente mayor entre los hijos de infectadas (9.5% vs 2.6%). El RA estimado de ingreso en UCIN relativo a infección es de 0.069, con un IC del 95% [0.052, 0.085], y el RR es 3.67 con un IC del 95% [2.63, 5.12].

### 5.1.6. Descripción de los Grupos de Robson

La tabla 6 muestra la distribución de los Grupos de Robson en los grupos de gestantes infectadas y controles, con el número y proporción de cesáreas correspondiente a cada uno de ellos.

Para cada grupo se incluye la OR univariante de cesárea relativa a infección y el p-valor del correspondiente test de Fisher bilateral.

Hay diferencia significativa en las distribuciones de los casos y de los controles en los diferentes Grupos de Robson (test  $\chi^2$  de Montecarlo, p-valor 0.0005), pero no encontramos diferencia estadísticamente significativa en las proporciones de cesáreas en casos y controles para ninguno de los grupos.

A excepción de los grupos 5, 6, 7 y 9, que tienen un 100% de cesáreas, el grupo con mayor porcentaje de cesáreas es el 8 con un 61.3% en gestantes infectadas y un 50% en las no infectadas.

TABLA 6. *Distribución de gestantes y proporción de cesáreas por Grupos de Robson de la muestra global.*

ROBSON	CASOS	CESÁREAS	CONTROLES	CESÁREAS	OR	P-VALOR
Grupo 1	258	28 (10.8%)	357	43 (12.0%)	0.89	0.702
Grupo 2	250	84 (33.6%)	220	70 (31.8%)	1.08	0.695
Grupo 3	509	30 (5.9%)	551	32 (5.8%)	1.02	1.000
Grupo 4	332	72 (21.7%)	263	43 (16.3%)	1.42	0.117
Grupo 5	77	77 (100.0%)	56	56 (100.0%)	0.00	1.000
Grupo 6	31	31 (100.0%)	17	16 (94.1%)	$\infty$	0.354
Grupo 7	26	26 (100.0%)	20	20 (100.0%)	0.00	1.000
Grupo 8	31	19 (61.3%)	34	17 (50.0%)	1.57	0.456
Grupo 9	2	2 (100.0%)	1	1 (100.0%)	0.00	1.000
Grupo 10	139	67 (48.2%)	76	26 (34.2%)	1.78	0.061

## 5.1.7. Descripción de la muestra por sintomatología materna

### 5.1.7.1. Datos generales

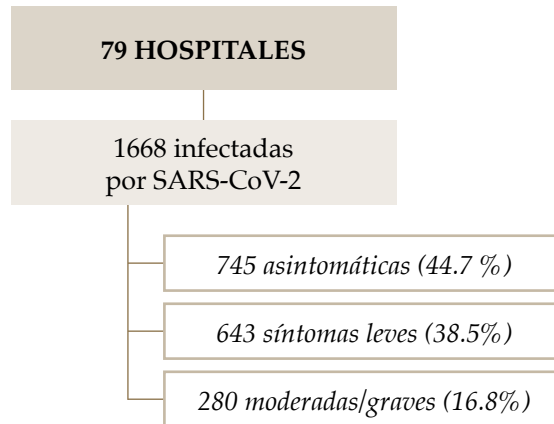


FIGURA 11: *Flujograma de gestantes infectadas en la muestra estudiada.*

De acuerdo a las categorías clínicas definidas **en el apartado 4.3.5.**, en la muestra de gestantes infectadas, hubo 745 (un 44.7%) asintomáticas, 643 (38.5%) con síntomas leves y 280 (16.8%) sufrieron enfermedad moderada o grave. En relación al trimestre del diagnóstico de la infección, el 77.5% se realizó en el 3° trimestre y fueron con mayor frecuencia asintomáticas (44.7%).

### 5.1.7.2. Características demográficas, factores de riesgo y comorbilidades

El resumen de los resultados de las variables relacionadas con las características demográficas, factores de riesgo y comorbilidades de las gestantes infectadas por sintomatología clínica se describen en la tabla 7.

Para la variable numérica “**edad materna**” se dan las medias en años de los tres grupos, y para el resto las frecuencias absolutas y los porcentajes que representan en el total del grupo sintomático, tras excluir datos perdidos y calculados por columnas.

En la columna “**p-valor (test)**” corresponden al p-valor del contraste de homogeneidad de esa variable entre los tres grupos considerados y, entre paréntesis, la prueba realizada: KW, test de Kruskal-Wallis; P, test  $\chi^2$  paramétrico;

M, test  $\chi^2$  de Montecarlo, en todos los casos para esa fila respecto del global. Los p-valores para las franjas de edad y las etnias han sido ajustados por Bonferroni.

TABLA 7. Resumen de las características demográficas, factores de riesgo y comorbilidades de las gestantes infectadas.

VARIABLES		ASINTOMÁTICAS	LEVES	MODERADAS/ GRAVES	P-VALOR (TEST)
EDAD MATERNA		31.9	31.5	32.6	0.044*(KW)
FRANJA DE EDAD	18-30	281 (37.9%)	273 (42.5%)	93 (33.3%)	0.070 (P)
	31-40	412 (55.5%)	326 (50.8%)	163 (58.4%)	0.186 (P)
	>40	49 (6.6%)	43 (6.7%)	23 (8.2%)	1.000 (P)
ETNIA	ÁRABE	81 (10.9%)	45 (7.0%)	15 (5.4%)	0.023 (P)
	ASIÁTICA	26 (3.5%)	11 (1.7%)	12 (4.3%)	0.248 (P)
	BLANCA	467 (62.8%)	341 (53.2%)	116 (41.7%)	0* (P)
	LATINA	144 (19.4%)	229 (35.7%)	132 (47.5%)	0* (P)
	NEGRA	26 (3.5%)	15 (2.3%)	3 (1.1%)	0.418 (P)
FUMADORA		72 (10.1%)	61 (9.7%)	20 (7.5%)	0.471 (P)
OBESIDAD		118 (15.8%)	119 (18.5%)	68 (24.3%)	0.007* (P)
HTA		11 (1.5%)	7 (1.1%)	7 (2.5%)	0.268 (P)
DM		12 (1.6%)	15 (2.3%)	8 (2.9%)	0.403 (P)
ECC		6 (0.8%)	7 (1.1%)	6 (2.1%)	0.187 (M)
EPC		21 (2.8%)	40 (6.2%)	13 (4.6%)	0.009*(P)
GM		8 (1.1%)	17 (2.6%)	6 (2.1%)	0.09 (P)
NULIPARIDAD		275 (37.4%)	250 (39.1%)	81 (29.1%)	0.013*(P)

\*: Estadísticamente significativo; HTA: hipertensión arterial crónica; DM: diabetes mellitus; ECC: enfermedad cardíaca crónica; EPC: enfermedad pulmonar crónica; GM: gestación múltiple.

La distribución de las edades maternas no se ajusta a distribución normal en ninguno de los tres grupos sintomáticos (test de Shapiro-Wilk, p-valores  $10^{-7}$  (asintomáticas), 0.0001 (síntomas leves) y 0.0126 (moderada/grave)).

Hay evidencia estadística de diferencia entre las edades medias de los tres grupos (test de Kruskal-Wallis, p-valor 0.044), que fue de 31.9 años para pacientes asintomáticas y 31.5 para pacientes con síntomas leves, mientras que para las pacientes con enfermedad moderada o grave fue mayor, de 32.6 años.

No hemos observado diferencia estadísticamente significativa en la distribución de las gestantes infectadas según sintomatología y franjas de edad.

Analizando la gravedad de la infección en cada etnia, hemos observado con significación estadística una mayor proporción de pacientes de raza latina entre las moderadas/graves, mientras que la proporción mayoritaria entre las asintomáticas y las leves fue para la raza blanca.

En cuanto a los factores de riesgo y comorbilidades, la COVID-19 fue más severa entre las gestantes infectadas obesas. La diferencia en las proporciones de obesas en los tres grupos sintomáticos es lo bastante grande como para aportar evidencia estadísticamente significativa de asociación entre la obesidad y la gravedad de la infección (test  $\chi^2$ , p-valor 0.0076).

Por el contrario, las pacientes con EPC representaron un 6.2% de las infectadas leves, un 2.8% de las asintomáticas y 4.6% de las moderadas/graves. La diferencia observada entre los tres grupos es estadísticamente significativa.

Al estudiar la paridad de las gestantes infectadas, hemos observado que las nulíparas fueron menos frecuentes entre las pacientes con clínica moderada/grave (29.1%) que en los otros dos grupos sintomáticos (37.4% de asintomáticas, 39.1% de leves), obteniéndose evidencia estadísticamente significativa de asociación entre la paridad y la sintomatología.

#### *5.1.7.3. Resultados obstétricos*

El resumen de las variables obstétricas analizadas con sus resultados se describen en la tabla 8.

Para la variable numérica “**edad gestacional**” se dan las medias en semanas de los grupos sintomáticos y controles. Para las otras variables numéricas se dan las frecuencias absolutas y los porcentajes que representan en el total de la muestra, tras excluir datos perdidos. La columna “**p-valor (test)**” tiene el mismo significado que en la tabla 7.

TABLA 8. Resumen de resultados obstétricos por sintomatología en infectadas.

VARIABLES	ASINTOMÁTICAS	LEVES	MODERADAS/ GRAVES	P-VALOR (TEST)
EGP	39.3	39.0	38.3	0*(KW)
AC	11 (1.5%)	14 (2.2%)	3 (1.1%)	0.497 (M)
RCIU	32 (4.3%)	20 (3.1%)	7 (2.5%)	0.289 (P)
FMA	8 (1.1%)	9 (1.4%)	2 (0.7%)	0.646 (P)
DG	53 (7.1%)	49 (7.6%)	23 (8.2%)	0.827 (P)
HG	20 (2.7%)	16 (2.5%)	6 (2.1%)	0.883 (P)
PE	36 (4.8%)	35 (5.4%)	15 (5.4%)	0.864 (P)
PE CG	9 (25%)	13 (37.2%)	8 (53.3%)	0.144 (M)
RPM	103 (13.8%)	97 (15.1%)	35 (12.5%)	0.561(P)
PP	53 (7.1%)	63 (9.8%)	53 (18.9%)	0*(P)
HPP	22 (3.0%)	30 (4.7%)	21 (7.9%)	0.0037*(P)

\*: Estadísticamente significativo; EGP: edad gestacional al parto; AC: anomalías congénitas; RCIU: retraso del crecimiento intrauterino; FMA: feto muerto anteparto; DG: diabetes gestacional; HG: hipertensión gestacional; PE: preeclampsia; PE CG: preeclampsia con criterios de gravedad; RPM: rotura prematura de membranas; PP: parto prematuro; HPP: hemorragia postparto.

La distribución de las EGP no se ajusta a normalidad en ninguno de los grupos sintomáticos (test de Shapiro-Wilk, p-valores  $9 \times 10^{-26}$  (asintomáticas),  $10^{-32}$  (síntomas leves) y  $2 \times 10^{-17}$  (moderada/grave)).

Hemos observado que las EGP medias son diferentes de forma significativa, con 39.3 semanas en asintomáticas, 39.0 en pacientes con síntomas leves y 38.3 en gestantes con enfermedad moderada/grave, y además hay evidencia significativa de que las gestantes con clínica más grave tuvieron unos embarazos más cortos respecto a las asintomáticas o aquellas con clínica leve (test t, p-valores ajustados por Bonferroni  $9 \times 10^{-8}$  y 0.0001, respectivamente).

El diagnóstico de AC en las gestantes infectadas fue superior en las que presentaban síntomas leves (2.2%) sin evidencia significativa de asociación con la gravedad de la infección.

Hemos observado que los porcentajes de RCIU decrecen con la gravedad sintomática al igual que el diagnóstico FMA, pero sin que la diferencia sea significativa.

La gravedad de la COVID-19 de las gestantes infectadas que desarrollaron PE con y sin criterios de gravedad fue ligeramente superior que en el grupo de enfermedad moderada/grave, pero tampoco hubo evidencia estadística de asociación.

Las proporciones de gestantes infectadas que desarrollaron PE con y sin criterios de gravedad fueron ligeramente superiores que en el grupo de enfermedad moderada/grave, pero tampoco hubo evidencia estadística de asociación.

Las gestantes infectadas con clínica leve presentaron más frecuencia de RPM (15.1%, frente al 13.8% en asintomáticas y el 12.5% en moderadas/graves) sin evidencia significativa de asociación entre la RPM y la gravedad de la infección.

Sin embargo, la proporción de partos prematuros entre las pacientes más graves fue mucho mayor que en el resto (18.9% vs 7.1% en las asintomáticas y 9.8% en las leves): esta diferencia aporta evidencia estadísticamente significativa de asociación entre prematuridad y gravedad de la infección.

También hemos observado que las pacientes con clínica más grave tuvieron mayor frecuencia de hemorragia tras el parto (7.9% vs 3.0% en las asintomáticas y 4.7% en las leves), siendo la diferencia estadísticamente significativa.

#### *5.1.7.4. Resultados del inicio y de tipo de parto*

El resumen de los resultados de las distribuciones de las gestantes infectadas según el inicio y tipo de parto por grupos sintomáticos se describe en la tabla 9.

Para cada inicio y tipo de parto se da la frecuencia absoluta y el porcentaje que representa en el total de la muestra, tras excluir datos perdidos.

Su columna “**p-valor**” contiene el p-valor del test  $\chi^2$  paramétrico (ajustado por Bonferroni siguiendo el mismo esquema que en la tabla 4) del contraste de homogeneidad de la variable correspondiente a la fila entre los grupos sintomáticos.

Las distribuciones de los inicios y tipo de parto en los grupos sintomáticos son diferentes de forma estadísticamente significativa (test  $\chi^2$ , p-valor  $10^{-8}$ , para los inicios de parto, y p-valor  $4 \times 10^{-7}$ , para los tipos de parto).

TABLA 9. Distribución del inicio y tipo de parto de las infectadas por sintomatología.

VARIABLES		ASINTOMÁTICAS	LEVES	MODERADAS/ GRAVES	P-VALOR
INICIO	ESPONTÁNEO	423 (56.8%)	332 (51.7%)	116 (41.6%)	0.0002*
	INDUCIDO	273 (36.6%)	246 (38.3%)	109 (39.1%)	1.000
	C. PROGRAMADA	49 (6.6%)	64 (10.0%)	54 (19.4%)	0*
TIPO	EUTÓCICO	488 (65.5%)	412 (64.1%)	155 (55.4%)	0.038*
	INSTRUMENTAL	85 (11.4%)	71 (11.0%)	21 (7.5%)	0.701
	CESÁREA URGENTE	123 (16.5%)	96 (14.9%)	50 (17.9%)	1.000

\*: Estadísticamente significativo; C: programada: cesárea programada.

La frecuencia de inicio de parto espontáneo decreció con la gravedad de la infección, mientras que la frecuencia de las inducciones y cesáreas programadas creció con la gravedad de la infección; la evidencia de asociación entre el inicio de parto y el grupo sintomático es estadísticamente significativa para los partos espontáneos y cesáreas programadas.

La frecuencia de los partos eutócicos también decreció de manera significativa con la gravedad de la infección. No se observó evidencia significativa de asociación entre grupos sintomáticos y los partos instrumentales o las cesáreas urgentes.

#### 5.1.7.5. Resultados maternos y neonatales

En la tabla 10 se resumen las variables estudiadas correspondientes a los resultados maternos y neonatales de las gestantes infectadas.

Para la variable numérica "**peso neonatal**" se dan las medias en gramos de los grupos sintomáticos, y para el resto de variables se dan las frecuencias



absolutas y los porcentajes que representan en el total de la muestra, tras excluir datos perdidos.

La columna “**p-valor (test)**” tiene el significado usual; aquí los tests usados son: KW, test de Kruskal-Wallis; P, test  $\chi^2$  paramétrico; M, test  $\chi^2$  de Montecarlo.

TABLA 10. Resumen de resultados maternos y neonatales de la muestra de infectadas.

VARIABLES	ASINTOMÁTICAS	LEVES	MODERADAS/GRAVES	P-VALOR (TEST)
EH	29 (3.9%)	39 (6.1%)	23 (8.2%)	0.017*(P)
ET	1 (0.1%)	0.0 (0%)	11 (3.9%)	1x10 <sup>-4*</sup> (M)
UCI	3 (0.4%)	7 (1.1%)	27 (9.6%)	0*(P)
Peso neonatal (g)	3223.6	3189	3109.8	0.18 (KW)
Bajo peso	69 (9.5%)	62 (9.8%)	41 (14.8%)	0.035* (P)
Test Apgar $\leq$ 7 a los 5'	19 (2.6%)	20 (3.0%)	11 (4.0%)	0.502 (P)
UCIN	52 (7.1%)	55 (8.6%)	50 (17.8%)	0*(P)

\*: Estadísticamente significativo; EH: eventos hemorrágicos; ET: eventos trombóticos; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

La proporción de EH crece de manera significativa con la gravedad de la infección. También hay asociación estadísticamente significativa entre los ET y la gravedad sintomática, aunque en este caso se debe a un salto en su frecuencia de asintomáticas o leves a graves, con 11 de los 12 eventos trombóticos registrados en pacientes con clínica moderada/grave.

Igualmente hemos observado que el ingreso materno en UCI es más frecuente de forma significativa en las pacientes con mayor gravedad clínica y 27 de los ingresos en UCI se produjeron anteparto, con 19 pacientes graves, mientras que sólo 10 fueron postparto con 2 leves y 8 con clínica moderada/grave.

La distribución de los pesos de los neonatos no se ajusta a distribución normal en ninguno de los tres grupos sintomáticos (test de Shapiro-Wilk, p-valor  $2 \times 10^{-14}$  (asintomáticas),  $10^{-12}$  (síntomas leves) y  $10^{-6}$  (moderado/grave)).

No hemos observado diferencia estadísticamente significativa entre los pesos medios de los diferentes grupos sintomáticos maternos.

Sin embargo, sí hubo diferencia significativa en el diagnóstico de bajo peso neonatal según la gravedad sintomática materna, creciendo su frecuencia con la gravedad de la infección.

Tanto la proporción de neonatos con Apgar bajo a los 5 minutos como la de ingresos en UCIN aumentaron con la gravedad de la infección materna, pero dicho aumento sólo aporta evidencia significativa de asociación con los grupos sintomáticos para la UCIN.

## 5.2. DATOS REFERIDOS A LA MUESTRA DE PRIMERA OLA

### 5.2.1. Datos generales



FIGURA 12: *Flujograma de gestantes de la muestra de la 1ª ola pandémica.*

### 5.2.2. Características demográficas, factores de riesgo y comorbilidades

Las características demográficas, factores de riesgo y comorbilidades de la muestra correspondiente a las gestantes de primera ola se describen en la tabla 11. El significado de sus columnas y entradas es el mismo que en la tabla 2.

*TABLA 11. Resumen de características demográficas, factores de riesgo y comorbilidades de la muestra de la 1ª ola.*

VARIABLES		CASOS	CONTROLES	P-VALOR (TEST)	OR, IC 95%
EDAD MATERNA		32.7	32.3	0.08 (t)	
FRANJA DE EDAD	18-30	286 (32.8%)	416 (35.3%)	0.757 (F)	0.89 [0.74, 1.08]
	31-40	516 (59.1%)	695 (58.9%)	1.000 (F)	1.01 [0.84, 1.21]
	>40	71 (8.1%)	68 (5.8%)	0.130(F)	1.45 [1.01, 2.07]
ETNIA	ÁRABE	54 (6.2%)	108 (9.1%)	0.093 (F)	0.66 [0.46, 0.93]
	ASIÁTICA	24 (2.7%)	27 (2.3%)	1.000 (F)	1.21 [0.66, 2.20]
	BLANCA	537 (61.4%)	922 (77.7%)	0*(F)	0.46 [0.38, 0.56]
	LATINA	240 (27.5%)	114 (9.6%)	0*(F)	3.56 [2.78, 4.59]
	NEGRA	19 (2.2%)	16 (1.3%)	1.000 (F)	1.63 [0.79, 3.40]
FUMADORA		96 (11.4%)	144 (12.9%)	0.365 (F)	0.88 [0.66, 1.16]
OBESIDAD		161 (18.4%)	198 (17.5%)	0.638 (F)	1.06 [0.84, 1.34]
HTA		14 (1.6%)	13 (1.1%)	0.436 (F)	1.40 [0.61, 3.26]
DM		14 (1.6%)	17 (1.4%)	0.855 (F)	1.12 [0.51, 2.43]
ECC		11 (1.3%)	21 (1.8%)	0.370 (F)	0.69 [0.30, 1.50]

VARIABLES	CASOS	CONTROLES	P-VALOR (TEST)	OR, IC 95%
EPC	38 (4.3%)	42 (3.6%)	0.489 (F)	1.20 [0.74, 1.92]
GM	18 (2.1%)	28 (2.4%)	0.763 (F)	0.87 [0.45, 1.64]
NULIPARIDAD	319 (37.0%)	451 (38.1%)	0.611 (F)	0.95 [0.79, 1.15]

\*: Estadísticamente significativo; HTA: hipertensión arterial crónica; DM: diabetes mellitus; ECC: enfermedad cardíaca crónica; EPC: enfermedad pulmonar crónica; GM: gestación múltiple.

La distribución de las edades no se ajusta a una distribución normal en ninguno de los dos grupos (test de Shapiro-Wilk, p-valores  $8 \times 10^{-8}$  (infectadas) y  $3 \times 10^{-8}$  (no infectadas)).

La edad media de las infectadas fue de 32.7 años y de las no infectadas 32.3, y no se observa diferencia estadísticamente significativa entre ellas.

No se ha observado diferencia estadísticamente significativa en las distribuciones por franjas de edad de los grupos de casos y de controles de la primera ola (test  $\chi^2$ , p-valor 0.079).

En cambio, sí que se ha observado diferencia estadísticamente significativa en sus distribuciones por etnias (test  $\chi^2$ , p-valor 0). Al analizar en detalle los grupos sintomáticos por razas hemos observado diferencia estadísticamente significativa entre gestantes infectadas y sus controles, en la raza blanca y latinoamericana (OR de 0.46, IC 95% [0.38, 0.56] para la raza blanca y un OR 3.56, IC 95% [2.78, 4.59] para la raza latina).

En la muestra de la primera ola pandémica, el consumo de tabaco fue superior en el grupo control, mientras que la obesidad, la HTA y DM fueron más frecuentes entre las gestantes infectadas, sin que ninguna de estas diferencias sea significativa. Asimismo, hemos observado que hay una mayor proporción de ECC en los controles, mientras que la EPC fue más frecuente entre las gestantes infectadas, de nuevo sin diferencia estadísticamente significativa para ambas variables. Tampoco hemos encontrado diferencias significativas en la proporción de GM o en la paridad entre los casos y los controles.

### 5.2.3. Resultados obstétricos

El resumen de los resultados obstétricos analizados se describen en la tabla 12. El significado de sus columnas y sus entradas es el mismo que en la tabla 3.

TABLA 12. Resumen de los resultados obstétricos de la muestra de la 1ª ola.

VARIABLES	CASOS	CONTROLES	P-VALOR (TEST)	RA, IC 95%	RR, IC 95%
EGP	38.9	39.5	0* (t)		
AC	14 (1.6%)	12 (1.0%)	0.234 (F)	0.006 [-0.005, 0.02]	1.61 [0.76, 3.41]
RCIU	32 (3.6%)	33 (2.9%)	0.312 (F)	0.008 [-0.008, 0.024]	1.28 [0.80, 2.05]
FMA	9 (1.0%)	3 (0.2%)	0.035*(F)	0.007 [-5x10 <sup>-4</sup> , 0.016]	4.07 [1.20, 13.9]
DG	66 (7.5%)	95 (8.1%)	0.678 (F)	-0.006 [-0.03, 0.02]	0.93 [0.69, 1.26]
HG	20 (2.3%)	29 (2.5%)	0.884 (F)	-0.002 [-0.02, 0.01]	0.92 [0.53, 1.61]
PE	46 (5.2%)	56 (4.7%)	0.607 (F)	0.005 [-0.015, 0.03]	1.12 [0.76, 1.63]
PE CG	19 (41.3%)	8 (14.3%)	0.003* (F)	0.27 [0.08, 0.46]	2.89 [1.44, 5.98]
RPM	124 (14.1%)	130 (10.9%)	0.032*(F)	0.032 [0.002, 0.06]	1.30 [1.03, 1.63]
PP	104 (11.9%)	75 (6.3%)	1.18x10 <sup>-5</sup> * (F)	0.056 [0.03, 0.08]	1.88 [1.42, 2.50]
HPP	41 (4.8%)	50 (4.3%)	0.588 (F)	0.005 [-0.01, 0.02]	1.12 [0.75, 1.68]

\*: Estadísticamente significativo; EGP: edad gestacional al parto; AC: anomalías congénitas; RCIU: retraso del crecimiento intrauterino; FMA: feto muerto anteparto; DG: diabetes gestacional; HG: hipertensión gestacional; PE: preeclampsia; PE CG: preeclampsia con criterios de gravedad; RPM: rotura prematura de membranas; PP: parto prematuro; HPP: hemorragia postparto.

La distribución de la EGP no se ajusta a normalidad en ninguno de los dos grupos de la primera ola pandémica (test de Shapiro-Wilk, p-valores ambos 0). La edad gestacional media al parto fue de 38.9 semanas en las infectadas y 39.5 semanas en no infectadas, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (IC 95% para la diferencia de medias [-0.71, -0.33]).

Las AC y el RCIU fueron más prevalentes en el grupo de infectadas sin significación estadística.

Sin embargo, en las gestantes infectadas, tuvieron una proporción significativamente mayor de FMA en términos relativos. El RR estimado de muerte fetal anteparto relativa a infección materna es de 0.007 con un IC del 95% [ $-5 \times 10^{-4}$ , 0.016], y el RR estimado de muerte fetal anteparto relativo a infección materna es 4.07, con un IC 95% [1.2, 13.9].

La PE fue más frecuente en las gestantes infectadas, sin diferencia estadísticamente significativa.

En cambio, las gestantes infectadas diagnosticadas de PE presentaron criterios de gravedad con mayor frecuencia que los controles (41.3% vs 14.3% en los controles) y la diferencia fue estadísticamente significativa. El RA estimado de desarrollar PE con criterios de CG relativo a la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con PE fue de 0.27, con un IC del 95% [0.08, 0.46], y el RR fue 2.89, con un IC del 95% [1.44, 5.98].

La proporción de gestantes con RPM fue significativamente superior entre las infectadas (14.1% vs 10.9% en controles). El RA estimado es de 0.032 con un IC 95% [0.002, 0.062] y el RR de 1.30 con un IC 95% [1.03, 1.63].

Además, las gestantes infectadas tuvieron mayor prematuridad (11.9% vs 6.3% en los controles) y la diferencia fue estadísticamente significativa. El RA estimado de prematuridad relativa a infección por SARS-CoV-2 es de 0.056 con IC del 95% [0.03, 0.08] y el RR de 1.88 con un IC del 95% [1.42, 2.50].

No hemos encontrado diferencia estadísticamente significativa en la ocurrencia de HPP entre los dos grupos de gestantes, siendo un 4.8% en infectadas frente a un 4.3% en los controles.

#### **5.2.4. Resultados del inicio y tipo de parto**

El resumen de las variables de los resultados al inicio y tipo de parto analizadas correspondientes a la muestra de la primera ola se describen en la tabla 13. El significado de sus columnas y sus entradas es el mismo que en la tabla 4.

TABLA 13. Distribución del inicio y tipo de parto de la muestra de la 1ª ola.

VARIABLES		CASOS	CONTROLES	P-VALOR (TEST)	RA, IC 95%	RR, IC 95%
INICIO	ESPONTÁNEO	442 (50.5%)	734 (61.6%)	0 *(F)	-0.11 [-0.15, -0.07]	0.82 [0.76, 0.89]
	INDUCIDO	325 (37.1%)	393 (33.0%)	0.165 (F)	0.042 [-0.01, 0.08]	1.13 [1.00, 1.27]
	C. PROGRA- MADA	108 (12.3%)	64 (5.4%)	0*(F)	0.07 [0.04, 0.09]	2.30 [1.71, 3.09]
TIPO	EUTÓCICO	528 (60.2%)	767 (64.4%)	0.214(F)	-0.04 [-0.085, 0.001]	0.94 [0.87, 1.00]
	INSTRU- MENTAL	100 (11.4%)	177 (14.9%)	0.089 (F)	-0.03 [-0.06, -0.004]	0.77 [0.61, 0.96]
	CESÁREA URGENTE	141 (16.1%)	183 (15.4%)	1 (F)	0.007 [-0.025, 0.04]	1.05 [0.86, 1.28]

\*: Estadísticamente significativo; C. programada: cesárea programada.

Las distribuciones de los inicios y tipos de parto en los grupos de casos y controles son diferentes de forma estadísticamente significativa (test  $\chi^2$ , p-valor  $5 \times 10^{-10}$  y p-valor  $10^{-7}$ , respectivamente).

Como puede observarse en la tabla 13, la proporción de partos espontáneos fue superior en el grupo de las gestantes control (61.6% vs 50.5% en infectadas) y la de partos inducidos fue superior en el grupo de gestantes infectadas (37.1% vs 33% en los controles). La diferencia es estadísticamente significativa para los inicios de parto espontáneo, con un RA estimado a infección de -0.11, IC 95% [-0.15, -0.07], y un RR estimado a infección de 0.82, IC 95% [0.76, 0.89]. La realización de cesáreas programadas fue también significativamente superior en infectadas (12.3% vs 5.4% en los controles); el RA de cesárea programada estimado relativo a infección es de 0.07 con un IC 95% [0.04, 0.09], y el RR de 2.30 con un IC 95% [1.71, 3.09].

Las gestantes no infectadas tuvieron más partos eutócicos e instrumentales (eutócicos: 64.4% vs 60.2%; instrumentales: 14.9% vs 11.4%), mientras que la proporción de cesáreas urgentes fue superior en el grupo de las gestantes

infectadas (16.1% vs 15.4% en los controles). La diferencias no fueron estadísticamente significativas.

### 5.2.5. Resultados maternos y neonatales

En la tabla 14 se resumen las variables estudiadas correspondientes a los resultados maternos y neonatales.

Sus columnas y sus entradas tienen el mismo significado que en la tabla 3.

TABLA 14. Resumen de resultados maternos y neonatales de la muestra de la 1<sup>a</sup> ola.

VARIABLES	CASOS	CONTROLES	P-VALOR (TEST)	RA, IC 95%	RR, IC 95%
EH	51 (5.8%)	64 (5.4%)	0.698 (F)	0.004 [-0.02, 0.025]	1.08 [0.76, 1.54]
ET	7 (0.8%)	0 (0.0%)	0.002* (F)	0.008 [0.001, 0.015]	∞ [2.48, ∞]
UCI	24 (2.7%)	2 (0.2%)	0* (F)	0.026 [0.014, 0.04]	16.3 [4.28, 62.14]
Peso neonatal (g)	3157.3	3242.9	0.001* (t)		
Bajo peso	100 (11.5%)	91 (7.6%)	0.002* (F)	0.039 [0.01, 0.06]	1.52 [1.16, 1.99]
Test Apgar <sub>≤7</sub> a los 5'	26 (2.9%)	28 (2.3%)	0.404 (F)	0.006 [-0.009, 0.02]	1.27 [0.75, 2.14]
UCIN	93 (10.6%)	34 (2.8%)	0* (F)	0.078 [0.05, 0.10]	3.76 [2.57, 5.51]

\*: Estadísticamente significativo; EH: eventos hemorrágicos; ET: eventos trombóticos; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

En los resultados maternos, hemos observado que los EH y ET se presentaron en mayor proporción en el grupo de gestantes infectadas y la diferencia fue estadísticamente significativa para los ET. El RA estimado de evento trombótico relativo a infección es de 0.008, con un IC 95%[0.001, 0.015].



Hubo una mayor frecuencia de ingresos maternos en UCI entre los casos que entre los controles (2.7% vs 0.2%, respectivamente) y la diferencia fue estadísticamente significativa. El RA estimado de ingreso materno en UCI relativo a infección es de 0.026, con un IC 95% [0.014, 0.04], y el RR estimado de 16.3, con un IC 95% [4.28, 62.14]. La gran mayoría de ingresos maternos en UCI fue postparto (20 de 24 entre las infectadas y 2 de 2 en los controles, sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos).

En los resultados neonatales, observamos que su distribución no se ajusta a una distribución normal en ninguno de los dos grupos (test de Shapiro-Wilk, p-valores  $2 \times 10^{-16}$  y  $6 \times 10^{-18}$ , respectivamente), con un peso medio al nacimiento de 3157.3 gramos en hijos de infectadas y de 3242.9 gramos en el grupo de hijos de controles. La diferencia entre estos pesos medios fue significativa (test t, p-valor 0.001), con IC del 95% para la diferencia de medias [-136.93, -34.13].

Hemos observado que un 11.5% de los hijos vivos de infectadas tuvo bajo peso, frente a un 7.6% de los hijos vivos de no infectadas, y la diferencia fue estadísticamente significativa. El RA estimado de bajo peso relativo a infección materna es de 0.039, con un IC del 95% [0.01, 0.06], y el RR es 1.52 con un IC del 95% [1.16, 1.99].

Aunque la diferencia en la proporción de Test de Apgar  $\leq 7$  a los 5' del nacimiento no fue significativa entre los hijos de infectadas y controles (2.9 % vs 2.3%, respectivamente), la frecuencia de los ingresos en UCIN fue significativamente mayor entre los hijos de infectadas (10.6% vs 2.8%). El RA estimado de ingreso en UCIN relativo a infección es de 0.078, con un IC del 95% [0.05, 0.10], y el RR es 3.76 con un IC del 95% [2.57, 5.51].

### 5.2.6. Descripción de los Grupos de Robson

La tabla 15 muestra la distribución de los Grupos de Robson en los grupos de gestantes infectadas y controles de la primera ola, con el número y proporción de cesáreas correspondiente a cada uno de ellos.

Para cada grupo, se incluye la OR univariante de cesárea relativa a infección, y el p-valor del correspondiente test de Fisher bilateral.

Hay diferencia significativa en las distribuciones de los casos y de los controles en los diferentes Grupos de Robson (test  $\chi^2$  de Montecarlo, p-valor 0.0005), pero no encontramos diferencia estadísticamente significativa en la diferencia de las proporciones de cesáreas entre ninguno de los grupos.

A excepción de los grupos 5, 6, 7 y 9, con un 100% de cesáreas, el grupo con mayor porcentaje de cesáreas en gestantes infectadas como en controles es el 8.

*TABLA 15. Distribución de gestantes y proporción de cesáreas por Grupos de Robson de la 1<sup>a</sup> ola.*

ROBSON	CASOS	CESÁREAS	CONTROLES	CESÁREAS	OR	P-VALOR
Grupo 1	128	16 (12.5%)	244	29 (11.9%)	1.06	0.868
Grupo 2	125	40 (32.0%)	158	47 (29.7%)	1.11	0.699
Grupo 3	253	16 (6.3%)	414	22 (5.3%)	1.20	0.608
Grupo 4	176	44 (25.0%)	206	38 (18.4%)	1.47	0.134
Grupo 5	44	44 (100.0%)	46	46 (100.0%)	0.00	1.000
Grupo 6	19	19 (100.0%)	10	10 (100.0%)	0.00	1.000
Grupo 7	17	17 (100.0%)	17	17 (100.0%)	0.00	1.000
Grupo 8	18	10 (55.6%)	28	13 (46.4%)	1.43	0.763
Grupo 9	0	0 (0.0%)	1	1 (100.0%)	0.00	1.000
Grupo 10	86	43 (50.0%)	57	20 (35.1%)	1.84	0.088

## 5.2.7. Descripción de la muestra por sintomatología materna

### 5.2.7.1. Datos generales

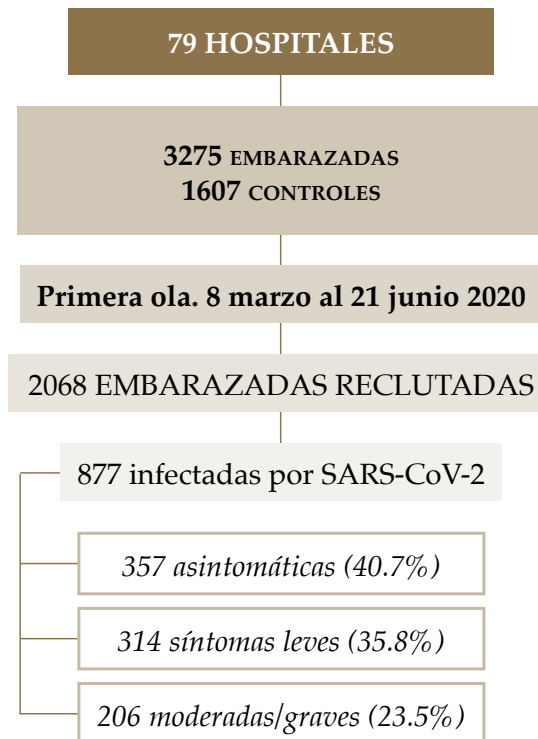


FIGURA 13: Flujograma de gestantes infectadas de la muestra de la 1ª ola pandémica.

De acuerdo a las categorías clínicas definidas **en el apartado 4.3.5**. En la muestra de gestantes infectadas hubo 357 (un 40.7%) asintomáticas, 314 (35.8%) con síntomas leves y 206 (23.5%) presentaron enfermedad moderada/grave.

### 5.2.7.2. Características demográficas, factores de riesgo y comorbilidades

El resumen de los resultados de las variables relacionadas con las características demográficas, factores de riesgo y comorbilidades de las gestantes infectadas por sintomatología clínica se describen en la tabla 16. El significado de sus columnas y entradas es el mismo que en la tabla 7.

*Tabla 16. Resumen de las características demográficas, factores de riesgo y comorbilidades de las gestantes infectadas.*

VARIABLES		ASINTOMÁTICAS	LEVES	MODERADAS/ GRAVES	P-VALOR (TEST)
EDAD MATERNA		32.5	33.0	32.7	0.721(KW)
FRANJA DE EDAD	18-30	116 (32.7%)	103 (32.9%)	67 (32.7%)	1.000 (P)
	31-40	211 (59.4%)	186 (59.4%)	119 (58.0%)	1.000 (P)
	>40	28 (7.9%)	24 (7.7%)	19 (9.3%)	1.000 (P)
ETNIA	ÁRABE	28 (7.8%)	20 (6.4%)	6 (2.9%)	0.332 (P)
	ASIÁTICA	12 (3.4%)	5 (1.6%)	7 (3.4%)	1.000 (M)
	BLANCA	248 (69.5%)	196 (62.6%)	93 (45.6%)	0* (P)
	LATINA	59 (16.5%)	85 (27.2%)	96 (47.1%)	0* (P)
	NEGRA	10 (2.8%)	7 (2.2%)	2 (1.0%)	1.000 (M)
FUMADORA		38 (11.1%)	42 (13.8%)	16 (8.3%)	0.173 (P)
OBESIDAD		48 (13.4%)	61 (19.4%)	52 (25.2%)	0.002*(P)
HTA		5 (1.4%)	4 (1.3%)	5 (2.4%)	0.615 (M)
DM		2 (0.6%)	8 (2.5%)	4 (1.9%)	0.117 (M)
ECC		4 (1.1%)	3 (1.0%)	4 (1.9%)	0.639 (M)
EPC		11 (3.1%)	18 (5.7%)	9 (4.4%)	0.242(M)
GM		2 (0.6%)	12 (3.8%)	4 (1.9%)	0.009* (M)
NULIPARIDAD		130 (37.5%)	123 (39.4%)	66 (32.4%)	0.258 (P)

\*: Estadísticamente significativo; HTA: hipertensión arterial crónica; DM: diabetes mellitus; ECC: enfermedad cardíaca crónica; EPC: enfermedad pulmonar crónica; GM: gestación múltiple.

La distribución de las edades maternas no se ajusta a distribución normal en ninguno de los tres grupos sintomáticos (test de Shapiro-Wilk, p-valores  $7 \times 10^{-5}$  (asintomáticas), 0.003 (síntomas leves) y 0.026 (moderadas / graves)).

No hay evidencia estadística de diferencia entre las edades medias de los tres grupos (test de Kruskal-Wallis, p-valor 0.721), que fue de 32.5 años para

pacientes asintomáticas, 33.0 para pacientes con síntomas leves y de 32.7 años para las pacientes con enfermedad moderada o grave.

No hemos observado diferencia estadísticamente significativa en la distribución de las gestantes infectadas según sintomatología y franjas de edad (test  $\chi^2$ , p-valor 0.975).

Hay evidencia significativa de asociación entre los grupos de sintomatología y las etnias (test  $\chi^2$ , p-valor  $4 \times 10^{-11}$ ). Analizando la gravedad de la infección en cada etnia, hemos observado con significación estadística, una mayor proporción de pacientes latinas entre las infectadas moderadas/graves (47.1%), mientras que la proporción de gestantes de raza blanca fue mayor al resto de etnias en los otros dos grupos sintomáticos.

En cuanto a los factores de riesgo y comorbilidades, la COVID-19 fue más severa entre las gestantes infectadas obesas. La asociación entre la gravedad de la infección y la obesidad es estadísticamente significativa (test  $\chi^2$ , p-valor 0.002).

Por el contrario, las pacientes con GM representaron un 3.8% de las infectadas leves, un 0.6% de las asintomáticas y 1.9% de las moderadas/graves. La diferencia observada entre los tres grupos es estadísticamente significativa.

### 5.2.7.3. Resultados obstétricos

El resumen de las variables obstétricas analizadas con sus resultados se describen en la tabla 17. El significado de sus columnas y entradas es el mismo que en la tabla 8.

TABLA 17. Resumen de resultados obstétricos por sintomatología en infectadas de la 1ª ola.

VARIABLES	ASINTOMÁTICAS	LEVES	MODERADAS/GRAVES	P-VALOR (TEST)
EGP	39.4	38.9	38.2	0*(KW)
AC	6 (1.7%)	6 (1.9%)	2 (1.1%)	0.742 (M)
RCIU	16 (4.5%)	10 (3.2%)	6 (2.9%)	0.544 (P)
FMA	4 (1.1%)	4 (1.2%)	1 (0.5%)	0.765 (M)

VARIABLES	ASINTOMÁTICAS	LEVES	MODERADAS/GRAVES	P-VALOR (TEST)
DG	24 (6.7%)	28 (8.9%)	14 (6.8%)	0.506 (P)
HG	9 (2.5%)	8 (2.5%)	3 (1.5%)	0.684 (M)
PE	19 (5.3%)	16 (5.1%)	11 (5.3%)	0.989 (P)
PE CG	7 (36.8%)	6 (37.5%)	6 (54.5%)	0.637 (M)
RPM	53 (14.8%)	46 (14.6%)	25 (12.1%)	0.639 (P)
PP	28 (7.8%)	37 (11.8%)	39 (18.9%)	0.0005*(P)
HPP	13 (3.7%)	11 (3.6%)	17 (8.9%)	0.011*(P)

\*: Estadísticamente significativo; EGP: edad gestacional al parto; AC: anomalías congénitas; RCIU: retraso del crecimiento intrauterino; FMA: feto muerto anteparto; DG: diabetes gestacional; HG: hipertensión gestacional; PE: preeclampsia; PE CG: preeclampsia con criterios de gravedad; RPM: rotura prematura de membranas; PP: parto prematuro; HPP: hemorragia postparto.

La distribución de las EGP no se ajustan a normalidad en ninguno de los grupos sintomáticos (test de Shapiro-Wilk, p-valores  $4 \times 10^{-16}$  (asintomáticas),  $3 \times 10^{-23}$  (síntomas leves) y  $2 \times 10^{-15}$  (moderadas/graves)).

Hemos observado una diferencia significativa entre las EGP medias, con 39.4 semanas en asintomáticas, 38.9 en pacientes con síntomas leves y 38.2 en gestantes con enfermedad moderada/grave. De hecho, hay evidencia significativa de que las gestantes con clínica más grave tuvieron unos embarazos más cortos respecto a las asintomáticas o aquellas con clínica leve (test t, p-valores ajustados por Bonferroni  $10^{-6}$  y 0.01, respectivamente).

La proporción de infectadas con AC fue superior en aquellas con clínica leve (1.9% vs 1.1% en las moderadas/graves y 1.7% en las asintomáticas), mientras que el RCIU y el diagnóstico de FMA decrecen con la gravedad sintomática, pero sin que la diferencia sea significativa.

Las gestantes con sintomatología que desarrollaron PE con criterios de gravedad fue ligeramente superior que en asintomáticas, pero tampoco hubo evidencia estadística de asociación.

Las gestantes infectadas asintomáticas presentaron más frecuencia de RPM (14.8%, frente al 14.6% en asintomáticas y el 12.1% en moderadas/graves).

ves) sin asociación significativa entre la RPM y la gravedad de la infección.

Sin embargo, la proporción de partos prematuros entre las pacientes más graves fue mucho mayor que en el resto (18.9% vs 7.8% en las asintomáticas y 11.8% en las leves): esta diferencia aporta evidencia estadísticamente significativa de asociación entre prematuridad y gravedad de la infección.

También hemos observado que las pacientes con clínica más grave tuvieron mayor frecuencia de hemorragia tras el parto (8.9% vs 3.7% en las asintomáticas y 3.6% en las leves), siendo la diferencia estadísticamente significativa.

#### 5.2.7.4. Resultados del inicio y tipo de parto

El resumen de los resultados de las distribuciones de las gestantes infectadas según el inicio y tipo de parto por grupos sintomáticos se describen en la tabla 18. El significado de sus columnas y entradas es el mismo que en la tabla 9.

TABLA 18. Distribución del inicio y tipo de parto de las infectadas por sintomatología en la 1ª ola.

VARIABLES		ASINTOMÁTICAS	LEVES	MODERADAS/ GRAVES	P-VALOR (TEST)
INICIO	ESPONTÁNEO	200 (56.0%)	158 (50.5%)	84 (41.0%)	0.008*(P)
	INDUCIDO	127 (35.6%)	117 (37.4%)	81 (39.5%)	1.000 (P)
	C. PROGRAMADA	30 (8.4%)	38 (12.1%)	40 (19.5%)	0.002* (P)
TIPO	EUTÓCICO	233 (65.3%)	184 (58.6%)	111 (53.9%)	0.089 (P)
	INSTRUMENTAL	45 (12.6%)	39 (12.4%)	16 (7.8%)	0.685 (P)
	CESÁREA URGENTE	49 (13.7%)	53 (16.9%)	39 (18.9%)	0.958 (P)

\*: Estadísticamente significativo; C. programada: cesárea programada.

En las distribuciones de los inicios y tipos de parto hay evidencia estadísticamente significativa de asociación con la gravedad sintomática (test  $\chi^2$ , p-valor de  $6 \times 10^{-4}$ , y p-valor de 0.002, respectivamente).

La frecuencia de inicio de parto espontáneo decreció con la gravedad de la infección, mientras que la frecuencia de las inducciones y cesáreas programadas crecieron con la gravedad de la infección; la evidencia de asociación entre el inicio de parto y el grupo sintomático es estadísticamente significativa para los partos espontáneos y cesáreas programadas.

La frecuencia de los partos eutócicos e instrumentales disminuyó con la gravedad de la infección, mientras que las cesáreas urgentes aumentaron en las gestantes más graves. No se observó evidencia significativa de asociación entre grupos sintomáticos y ninguno de estos tres tipos de parto (aunque sí, recordemos, con las cesáreas programadas).

#### 5.2.7.5. Resultados maternos y neonatales

En la tabla 19 se resumen las variables estudiadas correspondientes a los resultados maternos y neonatales de las gestantes infectadas en primera ola.

El significado de sus columnas y entradas es el mismo que en la tabla 10.

TABLA 19. Resumen de resultados maternos y neonatales de la muestra de infectadas en la 1<sup>a</sup> ola.

VARIABLES	ASINTOMÁTICAS	LEVES	MODERADAS/GRAVES	P-VALOR (TEST)
EH	17 (4.8%)	16 (5.1%)	18 (8.7%)	0.120(M)
ET	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (3.4%)	10 <sup>-4*</sup> (M)
UCI	2 (0.6%)	5 (1.6%)	17 (8.3%)	0*(P)
Peso neonatal (g)	3231.0	3137.3	3062.4	0.061 (KW)
Bajo peso	30 (8.6%)	38 (12.1%)	32 (15.6%)	0.039*(P)
Test Apgar <sub>≤7</sub> a los 5'	8 (2.2%)	9 (2.8%)	9 (4.4%)	0.335 (P)
UCIN	24 (6.8%)	32 (10.1%)	37 (17.9%)	0.0002*(P)

\*: Estadísticamente significativo; EH: eventos hemorrágicos; ET: eventos trombóticos; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.



La proporción de EH crece de manera no significativa con la gravedad de la infección.

Sin embargo, sí hubo asociación estadísticamente significativa entre los ET y la gravedad sintomática, aunque en este caso se debe a un salto en su frecuencia de asintomáticas o leves a graves, con los 7 eventos trombóticos registrados en pacientes con clínica moderada/grave.

Igualmente hemos observado que el ingreso materno en UCI es más frecuente de forma significativa en las pacientes con mayor gravedad clínica y 20 de los ingresos en UCI se produjeron anteparto, con 13 pacientes graves, mientras que sólo 4 fueron postparto y con clínica moderada/grave.

La distribución de los pesos de los neonatos no se ajusta a distribución normal en ninguno de los tres grupos (test de Shapiro-Wilk, p-valor máximo  $9 \times 10^{-10}$ ).

No hemos observado diferencia estadísticamente significativa entre los pesos medios de los diferentes grupos sintomáticos maternos.

Sin embargo, sí hubo diferencia significativa en el diagnóstico de bajo peso neonatal y la gravedad materna sintomática, creciendo su frecuencia con la gravedad de la infección.

Tanto la proporción de neonatos con Apgar bajo a los 5 minutos como la de ingresos en UCIN aumentaron con la gravedad de la infección materna, pero dicho aumento sólo aporta evidencia significativa de asociación con los grupos sintomáticos para la UCIN.

### 5.3. DATOS REFERIDOS A LA MUESTRA DE SEGUNDA OLA

#### 5.3.1. Datos generales



FIGURA 14: *Flujograma de gestantes de la segunda ola pandémica.*

Se reclutaron 1207 gestantes durante la segunda ola pandémica en España, de la cuales 791 estaban infectadas y 416 eran controles.

### 5.3.2. Características demográficas, factores de riesgo y comorbilidades

Las características demográficas, factores de riesgo y comorbilidades de la muestra correspondiente a las gestantes de segunda ola se describen en la tabla 20. El significado de sus columnas y entradas es el mismo que en la tabla 2.

*TABLA 20. Resumen de características demográficas, factores de riesgo y comorbilidades de la muestra de la 2ª ola.*

VARIABLES		CASOS	CONTROLES	P-VALOR (TEST)	OR, IC 95%
EDAD MATERNA		30.9	31.9	0.01* (t)	
FRANJA DE EDAD	18-30	361 (45.7%)	151 (37.2%)	0.017* (F)	1.42 [1.10, 1.83]
	31-40	385 (48.7%)	236 (58.1%)	0.007* (F)	0.68 [0.53, 0.88]
	>40	44 (5.6%)	19 (4.7%)	1.000 (F)	1.20 [0.68, 2.21]
ETNIA	ÁRABE	87 (11.0%)	31 (7.5%)	0.333 (F)	1.52 [0.98, 2.42]
	ASIÁTICA	25 (3.2%)	14 (3.4%)	1.00(F)	0.93 [0.46, 1.96]
	BLANCA	387 (49.0%)	321 (77.9%)	0* (F)	0.27 [0.21, 0.36]
	LATINA	265 (33.6%)	41 (10.0%)	0*(F)	4.57 [3.18, 6.69]
	NEGRA	25 (3.2%)	5 (1.2%)	0.310 (F)	2.66 [0.99, 8.97]
FUMADORA		57 (7.4%)	49 (12.7%)	0.005*(F)	0.55 [0.36, 0.84]
OBESIDAD		144 (18.2%)	51 (13.4%)	0.036*(F)	1.44 [1.01, 2.08]
HTA		11 (1.4%)	4 (1.1%)	0.785 (F)	1.32 [0.39, 5.71]
DM		21 (2.7%)	11 (2.6%)	1.00 (F)	1.00 [0.46, 2.33]
ECC		8 (1.0%)	6 (1.6%)	0.406(F)	0.65 [0.20, 2.29]
EPC		36 (4.6%)	12 (3.1%)	0.273 (F)	1.49 [0.75, 3.19]
GM		13 (1.6%)	6 (1.4%)	1.000 (F)	1.14 [0.40, 3.69]
NULIPARIDAD		287 (36.4%)	193 (46.7%)	6x10 <sup>-4</sup> *(F)	0.65 [0.51, 0.84]

\*: Estadísticamente significativo; HTA: hipertensión arterial crónica; DM: diabetes mellitus; ECC: enfermedad cardíaca crónica; EPC: enfermedad pulmonar crónica; GM: gestación múltiple.

La distribución de las edades no se ajusta a una distribución normal en ninguno de los dos grupos (test de Shapiro-Wilk, p-valores  $1 \times 10^{-6}$  (infectadas) y 0.01 (no infectadas)).

La edad media materna en el grupo de las infectadas fue de 30.9 años y en el grupo control de 31.9. La diferencia entre ambas fue estadísticamente significativa (test t, p-valor 0.01), con un IC 95% para la diferencia de las medias en años [-1.66, -0.27].

Las composiciones tanto por grupos de edad como por etnias de los casos y controles son significativamente diferentes (test  $\chi^2$ , p-valor 0.0008 y  $8 \times 10^{-22}$ , respectivamente).

La mayor proporción de pacientes de la muestra se agrupan en la franja de edad de 31 a 40 años. Las franjas de edad de 18 a 30 años y 31 a 40 años presentan diferencias significativas en las proporciones de infectadas y no infectadas (una OR estimada de infección de 1.42, con IC 95% [1.10, 1.83] para la franja de 18 a 30 años, una OR estimada de infección de 0.68, con IC 95% [0.53, 0.88] para la franja de 31 a 40 años).

Al analizar la probabilidad de infección relativa a la etnia hemos encontrado diferencia significativa para las razas blanca y latinoamericana, siendo la OR univariante estimada de infección para la raza blanca de 0.27 (IC 95% [0.21, 0.36]), y para la raza latina OR de 4.57 (IC 95% [3.18, 6.69]).

El consumo de tabaco fue superior en el grupo de gestantes no infectadas (12.7% vs 7.4% en infectadas), con una diferencia estadísticamente significativa (test de Fisher bilateral, p-valor 0.0047) siendo la OR univariante estimada de 0.55 (IC 95% [0.36, 0.84]).

La obesidad fue más prevalente en gestantes infectadas (18.2%) que en no infectadas (13.4%), con una diferencia estadísticamente significativa (test de Fisher bilateral, p-valor 0.036) siendo la OR univariante estimada de 1.44 (IC 95% [1.01, 2.08]).

También hemos encontrado en el grupo de las gestantes infectadas una mayor proporción de pacientes con HTA (1.4% vs 1.1% en no infectadas), de pacientes con DM (2.7% frente al 2.6% en no infectadas) y de pacientes con EPC (4.6% frente al 3.1% en no infectadas). Por el contrario, en la muestra de la 2<sup>a</sup> ola hubo una mayor proporción de ECC en las gestantes no infectadas (1.6% vs

1.0%). En cuanto a la GM fue muy similar en ambos grupos (1.6% en el grupo de las gestantes infectadas y un 1.4% en las no infectadas).

Al estudiar la paridad de las gestantes hemos encontrado una menor proporción de nulíparas en los casos que en los controles con una diferencia estadísticamente significativa (test de Fisher bilateral, p-valor  $6 \times 10^{-4}$ ). La OR univariante estimada de infección relativa a ser nulípara es de 0.65 (IC 95% [0.51, 0.84]).

### 5.3.3. Resultados obstétricos

El resumen de los resultados obstétricos analizados se describe en la tabla 21. El significado de sus columnas y entradas es el mismo que en la tabla 3.

TABLA 21. Resumen de los resultados obstétricos de la muestra de la 2ª ola.

VARIABLES	CASOS	CONTROLES	P-VALOR (TEST)	RA, IC 95%	RR, IC 95%
EGP	39.1	39.4	0.008*(t)		
AC	14 (1.8%)	4 (1.0%)	0.324 (F)	0.008 [-0.007, 0.024]	1.86 [0.65, 5.37]
RCIU	27 (3.4%)	11 (2.7%)	0.603 (F)	0.007 [-0.01, 0.03]	1.27 [0.65, 2.51]
FMA	10 (1.2%)	0 (0.0%)	0.02*(F)	0.01 [0.003, 0.022]	$\infty$ [1.38, $\infty$ ]
DG	59 (7.5%)	41 (10.0%)	0.151(F)	-0.025 [-0.06, 0.01]	0.75 [0.51, 1.09]
HG	22 (2.8%)	7 (1.7%)	0.322 (F)	0.011 [-0.008, 0.03]	1.63 [0.72, 3.70]
PE	40 (5.1%)	8 (1.9%)	0.008*(F)	0.03 [0.009,0.05]	2.63 [1.27, 5.49]
PE CG	11 (27.5%)	3 (37.5%)	0.675 (F)	-0.10 [-0.54, 0.34]	0.73 [0.31, 2.20]
RPM	111 (14.0%)	49 (11.8%)	0.285 (F)	0.02 [-0.019, 0.06]	1.19 [0.87, 1.63]
PP	65 (8.2%)	19 (4.6%)	0.017* (F)	0.036 [0.007, 0.07]	1.8 [1.10, 2.95]
HPP	32 (4.1%)	20 (4.9%)	0.553 (F)	-0.0075 [-0.03, 0.02]	0.85 [0.49, 1.45]

\*: Estadísticamente significativo; EGP: edad gestacional al parto; AC: anomalías congénitas; RCIU: retraso del crecimiento intrauterino; FMA: feto muerto anteparto; DG: diabetes gestacional; HG: hipertensión gestacional; PE: preeclampsia; PE CG: preeclampsia con criterios de gravedad; RPM: rotura prematura de membranas; PP: parto prematuro; HPP: hemorragia postparto.

La distribución de las edades gestacionales al parto en la segunda ola no se ajusta a normalidad en ninguno de los dos grupos (test de Shapiro-Wilk, p-valores de  $4 \times 10^{-32}$  y de  $2 \times 10^{-23}$ , respectivamente).

La edad gestacional media al parto fue de 39.1 semanas en las infectadas y 39.4 semanas en no infectadas, con diferencia estadísticamente significativa entre ellas (test t, p-valor 0.008), con un IC del 95% para la diferencia de las medias de [-0.53, -0.08].

El diagnóstico de AC fue más prevalente en el grupo de infectadas (1.8% vs 1.0%), pero sin significación estadística. También encontramos más RCIU en el grupo de infectadas (3.4% vs 2.7%), pero la diferencia encontrada no es estadísticamente significativa.

El diagnóstico de FMA fue superior en las gestantes infectadas, con 10 frente a ninguno en el grupo de los controles, siendo la diferencia estadísticamente significativa, con un RA estimado de 0.01, IC 95% [0.003, 0.022].

Por el contrario, la DG fue más frecuente en los controles (10.0%) que en los casos (7.5%), mientras que la HG fue más frecuente en los gestantes infectadas (2.8% vs 1.7%), ambas sin significación estadística.

La proporción de pacientes que se diagnosticaron de PE fue superior en el grupo de gestantes infectadas (5.1% vs 1.9% en no infectadas). La diferencia es estadísticamente significativa con RA estimado de 0.03, IC 95% [0.009, 0.05] y el RR estimado de 2.63, IC 95% [1.27, 5.49]. Ahora bien, restringiéndonos a las gestantes diagnosticadas de PE, observamos que la probabilidad de aparición de criterios de gravedad (CG) es superior en el grupo de los controles (37.5% vs 27.5% en las infectadas), sin diferencia estadísticamente significativa.

La proporción de gestantes con RPM fue superior entre las infectadas (14.0% vs 11.8% en controles), no siendo la diferencia estadísticamente significativa.

Por el contrario, en la prematuridad hubo diferencia estadísticamente significativa entre las infectadas y los controles, con un RA estimado de 0.036 con IC del 95% [0.007, 0.07] y con un RR de 1.80 con IC del 95% [1.10, 2.95].

En relación a la aparición de HPP la proporción fue inferior en el grupo de gestantes infectadas, sin ser la diferencia estadísticamente significativa (4.1% vs 4.9% en los controles).

### 5.3.4. Resultados del inicio y tipo de parto

El resumen de los inicios y tipo de parto correspondientes a la muestra de la segunda ola se describe en la tabla 22. El significado de sus columnas y entradas es el mismo que en la tabla 4.

TABLA 22. Distribución del inicio y tipo de parto de la muestra de la 2ª ola.

VARIABLES		CASOS	CONTROLES	P-VALOR (TEST)	RA, IC 95%	RR, IC 95%
INICIO	ESPONTÁNEO	429 (54.2%)	266 (63.9%)	0.0035*(F)	-0.097 [-0.16, -0.04]	0.85 [0.77, 0.93]
	INDUCIDO	303 (38.3%)	129 (31.0%)	0.041* (F)	0.07 [0.015, 0.13]	1.23 [1.04, 1.46]
	C. PROGRAMADA	59 (7.5%)	21 (5.0%)	0.345 (F)	0.02 [-0.006, 0.054]	1.48 [0.91, 2.38]
TIPO	EUTÓCICO	527 (66.6%)	277 (66.6%)	1.00 (F)	0.0004 [-0.056, 0.057]	1.00 [0.92, 1.09]
	INSTRUMENTAL	77 (9.7%)	58 (13.9%)	0.136 (F)	-0.04 [-0.08, -0.001]	0.70 [0.51, 0.96]
	CESÁREA URGENTE	128 (16.2%)	60 (14.4%)	1.00 (F)	0.02 [-0.03, 0.06]	1.12 [0.85, 1.49]

\*: Estadísticamente significativo; C. programada: cesárea programada.

Las distribuciones de los inicios de parto son diferentes entre el grupo de las infectadas de 2ª ola y el de los controles, siendo la diferencia estadísticamente significativa (test  $\chi^2$ , p-valor 0.004), mientras que en los tipos de parto la diferencia observada no fue estadísticamente significativa (test  $\chi^2$ , p-valor 0.06).

Como puede observarse en la tabla 22, la proporción de partos espontáneos fue superior en el grupo de las gestantes control (63.9% vs 54.2% en infec-

tadas) y el de partos inducidos fue superior en el grupo de gestantes infectadas (38.3% y 31.0% en controles). En ambos casos la diferencia es estadísticamente significativa.

Sin embargo, la realización de cesáreas programadas fue superior en infectadas (7.5% vs 5.0% en los controles), no siendo la diferencia estadísticamente significativa.

La proporción de partos eutócicos fue la misma en ambos grupos (66.6%), mientras que la proporción de los partos instrumentales fue superior en el grupo de las gestantes control (13.9% vs 9.7% en infectadas) y las cesáreas urgentes (16.2% en infectadas vs 14.4% en los controles) fueron más frecuentes en el grupo de las gestantes infectadas, aunque sin que la diferencia fuera estadísticamente significativa.

### 5.3.5. Resultados maternos y neonatales

En la tabla 23 se resumen las variables estudiadas correspondientes a los resultados maternos y neonatales de la segunda ola. El significado de sus columnas y entradas es el mismo que en la tabla 5.

TABLA 23. Resumen de resultados maternos y neonatales de la muestra de la 2<sup>a</sup> ola.

VARIABLES	CASOS	CONTROLES	P-VALOR (TEST)	RA, IC 95%	RR, IC 95%
EH	40 (5.1%)	25 (6.0%)	0.504 (F)	-0.009 [-0.04, 0.02]	0.84 [0.52, 1.36]
ET	5 (0.6%)	2 (0.5%)	1.000 (F)	0.0015 [-0.009, 0.012]	1.31 [0.3, 5.86]
UCI	13 (1.6%)	0 (0.0%)	0.006* (F)	0.016 [0.006, 0.027]	∞ [1.79, ∞]
Peso neonatal (g)	3229.0	3265.7	0.259 (t)		
Bajo peso	72 (9.3%)	22 (5.3%)	0.017* (F)	0.04 [0.009, 0.072]	1.76 [1.12, 2.79]
Test Apgar <sub>≤7</sub> a los 5'	24 (3.0%)	5 (1.2%)	0.049* (F)	0.018 [7×10 <sup>-4</sup> , 0.036]	2.54 [1.01, 6.40]
UCIN	64 (8.2%)	8 (1.9%)	0* (F)	0.063 [0.038, 0.09]	4.30 [2.12, 8.78]

\*: Estadísticamente significativo; EH: eventos hemorrágicos; ET: eventos trombóticos; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.



En los resultados maternos, hemos observado que los EH se presentaron en mayor proporción en el grupo de los controles (6.0% vs 5.1% en las infectadas), mientras que los ET presentaron proporciones muy similares en ambos grupos (0.6% en infectadas vs 0.5% en los controles), sin diferencia estadística-mente significativa.

Hubo 13 ingresos maternos en UCI entre los casos y ninguno entre los controles. La diferencia fue estadísticamente significativa; el RA estimado de ingreso materno en UCI relativo a infección es de 0.016 con un IC 95% [0.006, 0.027]. La gran mayoría de ingresos maternos en UCI fue postparto (7 de 13).

En los resultados neonatales, observamos que la distribución de los pesos neonatales no se ajusta a una distribución normal en ninguno de los dos grupos (test de Shapiro-Wilk, p-valores  $7 \times 10^{-13}$  y  $3 \times 10^{-8}$ , respectivamente). El peso medio al nacimiento fue de 3229 gramos en hijos de infectadas y de 3265.7 gramos en el grupo de hijos de controles, sin una diferencia estadísticamente significativa (test t, p-valor 0.259).

Hemos observado que un 9.3% de los hijos vivos de infectadas tuvo bajo peso, frente a un 5.3% de los hijos vivos de no infectadas, y la diferencia fue estadísticamente significativa. El RA estimado de bajo peso relativo a infección materna es de 0.04, con un IC del 95% [0.009, 0.072], y el RR es 1.76 con un IC del 95% [1.12, 2.79].

También la diferencia en la proporción de Test de Apgar  $\leq 7$  a los 5' del nacimiento fue significativa entre los hijos de infectadas y controles (3.0% vs 1.2%, respectivamente), siendo el RA estimado relativo a infección de 0.018 (IC 95% [ $7 \times 10^{-4}$ , 0.036]), y el RR estimado de 2.54 (IC 95% [1.01, 6.40]).

Además, la frecuencia de los ingresos en UCIN fue significativamente mayor entre los hijos de infectadas (8.2% vs 1.9%). El RA estimado de ingreso en UCIN relativo a infección fue de 0.063, con un IC del 95% [0.038, 0.09], y el RR es 4.30 con un IC del 95% [2.12, 8.78].

### 5.3.6. Descripción de los Grupos de Robson

La tabla 24 muestra la distribución de los Grupos de Robson en grupos de gestantes infectadas y controles de la segunda ola, con el número y proporción de cesáreas correspondiente a cada uno de ellos.

Para cada grupo se incluye la OR univariante de cesárea relativa a la infección y el p-valor del correspondiente test de Fisher bilateral.

Hay diferencia significativa en las distribuciones de los casos y de los controles en los diferentes Grupos de Robson (test  $\chi^2$  de Montecarlo, p-valor 0.0005), pero no encontramos diferencia estadísticamente significativa en la diferencia de las proporciones de cesáreas en ninguno de los grupos.

A excepción de los grupos 5, 6, 7 y 9, que presentan (casi) el 100% de cesáreas, el grupo con mayor proporción de cesáreas tanto en gestantes infectadas como en no infectadas es el 8.

*TABLA 24. Distribución de gestantes y proporción de cesáreas por Grupos de Robson de la 2<sup>a</sup> ola.*

ROBSON	CASOS	CESÁREAS	CONTROLES	CESÁREAS	OR	P-VALOR
Grupo 1	130	12 (9.2%)	113	14 (12.4%)	0.72	0.533
Grupo 2	125	44 (35.2%)	62	23 (37.1%)	0.92	0.872
Grupo 3	256	14 (5.5%)	137	10 (7.3%)	0.74	0.510
Grupo 4	156	28 (17.9%)	57	5 (8.8%)	2.27	0.134
Grupo 5	33	33 (100.0%)	10	10 (100.0%)	0.00	1.000
Grupo 6	12	12 (100.0%)	7	6 (85.7%)	$\infty$	0.368
Grupo 7	9	9 (100.0%)	3	3 (100.0%)	0.00	1.000
Grupo 8	13	9 (69.2%)	6	4 (66.7%)	1.12	1.000
Grupo 9	2	2 (100.0%)	0	0 (0.0%)	0.00	1.000
Grupo 10	53	24 (45.3%)	19	6 (31.6%)	1.78	0.417

$\infty$ : Infinito.

### 5.3.7. Descripción de la muestra por sintomatología materna

#### 5.3.7.1. Datos generales

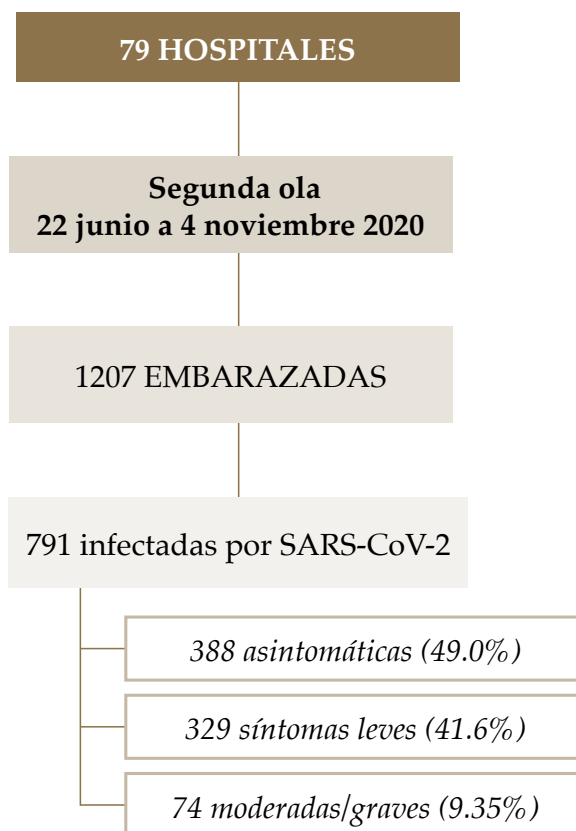


FIGURA 15: Flujograma de gestantes infectadas de la muestra de la 2ª ola pandémica.

De acuerdo a las categorías clínicas definidas en el apartado 4.3.5, en la muestra de gestantes infectadas hubo 388 (un 49.0%) asintomáticas, 329 (41.6%) con síntomas leves y 74 (9.35%) sufrieron enfermedad moderada o grave.

### 5.3.7.2. Características demográficas, factores de riesgo y comorbilidades

El resumen de los resultados de las variables relacionadas con las características demográficas, factores de riesgo y comorbilidades de las gestantes infectadas en la segunda ola por sintomatología clínica se describe en la tabla 25. El significado de sus columnas y entradas es el mismo que en la tabla 7.

TABLA 25. Resumen de las características demográficas, factores de riesgo y comorbilidades de las gestantes infectadas de la 2<sup>a</sup> ola.

VARIABLES		ASINTOMÁTICAS	LEVES	MODERADAS/ GRAVES	P-VALOR (TEST)
EDAD MATERNA		31.3	30.2	32.3	0.005*(KW)
FRANJA DE EDAD	18-30	165 (42.6%)	170 (51.7%)	26 (35.1%)	0.025* (P)
	31-40	201 (51.9%)	140 (42.6%)	44 (59.5%)	0.019* (P)
	>40	21 (5.4%)	19 (5.8%)	4 (5.4%)	1.000 (M)
ETNIA	ÁRABE	53 (13.7%)	25 (7.6%)	9 (12.2%)	0.168 (P)
	ASIÁTICA	14 (3.6%)	6 (1.8%)	5 (6.8%)	0.339 (M)
	BLANCA	219 (56.6%)	145 (44.2%)	23 (31.1%)	0.0001* (P)
	LATINA	85 (22.0%)	144 (43.9%)	36 (48.6%)	0* (P)
	NEGRA	16 (4.1%)	8 (2.4%)	1 (1.4%)	1.000 (M)
FUMADORA		34 (9.2%)	19 (5.8%)	4 (5.5%)	0.196 (P)
OBESIDAD		70 (18%)	58 (17.6%)	16 (21.6%)	0.718 (P)
HTA		6 (1.5%)	3 (0.9%)	2 (2.7%)	0.438 (M)
DM		10 (2.6%)	7 (2.1%)	4 (5.4%)	0.296 (M)
ECC		2 (0.5%)	4 (1.2%)	2 (2.7%)	0.176 (M)
EPC		10 (2.6%)	22 (6.7%)	4 (5.4%)	0.028* (M)
GM		6 (1.5%)	5 (1.5%)	2 (2.7%)	0.832 (M)
NULIPARIDAD		145 (37.4%)	127 (38.8%)	15 (20.3%)	0.009* (P)

\*: Estadísticamente significativo; HTA: hipertensión arterial crónica; DM: diabetes mellitus; ECC: enfermedad cardíaca crónica; EPC: enfermedad pulmonar crónica; GM: gestación múltiple.

La distribución de las edades maternas no se ajusta a distribución normal en para las gestantes asintomáticas o leves (test de Shapiro-Wilk, p-valores  $5 \times 10^{-5}$  (asintomáticas) y 0.004 (síntomas leves)) y 0.557 (moderada/grave).

Hay evidencia estadística de diferencia entre las edades medias de los tres grupos (test de Kruskal-Wallis, p-valor 0.005), que fue de 31.3 años para pacientes asintomáticas y 30.2 para pacientes con síntomas leves, mientras que para las pacientes con enfermedad moderada o grave fue mayor, de 32.3 años. En concreto, observamos diferencia estadísticamente significativa entre la edad media de las gestantes leves y el resto de gestantes (test  $\chi^2$ , p-valor 0.05 respecto a asintomáticas, p-valor de 0.02, respecto a la clínica moderada/grave).

Hemos observado asociación estadísticamente significativa entre distribución en franjas de edad y la gravedad clínica (test  $\chi^2$ , p-valor 0.03).

Analizando la gravedad de la infección en cada franja de edad, hemos observado con significación estadística, una mayor proporción de pacientes en la franja de edad de 31 a 40 años entre las graves, mientras que la proporción correspondiente a la franja de edad de 18 a 30 años fue superior en las leves.

Hemos observado asociación estadísticamente significativa entre la etnia y la gravedad clínica (test  $\chi^2$ , p-valor  $4 \times 10^{-9}$ ). Analizando la gravedad de la infección en cada etnia, hemos observado con significación estadística una mayor proporción de pacientes moderadas/graves de raza latina, mientras que entre las asintomáticas y las leves la etnia mayoritaria fue la blanca.

En cuanto a los factores de riesgo y comorbilidades, la mayor proporción de gestantes fumadoras fue entre las asintomáticas y la mayor proporción de gestantes obesas fue entre las moderadas/graves. En ningún caso la diferencia observada en los tres grupos sintomáticos fue estadísticamente significativa.

Las pacientes con HTA, DM, ECC alcanzaron las proporciones más grandes en la clínica moderada/grave, sin diferencia estadísticamente significativa.

Por el contrario, la proporción de infectadas con EPC fue mayor entre las leves (6.7%, frente a un 2.6% en asintomáticas y un 5.4% en las enfermas graves) siendo la diferencia estadísticamente significativa.

Las gestaciones múltiples se presentaron con mayor frecuencia entre las gestantes con clínica moderada/grave, sin diferencia significativa.

Al estudiar la paridad de las gestantes infectadas, hemos observado que las nulíparas fueron más frecuentes entre las pacientes con clínica leve (38.8%) que en los dos grupos sintomáticos (37.4% de asintomáticas, 20.3% de moderadas/graves), obteniéndose evidencia estadísticamente significativa de asociación entre la paridad y la sintomatología.

### 5.3.7.3. Resultados obstétricos

El resumen de las variables obstétricas analizadas con sus resultados se describe en la tabla 26. El significado de sus columnas y entradas es el mismo que en la tabla 8.

TABLA 26. Resumen de resultados obstétricos por sintomatología en infectadas de la 2<sup>a</sup> ola.

VARIABLES	ASINTOMÁTICAS	LEVES	MODERADAS/ GRAVES	P-VALOR (TEST)
EGP	39.2	39.1	38.4	0.03* (KW)
AC	5 (1.3%)	8 (2.5%)	1 (1.4%)	0.584 (M)
RCIU	16 (4.1%)	10 (3.0%)	1 (1.4%)	0.418 (M)
FMA	4 (1.0%)	5 (1.5%)	1 (1.3%)	0.901 (M)
DG	29 (7.5%)	21 (6.4%)	9 (12.2%)	0.232 (P)
HG	11 (2.8%)	8 (2.4%)	3 (4.1%)	0.819 (M)
PE	17 (4.4%)	19 (5.8%)	4 (5.4%)	0.705 (M)
PE CG	2 (11.8%)	7 (36.8%)	2 (50.0%)	0.150 (M)
RPM	50 (12.9%)	51 (15.5%)	10 (13.5%)	0.598 (P)
PP	25 (6.4%)	26 (7.9%)	14 (18.9%)	0.0015*(P)
HPP	9 (2.4%)	19 (5.8%)	4 (5.5%)	0.068 (M)

\*: Estadísticamente significativo; EGP: edad gestacional al parto; AC: anomalías congénitas; RCIU: retraso del crecimiento intrauterino; FMA: feto muerto anteparto; DG: diabetes gestacional; HG: hipertensión gestacional; PE: preeclampsia; PE CG: preeclampsia con criterios de gravedad; RPM: rotura prematura de membranas; PP: parto prematuro; HPP: hemorragia postparto.

La distribución de las EGP no se ajustan a normalidad en ninguno de los grupos sintomáticos (test de Shapiro-Wilk, p-valores  $6 \times 10^{-20}$  (asintomáticas) y  $10^{-24}$  (síntomas leves) y  $10^{-6}$  (moderada/grave)).

Hemos observado que la EGP medias son diferentes de forma significativa, con 39.2 semanas en asintomáticas, 39.1 en pacientes con síntomas leves y 38.4 en gestantes con enfermedad moderada/grave. En concreto, hay evidencia significativa de que las gestantes con clínica más grave tuvieron unos embarazos más cortos respecto a las asintomáticas o aquellas con clínica leve (test t, p-valores ajustados por Bonferroni 0.03 y 0.05, respectivamente).

El diagnóstico de AC en las gestantes infectadas fue superior en las que presentaban síntomas leves (2.5%) sin evidencia significativa de asociación con la gravedad de la infección.

Hemos observado que los porcentajes de RCIU decrecen con la gravedad sintomática y el diagnóstico de FMA fue más frecuente en clínica leve, pero sin que la diferencia sea significativa.

Las pacientes con DM e HG fueron más frecuente entre las infectadas con clínica grave, pero sin diferencia estadísticamente significativa.

La gravedad de la COVID-19 de las gestantes infectadas que desarrollaron PE fue ligeramente superior que en las infectadas leves (5.8%), mientras que el desarrollo a PE con criterios de gravedad fue más frecuente entre las infectadas más graves (50%), pero tampoco hubo evidencia estadística de asociación.

Las gestantes infectadas con clínica leve presentaron más frecuencia de RPM (15.5%, frente al 12.9% en asintomáticas y el 13.5% en moderadas/graves) sin evidencia significativa entre la RPM y la gravedad de la infección.

Sin embargo, la mayor proporción de partos prematuros entre las pacientes más graves fue mucho mayor que en el resto (18.9% vs 6.4% en las asintomáticas y 7.9% en las leves): esta diferencia aporta evidencia estadísticamente significativa de asociación entre prematuridad y gravedad de la infección.

También hemos observado que las pacientes con clínica leve tuvieron mayor frecuencia de hemorragia tras el parto (5.8% vs 2.4% en las asintomáticas y 5.5% en las leves), no siendo la diferencia estadísticamente significativa.

#### 5.3.7.4. Resultados del inicio y tipo de parto

El resumen de los resultados de las distribuciones de las gestantes infectadas según el inicio y tipo de parto por grupos sintomáticos se describe en la tabla 27.

El significado de sus columnas y entradas es el mismo que en la tabla 9.

TABLA 27. Distribución del inicio y tipo de parto de las infectadas por sintomatología en la 2<sup>a</sup> ola.

VARIABLES		ASINTOMÁTICAS	LEVES	MODERADAS/ GRAVES	P-VALOR (TEST)
INICIO	ESPONTÁNEO	223 (57.5%)	174 (52.9%)	32 (43.2%)	0.193 (P)
	INDUCIDO	146 (37.6%)	129 (39.2%)	28 (37.8%)	1.000 (P)
	C. PROGRAMADA	19 (4.9%)	26 (7.9%)	14 (18.9%)	0.0003* (P)
TIPO	EUTÓCICO	255 (65.7%)	228 (69.3%)	44 (49.5%)	0.933 (P)
	INSTRUMENTAL	40 (10.3%)	32 (9.7%)	5 (6.8%)	1.000 (P)
	CESÁREA URGENTE	74 (19.1%)	43 (13.1%)	11 (14.9%)	0.356 (P)

\*: Estadísticamente significativo; C. programada: cesárea programada.

En las distribuciones de los inicios y tipos de parto hay evidencia estadísticamente significativa de asociación con la gravedad sintomática (test  $\chi^2$ , p-valores  $7 \times 10^{-4}$  y 0.001, respectivamente).

La frecuencia de inicio de parto espontáneo decreció con la gravedad de la infección, mientras que las frecuencias de las inducciones y cesáreas programadas crecieron con la gravedad de la infección; la evidencia de asociación entre el inicio de parto y el grupo sintomático es estadísticamente significativa sólo para las cesáreas programadas.

Las frecuencias de los partos eutócicos, instrumentales y las cesáreas urgentes decrecieron con la gravedad de la infección, sin evidencia significativa de asociación entre grupos sintomáticos y tipos de parto.

#### 5.3.7.5. Resultados maternos y neonatales

En la tabla 28 se resumen las variables estudiadas correspondientes a los resultados maternos y neonatales de las gestantes infectadas en segunda ola.



El significado de sus columnas y entradas es el mismo que en la tabla 10.

TABLA 28. Resumen de resultados maternos y neonatales de la muestra de infectadas en la 2ª ola.

VARIABLES	ASINTOMÁTICAS	LEVES	MODERADAS/ GRAVES	P-VALOR (TEST)
EH	12 (3.1%)	23 (7.0%)	5 (6.8%)	0.042* (M)
ET	1 (0.3%)	0 (0.0%)	4 (5.4%)	6x10 <sup>-4</sup> * (M)
UCI	1 (0.3%)	2 (0.6%)	10 (13.5%)	1x10 <sup>-4</sup> * (M)
Peso neonatal (g)	3216.9	3239.8	3245.0	0.824 (KW)
Bajo peso	39 (10.3%)	24 (7.5%)	9 (12.5%)	0.284 (P)
Test Apgar ≤7 a los 5'	11 (2.9%)	11 (3.3%)	2 (2.7%)	0.950 (P)
UCIN	28 (7.3%)	23 (7.1%)	13 (17.6%)	0.008* (P)

\*: Estadísticamente significativo; EH: eventos hemorrágicos; ET: eventos trombóticos; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

La proporción de EH crece de manera significativa con la gravedad de la infección. También hay asociación estadísticamente significativa entre los ET y la gravedad sintomática, aunque en este caso se debe a un salto en su frecuencia de asintomáticas o leves a graves, con 4 de los 5 eventos trombóticos registrados en pacientes con clínica moderada/grave.

Igualmente hemos observado que el ingreso materno en UCI es más frecuente de forma significativa en las pacientes con mayor gravedad clínica y 7 de los ingresos en UCI se produjeron anteparto, con 6 pacientes graves, mientras que sólo 6 fueron postparto con 2 leves y 4 con clínica moderada/grave.

La distribución de los pesos de los neonatos no se ajusta a distribución normal en ninguno de los tres grupos (test de Shapiro-Wilk, p-valores 8x10<sup>-8</sup> (hijos de asintomáticas), 3x10<sup>-7</sup> (hijos de infectadas con síntomas leves) y 0.001 (hijos de infectadas moderadas/graves)). No hemos observado diferencia estadísticamente significativa entre los pesos medios de los diferentes grupos sintomáticos maternos.

Tampoco hubo diferencia significativa en el diagnóstico de bajo peso neonatal según la gravedad materna sintomática, creciendo su frecuencia con la gravedad de la infección.

La proporción de neonatos con Apgar bajo a los 5 minutos fue más frecuente la sintomatología materna leve (3.3% vs 2.9% en hijos de asintomáticas y 2.7% en hijos de infectadas moderadas/graves). No hemos observado evidencia significativa de asociación entre el test de Apgar bajo a los 5 minutos y los diferentes grupos sintomáticos.

La frecuencia de ingresos en UCIN fue mucho mayor entre los hijos de infectadas moderadas/graves con evidencia significativa.

## 5.4. RESULTADOS DE LA COMPARATIVA ENTRE OLAS PANDÉMICAS

### 5.4.1. Datos generales

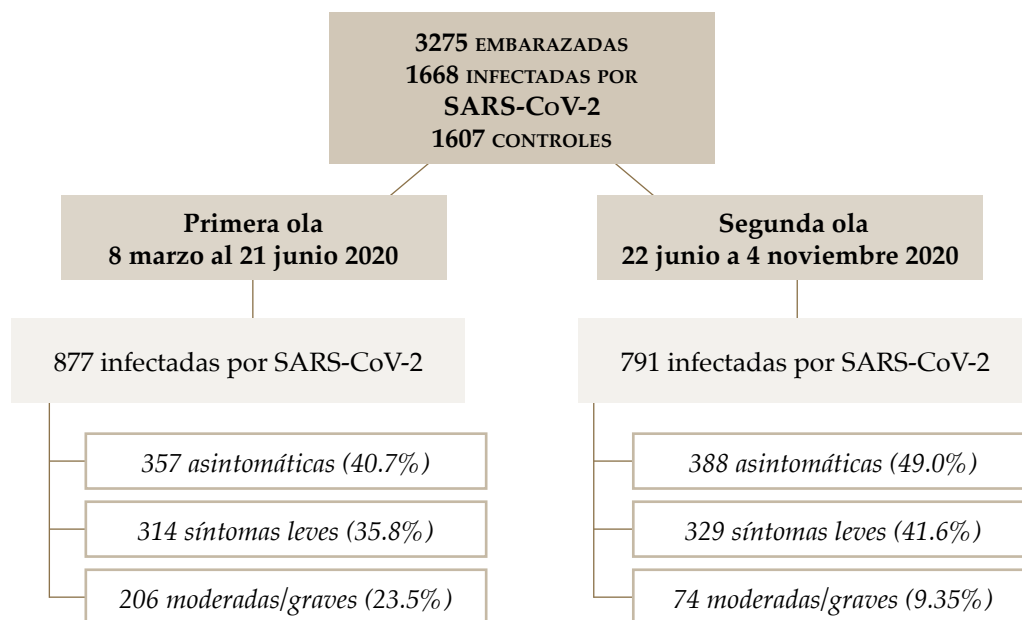


FIGURA 16: Flujograma de gestantes infectadas en 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup> olas pandémicas.

La distribución de la gravedad fue diferente de forma significativa entre ambas olas (test  $\chi^2$ , p-valor  $10^{-13}$ ), siendo globalmente menos grave en la segunda ola.

#### 5.4.2. Factores de riesgo y comorbilidades

En la tabla 29 se resumen las comparativas de los factores de riesgo y comorbilidades de las gestantes entre ambas olas.

Para la variable numérica “**Edad**” se dan las medias en años de los dos grupos de casos y controles de las dos olas pandémicas, y para el resto de variables se dan las frecuencias absolutas y los porcentajes que representan en el total de la muestra de cada ola, tras excluir los datos perdidos.

Sus columnas “**p-valor (test)**” tienen el significado usual, ahora por separado para los casos y para los controles. En la columna “**OR, IC 95%**” se da el **cociente** de la OR de infección relativa al antecedente en la 1ª ola entre la correspondiente OR en la 2ª ola, para cada una de las variables, y el intervalo de confianza (IC) del 95% para dicho cociente de las OR.

*TABLA 29. Resumen de la edad, factores de riesgo y comorbilidades de la comparativa entre olas pandémicas.*

VARIABLES	CASOS 1ª OLA	CONTROLES 1ª OLA	CASOS 2ª OLA	CONTROLES 2ª OLA	P-VALOR (TEST) CASOS	P-VALOR (TEST) CONTROLES	COCIENTE OR, IC 95%
Edad	32.7	32.3	30.9	31.9	0* (t)	0.244 (t)	
Fumadora	96 (11.4%)	144 (12.9%)	57 (7.4%)	49 (12.7%)	0.006*(F)	1.000(F)	1.59 [0.97, 2.59]
Obesidad	161 (18.4%)	198 (17.5%)	144 (18.2%)	51 (13.4%)	0.949(F)	0.06(F)	0.73 [0.48, 1.11]
HTA	14 (1.6%)	13 (1.1%)	11 (1.4%)	4 (1.1%)	0.840(F)	1.000(F)	1.06 [0.26, 4.22]
DM	14 (1.6%)	17 (1.4%)	21 (2.7%)	11 (2.6%)	0.170(F)	0.125(F)	1.11 [0.39, 3.11]
ECC	11 (1.3%)	21 (1.8%)	8 (1.0%)	6 (1.6%)	0.818(F)	0.826(F)	1.05 [0.28, 3.85]

VARIABLES	CASOS 1ª OLA	CONTROLES 1ª OLA	CASOS 2ª OLA	CONTROLES 2ª OLA	P-VALOR (TEST) CASOS	P-VALOR (TEST) CONTROLES	COCIENTE OR, IC 95%
EPC	38 (4.3%)	42 (3.6%)	36 (4.6%)	12 (3.1%)	0.905(F)	0.749(F)	0.80 [0.35, 1.78]
GM	18 (2.1%)	28 (2.4%)	13 (1.6%)	6 (1.4%)	0.582(F)	0.325(F)	0.76 [0.24, 2.39]
Nuliparidad	319 (37.0%)	451 (38.1%)	287 (36.4%)	193 (46.7%)	0.838(F)	0.002*(F)	1.45 [1.07, 1.97]

\*: Estadísticamente significativo; HTA: hipertensión arterial crónica; DM: diabetes mellitus; ECC: enfermedad cardíaca crónica; EPC: enfermedad pulmonar crónica; GM: gestación múltiple.

De los factores de riesgo y comorbilidades analizados en la comparativa de las dos olas pandémicas sólo hemos observado diferencias estadísticamente significativas en las proporciones en las variables:

- **Edad:** la edad media de las infectadas en la primera ola fue significativamente mayor que en la segunda ola. De hecho, hemos encontrado evidencia estadísticamente significativa de interacción entre la edad y la ola en la aparición de la infección (test de interacción de Scheiner-Ray-Hare: p-valor, 0.003).
- **Fumadora:** la diferencia es significativa para las infectadas, siendo la proporción de fumadoras menor en la segunda ola.
- **Nulípara:** la diferencia es significativa para los controles, aumentando su proporción en la segunda ola.

Por lo que refiere a la comparación de OR, de la última columna se deduce que solo hemos observado diferencia estadísticamente significativa entre las OR de infección en la primera y la segunda ola para la nuliparidad: la OR de infección relativa a nuliparidad fue significativamente mayor en la primera ola.

### 5.4.3. Resultados obstétricos

El resumen de los resultados obstétricos analizados se describe en la tabla 30.

Para la variable numérica “**edad gestacional**” se dan las medias en semanas de los dos grupos de casos y de controles de las dos olas pandémicas, y para el resto de variables se dan las frecuencias absolutas y los porcentajes que representan en el total de la muestra de la ola, tras excluir datos perdidos.

Las columnas “**p-valor (test)**” contienen el p-valor del contraste de homogeneidad de esa variable entre los grupos considerados (casos o controles, respectivamente) y, entre paréntesis, la prueba realizada con su significado usual. En la columna “**RR IC 95%**” se da el **cociente** del riesgo relativo estimado (RR) en la 1ª ola entre el RR en la 2ª ola y el intervalo de confianza (IC) del 95% para dicho cociente. Por razones de espacio no se han incluido una columna con la diferencia entre RA y el IC 95% para dicha diferencia, se puede encontrar en el documento publicado en el Github.

TABLA 30. Resumen de los resultados obstétricos de la comparativa entre olas.

VARIABLES	CASOS 1ª OLA	CONTROLES 1ª OLA	CASOS 2ª OLA	CONTROLES 2ª OLA	P-VALOR (TEST) CASOS	P-VALOR (TEST) CONTROLES	COCIENTE RR , IC 95%
EGP	38.9	39.5	39.1	39.4	0.135 (t)	0.685 (t)	
AC	14 (1.6%)	12 (1.0%)	14 (1.8%)	4 (1.0%)	0.849 (F)	1.000 (F)	0.86 [0.22, 3.31]
RCIU	32 (3.6%)	33 (2.9%)	27 (3.4%)	11 (2.7%)	0.894 (F)	1.000 (F)	1.00 [0.43, 2.32]
FMA	9 (1.0%)	3 (0.2%)	10 (1.3%)	0 (0.0%)	0.653 (F)	0.572 (F)	-
DG	66 (7.5%)	95 (8.1%)	59 (7.5%)	41 (10.0%)	1.000 (F)	0.259 (F)	1.24 [0.76, 2.02]
HG	20 (2.3%)	29 (2.4%)	22 (2.8%)	7 (1.7%)	0.534 (F)	0.445 (F)	0.56 [0.20, 1.56]
PE	46 (5.2%)	56 (4.7%)	40 (5.1%)	8 (1.9%)	0.911 (F)	0.012*(F)	0.42 [0.18, 1.00]

VARIABLES	CASOS 1ª OLA	CONTROLES 1ª OLA	CASOS 2ª OLA	CONTROLES 2ª OLA	P-VALOR (TEST) CASOS	P-VALOR (TEST) CONTROLES	COCIENTE RR, IC 95%
PE CG	19 (41.3%)	8 (14.3%)	11 (27.5%)	3 (37.5%)	0.256 (F)	0.131 (F)	3.94 [1.12,13.87]
RPM	124 (14.1%)	130 (10.9%)	111 (14.0%)	49 (11.8%)	1.000 (F)	0.650 (F)	1.08 [0.73, 1.60]
PP	104 (11.9%)	75 (6.3%)	65 (8.2%)	19 (4.6%)	0.015 *(F)	0.225 (F)	1.05 [0.59, 1.85]
HPP	41 (4.8%)	50 (4.3%)	32 (4.1%)	20 (4.9%)	0.549 (F)	0.675 (F)	1.32 [0.67, 2.61]

\*: Estadísticamente significativo; EGP: edad gestacional al parto; AC: anomalías congénitas; RCIU: retraso del crecimiento intrauterino; FMA: feto muerto anteparto; DG: diabetes gestacional; HG: hipertensión gestacional; PE: preeclampsia; PE CG: preeclampsia con criterios de gravedad; RPM: rotura prematura de membranas; PP: parto prematuro; HPP: hemorragia postparto; -:no tiene sentido (numerador o denominador infinito).

No se obtuvo evidencia estadísticamente significativa de que la diferencia entre las edades medias de casos y controles variase con la ola (test de Scheiner-Ray-Hare, p-valor 0.126).

Comparando las variables obstétricas entre primera y segunda ola, hemos encontrado diferencias significativas para las variables:

- **Preeclampsia:** la frecuencia de diagnósticos fue significativamente menor entre los controles de la segunda ola que entre los de la primera.
- **Prematuridad:** la frecuencia de partos prematuros fue significativamente menor entre las infectadas de la segunda ola que entre las de la primera.

Por lo que refiere a la comparación de RR, de la última columna se deduce que sólo hemos observado diferencia estadísticamente significativa entre la 1ª y la 2ª ola para la ocurrencia de PE con CG: el RR fue significativamente mayor en la 1ª ola.

#### 5.4.4. Resultados del inicio y tipo de parto

El resumen de los inicios y tipos de parto correspondientes a la comparativa de 1ª y 2ª ola se describen en la tabla 31.

Los significados de las columnas son los mismos que en la tabla 30, con los p-valores ajustados por Bonferroni por inicios y tipos de parto, como en la tabla 4.

TABLA 31. Comparativa de los inicios y tipos de parto entre olas pandémicas.

VARIABLES	CASOS 1ª OLA	CONTOLES 1ª OLA	CASOS 2ª OLA	CONTOLES 2ª OLA	P-VALOR (TEST) CASOS	P-VALOR (TEST) CONTOLES	COCIENTE RR, IC 95%
Espontáneo	442 (50.5%)	734 (61.6%)	429 (54.2%)	266 (63.9%)	0.421 (F)	1.000 (F)	0.97 [0.85, 1.09]
Inducido	325 (37.1%)	393 (33.0%)	303 (38.3%)	129 (31.0%)	1.000 (F)	1.000 (F)	0.91 [0.74, 1.12]
C. programada	108 (12.3%)	64 (5.4%)	59 (7.5%)	21 (5.0%)	0.003* (F)	1.000 (F)	1.55 [0.88, 2.74]
Eutócico	528 (60.2%)	767 (64.4%)	527 (66.6%)	277 (66.6%)	0.028* (F)	1.000 (F)	0.93 [0.84, 1.04]
Instrumental	100 (11.4%)	177 (14.9%)	77 (9.7%)	58 (13.9%)	1.000 (F)	1.000 (F)	1.10 [0.74, 1.63]
C. urgente	141 (16.1%)	183 (15.4%)	128 (16.2%)	60 (14.4%)	1.000 (F)	1.000 (F)	0.93 [0.66, 1.32]

\*: Estadísticamente significativo; C. programada: Cesárea programada; C. urgente: Cesárea urgente.

Hemos observado diferencias estadísticamente significativas sólo en infectadas y para las variables siguientes:

- **Cesárea programada:** hubo menor proporción en la segunda ola.
- **Parto eutócico:** hubo una mayor frecuencia en la segunda ola.

De la última columna se desprende que no hemos observado diferencia estadísticamente significativa entre las dos olas en los RR de ningún inicio o tipo de parto.

### 5.4.5. Resultados maternos y neonatales

En la tabla 32 se resumen los resultados maternos y neonatales de la comparativa de primera y segunda ola. Los significados de sus entradas y sus columnas son los usuales.

TABLA 32. Resumen de la comparativa de los resultados maternos y neonatales de 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup> ola.

VARIABLES	CASOS 1 <sup>a</sup> OLA	CONTOLES 1 <sup>a</sup> OLA	CASOS 2 <sup>a</sup> OLA	CONTOLES 2 <sup>a</sup> OLA	P-VALOR (TEST) CASOS	P-VALOR (TEST) CONTOLES	COCIENTE RR., IC 95%
EH	51 (5.8%)	64 (5.4%)	40 (5.1%)	25 (6.0%)	0.518 (F)	0.619 (F)	1.28 [0.70, 2.35]
ET	7 (0.8%)	0 (0.0%)	5 (0.6%)	2 (0.5%)	0.777 (F)	0.066 (F)	-
UCI	24 (2.7%)	2 (0.2%)	13 (1.6%)	0 (0.0%)	0.137 (F)	1.000 (F)	-
Peso neonatal (g)	3157.3	3242.9	3287.5	3270.0	0.016* (t)	0.456 (t)	
Bajo peso	100 (11.5%)	91 (7.6%)	72 (9.3%)	22 (5.3%)	0.169 (F)	0.145 (F)	0.86 [0.51, 1.48]
Test Apgar ≤7 <sup>a</sup>	26 (2.9%)	28 (2.3%)	24 (3.0%)	5 (1.2%)	1.000 (F)	0.225 (F)	0.50 [0.17, 1.49]
UCIN	93 (10.6%)	34 (2.8%)	64 (8.2%)	8 (1.9%)	0.110 (F)	0.374 (F)	0.87 [0.38, 1.99]

\*: Estadísticamente significativo; EH: eventos hemorrágicos; ET: eventos trombóticos; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; a: test de Apgar ≤7 a los 5 minutos del nacimiento; UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; -no tiene sentido (numerador o denominador infinito).

No hubo diferencias significativas en los resultados maternos y neonatales entre la primera y la segunda ola salvo que:

- **El peso medio de los hijos de infectadas en la 1<sup>a</sup> ola fue significativamente inferior que en la 2<sup>a</sup> ola, aunque esta diferencia no se tradujo**



luego en una diferencia significativa en las proporciones de neonatos de bajo peso.

Tampoco hemos observado diferencia estadísticamente significativa entre las dos olas en las diferencias de pesos medios de hijos de casos y controles (test de interacción de Scheirer-Ray-Hare, p-valor 0.194).

#### 5.4.6. Descripción de los Grupos de Robson

La tabla 33 muestra la distribución de los Grupos de Robson en los grupos de gestantes infectadas y controles en la comparativa de la primera y la segunda ola, con el número y proporción de cesáreas correspondiente a cada uno de ellos.

Para cada grupo, se incluye la OR univariante estimada de cesárea relativa al grupo de la primera ola, y el p-valor del correspondiente test de Fisher bilateral (sin ajustar por Bonferroni, porque no modificaba las conclusiones).

No observamos diferencias significativas en las proporciones de cesáreas realizadas en los diferentes Grupos de Robson entre 1ª y 2ª olas.

TABLA 33. Comparativa de los Grupos de Robson entre olas pandémicas.

ROBSON	1ª OLA	CESÁREAS	2ª OLA	CESÁREAS	OR	P-VALOR
Grupo 1	372	45 (12.1%)	243	26 (10.7%)	1.15	0.699
Grupo 2	283	87 (30.7%)	187	67 (35.8%)	0.80	0.270
Grupo 3	667	38 (5.7%)	393	24 (6.1%)	0.93	0.788
Grupo 4	382	82 (21.5%)	213	33 (15.5%)	1.49	0.084
Grupo 5	90	90 (100.0%)	43	43 (100.0%)	0.00	1.000
Grupo 6	29	29 (100.0%)	19	18 (94.7%)	∞	0.396
Grupo 7	34	34 (100.0%)	12	12 (100.0%)	0.00	1.000
Grupo 8	46	23 (50.0%)	19	13 (68.4%)	0.47	0.273
Grupo 9	1	1 (100.0%)	2	2 (100.0%)	0.0	1.000
Grupo 10	143	63 (44.1%)	72	30 (41.7%)	1.10	0.772

OR: odd ratio univariante estimada de cesárea relativa a ser de la 1ª ola;  
p-valor: del test de Fisher bilateral; ∞: Infinito.

## 5.5. RESULTADOS DE LA COMPARATIVA ENTRE INFECTADAS ANTEPARTO Y PERIPARTO

### 5.5.1. Datos generales

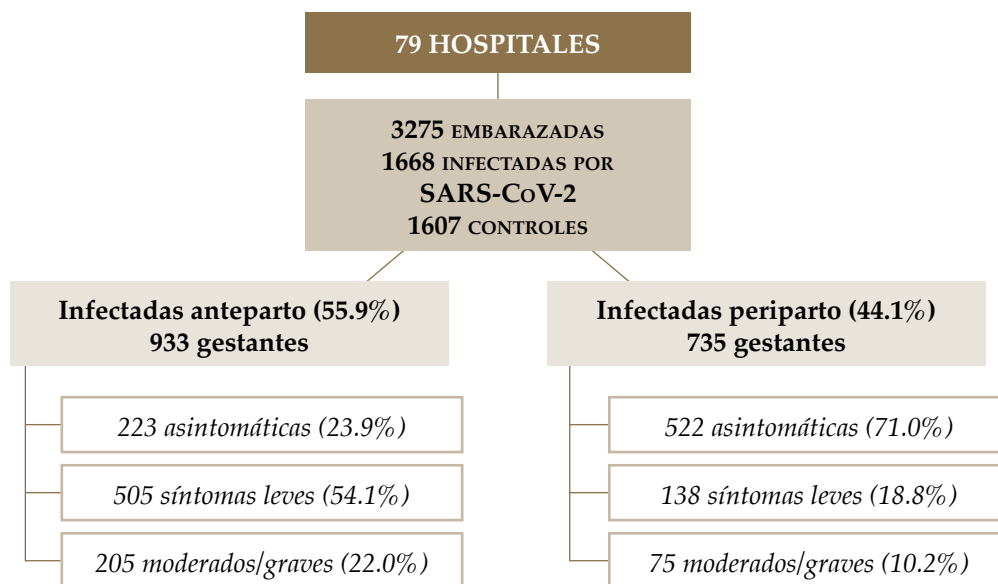


FIGURA 17: Flujograma de gestantes infectadas ante y periparto.

Entre los 1688 casos estudiados hubo 933 infectadas anteparto y 735 infectadas periparto.

De las 933 infectadas anteparto o preparto: 223 estaban asintomáticas (23.9%), 505 presentaban síntomas leves (54.1%) y 205 tenían clínica moderada/grave (22.0%).

De las 735 infectadas periparto: 522 estaban asintomáticas (71.0%), 138 presentaban síntomas leves (18.8%) y 75 tenían clínica moderada/grave (10.2%).

### 5.5.2. Comparativa de resultados obstétricos entre infectadas ante y periparto

En la tabla 34 se resumen los factores de riesgo y comorbilidades de la comparativa de infectadas anteparto y periparto.

Para la variable numérica “**edad gestacional al parto**” se dan las edades medias en semanas. Para el resto de variables numéricas se dan las frecuencias absolutas y los porcentajes que representan en el total tras excluir datos perdidos.

La columna “**p-valor (test)**” tiene el significado usual. En la columna “**RA IC 95%**” se da la **diferencia** entre el RA del desenlace relativo a la infección anteparto y el RA del desenlace relativo a la infección periparto, y el IC 95% para dicha diferencia. En la columna “**RR IC 95%**” se da el **cociente** entre el RR del desenlace relativo a la infección anteparto y el RR del desenlace relativo a la infección periparto, y el IC 95% para dicho cociente.

*Tabla 34. Resumen de la comparativa de resultados obstétricos entre infectadas ante y periparto.*

VARIABLES	INFECTADAS ANTEPARTO	INFECTADAS PERIPARTO	P-VALOR (TEST)	DIFERENCIA RA, IC 95%	COCIENTE RR, IC 95%
EGP	31.7	32.1	0.240 (t)		
AC	16 (1.8%)	12 (1.7%)	1.000 (F)	$8 \times 10^{-4}$ [-0.013, 0.014]	1.05 [0.51, 2.17]
RCIU	39 (4.2%)	20 (2.7%)	0.141 (F)	0.014 [-0.004, 0.033]	1.54 [0.91, 2.60]
FMA	6 (0.6%)	13 (1.7%)	0.036*(F)	-0.011 [-0.023, $7 \times 10^{-4}$ ]	0.36 [0.14, 0.91]
DG	73 (7.8%)	52 (7.1%)	0.575 (F)	0.0075 [-0.02, 0.034]	1.11 [0.79, 1.56]
HG	22 (2.4%)	20 (2.7%)	0.640 (F)	-0.0036 [-0.02, 0.013]	0.87 [0.48, 1.56]
PE	49 (5.3%)	37 (5.0%)	0.911 (F)	0.0022 [-0.02, 0.025]	1.04 [0.69, 1.58]
PE CG	15 (30.6%)	15 (40.5%)	0.368 (F)	-0.099 [-0.33, 0.13]	0.76 [0.43, 1.34]
RPM	120 (12.9%)	115 (15.6%)	0.118 (F)	-0.028 [-0.063, 0.007]	0.82 [0.65, 1.04]
PP	89 (9.5%)	80 (10.9%)	0.369 (F)	-0.013 [-0.044, 0.017]	0.88 [0.66, 1.17]
HPP	35 (3.8%)	38 (5.3%)	0.148 (F)	-0.015 [-0.03, 0.006]	0.71 [0.46, 1.12]

\*: Estadísticamente significativo; EGP: edad gestacional al parto; AC: anomalías congénitas; RCIU: retraso del crecimiento intrauterino; FMA: feto muerto anteparto; DG: diabetes gestacional; HG: hipertensión gestacional; PE: preeclampsia; PE CG: preeclampsia con criterios de gravedad; RPM: rotura prematura de membranas; PP: parto prematuro; HPP: hemorragia postparto.

En las variables obstétricas analizadas en las gestantes infectadas anteparto y periparto sólo hubo diferencia estadísticamente significativa en el diagnóstico de feto muerto anteparto:

- **FMA:** el riesgo relativo fue significativamente menor entre las infectadas anteparto que entre las infectadas periparto.

### 5.5.3. Resultados del inicio y tipo de parto

El resumen de los inicios y tipos de parto correspondientes a las gestantes infectadas ante y periparto se describe en la tabla 35. Los significados de las columnas son los mismos que en la tabla anterior, salvo que en este caso los p-valores han sido ajustados por Bonferroni en los inicios de parto y los tipos de parto (véase la tabla 4).

TABLA 35. Resumen de la comparativa de los inicios y tipos de parto entre infectadas ante y periparto.

VARIABLES	INFECTADAS ANEPARTO	INFECTADAS PERIPARTO	P-VALOR (TEST)	DIFERENCIA RA, IC 95%	COCIENTE RR, IC 95%
Espontáneo	467 (50.1%)	404 (55.1%)	0.128 (t)	-0.051 [-0.1, -0.0012]	0.91 [0.83, 0.99]
Inducido	365 (39.1%)	263 (35.9%)	0.556 (F)	0.03 [-0.016, 0.08]	1.09 [0.96, 1.24]
C. programada	101 (10.8%)	66 (9.0%)	0.749 (F)	0.02 [-0.012, 0.08]	1.20 [0.89, 1.61]
Eutócico	606 (65.0%)	449 (61.1%)	0.451(F)	0.039 [-0.009, 0.086]	1.06 [0.98, 1.14]
Instrumental	93 (10.0%)	84 (11.4%)	1.000 (F)	-0.015 [-0.046, 0.016]	0.87 [0.66, 1.15]
C. urgente	133 (14.3%)	136 (18.5%)	0.09 (F)	-0.042 [-0.079, -0.005]	0.77 [0.62, 0.96]

C. programada: Cesárea programada; C. urgente: Cesárea urgente.

Al ajustar por Bonferroni, no obtenemos evidencia significativa con un nivel de significación global del 5% de diferencia en el riesgo de ningún inicio o

tipo de parto entre las gestantes infectadas anteparto y periparto. No obstante, analizadas de manera independiente, sí que observamos unos RA y RR de parto espontáneo y de cesárea urgente significativamente mayores entre las infectadas periparto.

#### 5.5.4. Resultados maternos y neonatales

En la tabla 36 se resumen los resultados maternos y neonatales de la comparativa de las gestantes infectadas ante y periparto.

Para la variable numérica “**peso neonatal**” se dan las medias en gramos de los grupos casos y controles, y para el resto de variables se dan las frecuencias absolutas y los porcentajes que representan en el total de la muestra, tras excluir datos perdidos. Los significados de las columnas son los mismos que en las tablas anteriores.

TABLA 36. Resumen de la comparativa de resultados maternos y neonatales entre infectadas ante y periparto.

VARIABLES	INFECTADAS ANTEPARTO	INFECTADAS PERIPARTO	P-VALOR (TEST)	COCIENTE RR, IC 95%	DIFERENCIA RA, IC 95%
EH	45 (4.8%)	46 (6.3%)	0.232(t)	-0.014 [-0.038, 0.009]	0.77 [0.52, 1.15]
ET	4 (0.4%)	8 (1.1%)	0.146 (F)	-0.007 [-0.016, 0.003]	0.39 [0.13, 1.22]
UCI	19 (2.0%)	18 (2.4%)	0.617(F)	-0.004 [-0.02, 0.011]	0.83 [0.44, 1.56]
Peso neonatal (g)	3210.4	3206.4	0.894(t)		
Bajo peso	85 (9.3%)	67 (9.6%)	0.863(F)	-0.003 [-0.033, 0.027]	0.97 [0.71, 1.31]
Test Apgar $\leq 7^a$	20 (2.1%)	30 (4.1%)	0.029* (F)	-0.019 [-0.037, -0.001]	0.52 [0.30, 0.91]
UCIN	71 (7.6%)	86 (11.9%)	0.004* (F)	-0.043 [-0.073, -0.013]	0.64 [0.47, 0.86]

\*: Estadísticamente significativo; EH: eventos hemorrágicos; ET: eventos trombóticos; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; a: Test de Apgar  $\leq 7$  a los 5 minutos del nacimiento; UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

En la comparativa de los resultados maternos de las infectadas ante y periparto no hemos observado diferencias significativas, a excepción de las puntuaciones bajas en el test de Apgar y en los ingresos neonatales en UCIN:

- **Test de Apgar bajo:** fueron significativamente mayores en los hijos de las infectadas periparto.
- **UCIN:** fueron significativamente mayores en los hijos de las infectadas periparto.

### 5.5.5. Descripción de los Grupos de Robson

La tabla 37 muestra la distribución de los Grupos de Robson en los grupos de gestantes en la comparativa de infección anteparto y periparto, con el número y proporción de cesáreas correspondiente a cada uno de ellos.

Para cada grupo, se incluye la OR univariante de cesárea relativa a infección anteparto, y el p-valor del correspondiente test de Fisher bilateral sin ajustar.

Hay diferencia estadísticamente significativa en la proporción de cesáreas realizadas entre las infectadas anteparto y periparto de los Grupos de Robson 3 y 10. En el grupo 3 el porcentaje de cesáreas fue significativamente mayor entre las infectadas periparto, mientras que en el grupo 10 el porcentaje de cesáreas fue significativamente mayor entre las infectadas anteparto.

TABLA 37. Comparativa de la distribución de los Grupos de Robson en las gestantes infectadas ante y periparto.

ROBSON	INFECTADAS ANTEPARTO	CESÁREAS	INFECTADAS PERIPARTO	CESÁREAS	OR	P-VALOR
Grupo 1	127	9 (7.1%)	131	19 (14.5%)	0.45	0.071
Grupo 2	132	44 (33.3%)	118	40 (33.9%)	0.98	1.000
Grupo 3	295	9 (3.1%)	214	21 (9.8%)	0.29	0.002*
Grupo 4	206	41 (19.9%)	126	31 (24.6%)	0.76	0.338
Grupo 5	45	45 (100.0%)	32	32 (100.0%)	0.00	1.000
Grupo 6	17	17 (100.0%)	14	14 (100.0%)	0.00	1.000
Grupo 7	15	15 (100.0%)	11	11 (100.0%)	0.00	1.000

ROBSON	INFECTADAS ANTEPARTO	CESÁREAS	INFECTADAS PERIPARTO	CESÁREAS	OR	P-VALOR
Grupo 8	21	13 (61.9%)	10	6 (60.0%)	1.08	1.000
Grupo 9	1	1 (100.0%)	1	1 (100.0%)	0.00	1.000
Grupo 10	70	40 (57.1%)	69	27 (39.1%)	2.06	0.042*

\*: Estadísticamente significativo;

## 5.6. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

### 5.6.1. Relación con los antecedentes maternos

Las tablas 38 y 39 recogen los resultados de las regresiones logísticas realizadas de la infección por SARS-CoV-2 y sus manifestaciones clínicas en relación con las características demográficas, factores de riesgo y comorbilidades de las gestantes del estudio. En estas tablas y en las que siguen:

- La columna ORa contiene la OR ajustada estimada del desenlace en las gestantes con la característica de la fila.
- Las referencias para variables binarias son la contraria de las expresadas en las filas (para fumadora, no fumadora; para obesa, no obesa; para PE con CG, PE sin CG; para 2ª ola, 1ª ola; para 2ª ola infectadas, infectadas en 1ª ola; etc.).
- Las referencias para las variable no binarias son las siguientes: para grupos sintomáticos de la COVID-19, el grupo control (no infectadas); para las edades, la franja de 18-30 años; para las etnias, la etnia blanca.

Los resultados obtenidos en estas regresiones logísticas se resumen en:

- **Edad materna:** en las gestantes entre 31 y 40 años y en las mayores de 40 años aumentó el riesgo de COVID-19 moderada/grave de manera significativa, y eso se tradujo en un aumento significativo del riesgo de infección por SARS-CoV-2 para las segundas.

- **Etnia:** de forma significativa, el riesgo de infección asintomática aumentó (respecto de la etnia blanca) para la etnia árabe, las infecciones asintomáticas y leves para la etnia negra y la COVID-19 tanto asintomática como moderada/grave para la etnia asiática. En la etnia latinoamericana aumentó de manera significativa el riesgo de infección de los tres tipos. Como consecuencia, el riesgo de infección por SARS-CoV-2 aumentó de manera significativa para todas las etnias respecto de la blanca.
- **EPC:** aumentó de manera significativa el riesgo de enfermedad leve, pero no lo suficiente para implicar un aumento significativo del riesgo de infección por SARS-CoV-2.
- **Nuliparidad:** el riesgo de COVID-19 moderada/grave disminuyó de manera levemente significativa en las gestantes nulíparas.

El resto de antecedentes considerados no tuvieron influencia significativa en la infección con COVID-19.

*TABLA 38. Análisis multivariante de la relación entre la infección por SARS-CoV-2 y los antecedentes maternos.*

VARIABLES		ORa IC 95%	P-VALOR
EDAD MATERNA	31-40 AÑOS	1.07 [0.90, 1.26]	0.437
	>40 AÑOS	1.53 [1.09, 2.14]	0.012*
ETNIA	ÁRABE	1.40 [1.07, 1.82]	0.014*
	ASIÁTICA	1.79 [1.13, 2.81]	0.012*
	LATINA	4.62 [3.71, 5.75]	0.000*
	NEGRA	2.41 [1.41, 4.12]	0.001*
TABAQUISMO		0.91 [0.72, 1.16]	0.475
OBESIDAD		1.06 [0.86, 1.30]	0.544
HTA		1.77 [0.78, 3,99]	0.170
DM		1.08 [0.63, 1.85]	0.768



VARIABLES	ORa IC 95%	P-VALOR
ECC	0.47 [0.21, 1.00]	0.052
EPC	1.24 [0.84, 1.82]	0.261
GM	1.15[0.66, 1.98]	0.609
NULIPARIDAD	0.92 [0.78, 1.08]	0.325

\*: Estadísticamente significativo; COVID-19: infección por SARS-CoV-2; HTA: hipertensión arterial crónica; DM: diabetes mellitus; ECC: enfermedad cardíaca crónica; EPC: enfermedad pulmonar crónica; GM: gestación múltiple.

**TABLA 39.** *Análisis multivariante de la relación entre la gravedad de la COVID-19 y los antecedentes maternos.*

		GRAVEDAD COVID-19	ORa (IC 95%)	P-VALOR
EDAD MATERNA	31-40 AÑOS	asintomática	1.05 [0.85, 1.28]	0.628
		leve	0.95 [0.76, 1.18]	0.669
		moderada/grave	1.52 [1.11, 2.09]	0.008*
	>40 AÑOS	asintomática	1.31 [0.86, 1.98]	0.200
		leve	1.52 [0.99, 2.33]	0.050
		moderada/grave	2.54 [1.43, 4.49]	0.001*
ETNIA	ÁRABE	asintomática	1.61 [1.18, 2.21]	0.002*
		leve	1.19 [0.81, 1.72]	0.362
		moderada/grave	1.15 [0.64, 2.07]	0.629
	ASIÁTICA	asintomática	1.92 [1.13, 3.26]	0.015*
		leve	1.08 [0.54, 2.17]	0.821
		moderada/grave	3.44 [1.67, 7.08]	0.000*
	LATINA	asintomática	2.57 [1.96, 3.38]	0.000*
		leve	5.66 [4.37, 7.33]	0.000*
		moderada/grave	9.86 [7.07,13.75]	0.000*
	NEGRA	asintomática	2.82 [1.54, 5.14]	0.000*
		leve	2.2 [1.15, 4.49]	0.018*
		moderada/grave	1.2 [0.35, 4.29]	0.732

	GRAVEDAD COVID-19	ORa (IC 95%)	P-VALOR
TABAQUISMO	asintomática	0.95 [0.70, 1.28]	0.750
	leve	0.93 [0.65, 1.25]	0.537
	moderada/grave	0.81 [0.49, 1.34]	0.415
OBESIDAD	asintomática	0.93 [0.72, 1.20]	0.610
	leve	1.10 [0.84, 1.43]	0.467
	moderada/grave	1.4 [0.99, 1.96]	0.052
HTA	asintomática	2.2 [0.87,6.02]	0.090
	leve	1.2 [0.42, 3.54]	0.702
	moderada/grave	1.7 [0.52, 6.04]	0.353
DM	asintomática	0.87 [0.63, 1.76]	0.710
	leve	1.25 [0.63, 2.45]	0.513
	moderada/grave	1.32 [0.56, 3.13]	0.520
ECC	asintomática	0.25 [0.07, 0.82]	0.023
	leve	0.60 [0.22, 1.62]	0.322
	moderada/grave	0.84 [0.25, 2.84]	0.784
EPC	asintomática	0.82 [0.48, 1.39]	0.471
	leve	1.72 [1.10, 2.71]	0.017*
	moderada/grave	1.37 [0.71, 2.65]	0.338
GM	asintomática	0.63 [0.28, 1.42]	0.269
	leve	1.75 [0.92, 3.33]	0.085
	moderada/grave	1.48 [0.58, 3.77]	0.407
NULIPARIDAD	asintomática	0.93 [0.77, 1.13]	0.507
	leve	0.99 [0.80, 1.22]	0.937
	moderada/grave	0.72 [0.53, 0.99]	0.042*

\*;Estadísticamente significativo; HTA: hipertensión arterial crónica; DM: diabetes mellitus; ECC: enfermedad cardíaca crónica; EPC: enfermedad pulmonar crónica; GM: gestación múltiple.

### 5.6.2. Relación con los resultados obstétricos

La tabla 40 recoge los resultados de las regresiones logísticas de las variables retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), feto muerto anteparto (FMA) y rotura prematura de membranas (RPM) respecto de la infección por SARS-CoV-2 y sus manifestaciones clínicas y las variables que en cada caso hemos considerado como posibles confundidores. En esta tabla, y en las que siguen, las ORa de las variables confundidoras, sus IC 95% y sus p-valores corresponden al modelo con variable independiente binaria COVID-19 sí o no. Los valores para los otros modelos (COVID-19 asintomática, leve, grave, o no; COVID-19 anteparto, periparto, o no; 1ª o 2ª ola; ...) no son muy diferentes y se pueden encontrar en el documento publicado en el Github.

Los resultados obtenidos son:

- **RCIU:** su riesgo aumentó de manera levemente significativa con la infección asintomática y con la infección anteparto, pero no con la infección por SARS-CoV-2 en general. No se observa diferencia según la ola de infección. Además, su riesgo aumentó de manera significativa con el hábito tabáquico, en los embarazos múltiples y la preeclampsia con criterios de gravedad.
- **FMA:** su riesgo aumentó de manera significativa con la infección por SARS-CoV-2. Más en concreto, aumentó significativamente en las gestantes con COVID-19 asintomática y leve, y en las gestantes infectadas periparto. No se observa diferencia según la ola de infección. No se ha encontrado ninguna otra variable que influya en su ocurrencia.
- **RPM:** su riesgo aumentó de manera significativa con la infección por SARS-CoV-2 periparto; no se encuentran diferencias significativas ni por grupos sintomáticos ni por ola de infección. Además, hemos observado que su riesgo aumentó de manera significativa en las gestantes nulíparas.

TABLA 40. *Análisis multivariante de la influencia de la COVID-19 en el RCIU, FMA y RPM.*

		RCIU		FMA		RPM	
		ORa (IC95%)	P-VALOR	ORa (IC95%)	P-VALOR	ORa (IC95%)	P-VALOR
SARS-COV-2		1.33 [0.87, 2.04]	0.184	5.47 [1.59, 18.74]	0.006*	1.20 [0.95, 1.50]	0.114
COVID-19	ASINTOMÁTICA	1.65 [1.01, 2.69]	0.043*	4.33 [1.07,17.41]	0.039*	1.20 [0.91, 1.57]	0.191
	LEVE	1.12 [0.63, 1.98]	0.685	7.33 [1.97, 27.22]	0.002*	1.26 [0.94, 1.68]	0.109
	MODERADA/ GRAVE	0.87 [0.35, 2.14]	0.762	4.05 [0.67, 24.39]	0.126	1.03 [0.68, 1.56]	0.880
2ª OLA INFECTADAS		1.10 [0.64, 1.90]	0.719	1.25 [0.48, 3.26]	0.646	1.02 [0.76, 1.37]	0.857
2ª OLA		1.11 [0.72, 1.69]	0.627	1.42 [0.58, 3.44]	0.435	1.08 [0.87, 1.35]	0.458
INFECCIÓN	ANTEPARTO	1.65 [1.03, 2.65]	0.035*	3.41 [0.85, 13.71]	0.083	1.09 [0.83, 1.43]	0.500
	PERIPARTO	0.96 [0.54, 1.71]	0.907	8.31 [2.25, 29.32]	0.001*	1.32 [1.01, 1.73]	0.040*
FRANJAS DE EDAD	31-40 AÑOS					1.07 [0.84, 1.36]	0.539
	>40 AÑOS					0.98 [0.59, 1.62]	0.953
ÁRABE		0.90 [0.42, 1.93]	0.798	0.91 [0.42, 1.93]	0.798	0.85 [0.54, 1.32]	0.476
ASIÁTICA		0.35 [0.04, 2.61]	0.309	0.35 [0.04, 2.61]	0.309	1.37 [0.74, 2.55]	0.309
LATINA		0.71 [0.39, 1.26]	0.243	0.71 [0.39, 1.26]	0.243	1.32 [1.00, 1.75]	0.047
NEGRA		0.44 [0.06, 3.30]	0.427	0.44 [0.06, 3.30]	0.427	1.57 [0.79, 3.09]	0.191
FUMADORA		2.06 [1.21, 3.50]	0.007*			1.25 [0.89, 1.75]	0.187

	RCIU		FMA		RPM	
	ORa (IC95%)	P-VALOR	ORa (IC95%)	P-VALOR	ORa (IC95%)	P-VALOR
OBESA	0.65 [0.35, 1.21]	0.178			1.02 [0.77, 1.36]	0.856
HTA					0.97 [0.34, 2.73]	0.964
DM	1.88 [0.56, 6.31]	0.304	0.00 [0.00, ∞]	0.986	0.76 [0.32, 1.79]	0.535
ECC					1.02 [0.37, 2.83]	0.933
EPC					1.02 [0.59, 1.75]	0.934
GM	3.56 [1.53, 8.30]	0.003*	2.67 [0.33, 21.11]	0.351	0.80 [0.34, 1.89]	0.618
NULIPARIDAD					1.55 [1.24, 1.94]	0.0001*
AC	2.38 [0.71, 8.04]	0.159	3.00 [0.38, 23.31]	0.293		
RCIU			1.30 [0.16, 10.16]	0.798		
PE			0.88 [0.11, 6.79]	0.902		
PE CON CG	4.83 [1.75, 13.3]	0.002*	0.96 [0.12, 7.42]	0.969		

\*: Estadísticamente significativamente significativo; COVID-19: infección por SARS-CoV-2; HTA: hipertensión arterial crónica; DM: diabetes mellitus; ECC: enfermedad cardíaca crónica; EPC: enfermedad pulmonar crónica; GM: gestación múltiple; AC: anomalías congénitas; RCIU: retraso del crecimiento intrauterino; FMA: feto muerto anteparto; PE: preeclampsia; PE con CG: preeclampsia con criterios de gravedad; RPM: rotura prematura de membranas; 2ª ola: gestantes globales correspondientes a la 2ª ola pandémica; 2ª ola infectadas: gestantes infectadas correspondientes a la 2ª ola pandémica; ∞: Infinito.

La tabla 41 recoge los resultados de las regresiones logísticas de las variables preeclampsia (PE; en general y con CG) y parto prematuro (PP), respecto de la infección por SARS-CoV-2 y sus manifestaciones clínicas y las variables que en cada caso hemos considerado como posibles confundidores.

Los resultados obtenidos son:

- **PE:** La infección por SARS-CoV-2 no tuvo ninguna influencia significativa en su aparición. En cambio, hemos obtenido que su riesgo se incrementó de manera significativa en las gestantes asiáticas, en embarazadas con HTA previa y en los embarazos múltiples.
- **PE con CG:** En las gestantes que sufrieron PE, el riesgo de CG aumentó de manera significativa en las gestantes con COVID-19 grave y en las infectadas periparto. No hubo influencia global de la infección por SARS-CoV-2 ni diferencia según la ola de infección y tampoco hemos observado influencia significativa de ninguna otra variable potencialmente confundidora.
- **Prematuridad:** su riesgo se incrementó de manera significativa en la infección por SARS-CoV-2, y más detalle con la clínica leve y grave, y las infecciones anteparto y periparto aumentaron su riesgo. No hemos encontrado diferencia según la ola. Además hemos observado que su riesgo aumentó significativamente con el diagnóstico de RCIU, el desarrollo de preeclampsia con criterios de gravedad, la muerte anteparto del feto y la rotura prematura de membranas.

TABLA 41. Análisis multivariante de la influencia de la COVID-19 en la PE y la prematuridad.

		PE		PE CON CG		PP	
		ORa (IC95%)	P-VALOR	ORa (IC95%)	P-VALOR	ORa (IC95%)	P-VALOR
SARS-COV-2		1.18 [0.83, 1.68]	0.338	2.25 [0.95, 5.32]	0.625	1.58 [1.19, 2.11]	0.001*
COVID-19	ASINTOMÁTICA	1.15 [0.74, 1.76]	0.522	1.37 [0.45, 4.09]	0.573	1.12 [0.77, 1.63]	0.546
	LEVE	1.25 [0.80, 1.95]	0.319	2.64 [0.94, 7.40]	0.064	1.53 [1.07, 2.20]	0.019*
	MODERADA/GRAVE	1.13 [0.61, 2.10]	0.677	4.73 [1.27, 17.61]	0.020*	3.30 [2.10, 4.99]	1x10 <sup>-8*</sup>

		PE		PE CON CG		PP	
		ORa (IC95%)	P-VALOR	ORa (IC95%)	P-VALOR	ORa (IC95%)	P-VALOR
<b>2ª OLA INFECTADAS</b>		0.99 [0.63, 1.54]	0.817	0.51 [0.18, 1.45]	0.210	0.72 [0.51, 1.03]	0.073
<b>2ª OLA</b>		0.79 [0.55, 1.13]	0.208	0.74 [0.30, 1.81]	0.513	0.82 [0.61, 1.09]	0.173
<b>INFECCIÓN</b>	ANTEPARTO	1.16 [0.77, 1.75]	0.461	1.50 [0.55, 4.11]	0.425	1.48 [1.07, 2.06]	0.017*
	PERIPARTO	1.21 [0.79, 1.86]	0.371	3.45 [1.28, 9.32]	0.014*	1.72 [1.22, 2.42]	0.0018*
<b>FRANJA DE EDAD</b>	31-40 AÑOS	1.11 [0.76, 1.60]	0.582	2.04 [0.75, 5.49]	0.160	0.89 [0.67, 1.20]	0.470
	>40 AÑOS	1.38 [0.70, 2.70]	0.344	2.93 [0.63, 13.57]	0.169	1.32 [0.78, 2.26]	0.294
<b>ETNIA</b>	ÁRABE	1.23 [0.67, 2.26]	0.498	1.41 [0.32, 6.21]	0.648	0.75 [0.55, 1.01]	0.064
	ASIÁTICA	2.75 [1.28, 5.95]	0.009*	1.64 [0.26, 10.35]	0.596	1.28 [0.80, 2.04]	0.293
	LATINA	1.37 [0.89, 2.11]	0.143	1.98 [0.71, 5.50]	0.191	1.00 [0.81, 1.23]	0.976
	NEGRA	1.24 [0.42, 3.63]	0.688	7.87 [0.59, 104.9]	0.118	1.21 [0.71, 2.07]	0.478
<b>FUMADORA</b>						1.45 [0.97, 2.16]	0.066
<b>HTA</b>		4.81 [2.11, 10.99]	0.0001*	0.83 [0.11, 6.06]	0.857		
<b>DM</b>		0.23 [0.03, 1.77]	0.161	5807312.2 [0.0, ∞]	0.991	1.26 [0.52, 23.06]	0.607
<b>GM</b>		4.28 [2.10, 8.76]	6.45x 10 <sup>-5</sup> *	2.37 [0.54, 10.42]	0.251		
<b>RCIU</b>						3.39 [1.99, 5.79]	7.0x10 <sup>-6</sup> *

	PE		PE CON CG		PP	
	ORa (IC95%)	P-VALOR	ORa (IC95%)	P-VALOR	ORa (IC95%)	P-VALOR
FMA					4.95 [1.71, 14.29]	0.003*
PE CON CG					12.1 [6.27, 23.3]	1x10 <sup>-8*</sup>
RPM					2.28 [1.64, 3.19]	1.0x10 <sup>-6*</sup>

\*: Estadísticamente significativamente significativo; COVID-19: infección por SARS-CoV-2; HTA: hipertensión arterial crónica; DM: diabetes mellitus; GM: gestación múltiple; RCIU: retraso del crecimiento intrauterino; FMA: feto muerto anteparto; PE: preeclampsia; PE con CG: preeclampsia con criterios de gravedad; RPM: rotura prematura de membranas; PP: parto prematuro; 2<sup>a</sup> ola: gestantes globales correspondientes a la 2<sup>a</sup> ola pandémica; 2<sup>3</sup> ola infectadas: gestantes infectadas correspondientes a la 2<sup>a</sup> ola pandémica; ∞: Infinito.

### 5.6.3. Relación con el inicio y tipo de parto

Las tablas 42 y 43 recogen los resultados de las regresiones logísticas de los diferentes inicios y tipos de parto respecto de la infección por SARS-CoV-2 y sus manifestaciones clínicas y las variables que en cada caso hemos considerado como posibles confundidores. Las referencias para las variables de inicio y tipo de parto son el parto espontáneo y el parto eutócico, respectivamente.

Los resultados obtenidos en relación con los inicios de parto se resumen en:

- **Inicio inducido:** su riesgo aumenta de manera significativa con la infección por SARS-CoV-2, y en realidad en los tres grupos sintomáticos y en los dos momentos de diagnóstico. No hubo diferencia significativa entre las infectadas de las dos olas. Además, hemos observado que su riesgo aumenta de manera significativa en las mayores de 40 años, en pacientes con ECC, en gestaciones con RCIU y en pacientes con PE con CG.
- **Cesárea programada:** su riesgo aumenta de manera significativa con la infección por SARS-CoV-2, y más en detalle en las infectadas leves y graves y en las infectadas tanto anteparto como periparto. Además, su riesgo disminuyó de manera significativa entre las infectadas de



la 2ª ola respecto de la 1ª ola. Finalmente, hemos observado que su riesgo aumenta de manera significativa en las mayores de 40 años, en gestantes con ECC, en los embarazos múltiples, en las gestantes con diagnóstico de AC, con RCIU y con PE con CG.

**TABLA 42.** *Análisis multivariante de la influencia de la COVID-19 en el inicio de parto.*

		INDUCIDO		CESÁREA PROGRAMADA	
		ORa (IC95%)	P-VALOR	ORa (IC95%)	P-VALOR
SARS-COV-2		1.39 [1.19, 1.62]	2.3x10 <sup>-5*</sup>	2.26 [1.68, 3.04]	1x10 <sup>-7*</sup>
COVID-19	ASINTOMÁTICA	1.23 [1.02, 1.50]	0.030*	1.44 [0.97, 2.12]	0.066
	LEVE	1.44 [1.18, 1.77]	0.0003*	2.32 [1.61, 3.36]	6.6x10 <sup>-6*</sup>
	MODERADA/GRAVE	1.82 [1.36, 2.44]	0.00005*	5.04 [3.29, 7.72]	1x10 <sup>-8*</sup>
2ª OLA INFECTADAS		1.01 [0.82, 1.25]	0.884	0.66 [0.46, 0.96]	0.029*
2ª OLA		1.06 [0.90, 1.24]	0.439	0.91 [0.67, 1.22]	0.536
INFECCIÓN	ANTEPARTO	1.53 [1.27, 1.83]	4x10 <sup>-7*</sup>	2.61 [1.88, 3.62]	1x10 <sup>-8*</sup>
	PERIPARTO	1.24 [1.02, 1.51]	0.028*	1.87 [1.30, 12.70]	0.0008*
FRANJA DE EDAD	31-40 AÑOS	1.14 [0.97, 1.35]	0.093	1.29 [0.94, 1.76]	0.089
	>40 AÑOS	1.89 [1.35, 2.63]	0.0001*	2.38 [1.32, 3.98]	0.003*
ECC		2.60 [1.34, 5.04]	0.004*	3.34 [1.24, 9.00]	0.017*
EPC		0.73 [0.49, 1.11]	0.145	1.04 [0.53, 2.02]	0.911
GM		1.45 [0.76, 2.75]	0.256	7.83 [4.05, 15.11]	1x10 <sup>-8*</sup>
AC		0.90 [0.46, 1.77]	0.773	5.98 [2.24, 16.01]	0.0004*
RCIU		6.29 [3.65, 0.83]	1x10 <sup>-8*</sup>	7.39 [3.66, 14.93]	1x10 <sup>-8*</sup>
PE CON CG		3.52 [1.54, 8.06]	0.002*	5.98 [2.24, 16.01]	0.0004*

\*:estadísticamente significativo; 2ª ola: gestantes globales de la 2ª ola pandémica; 2ª ola infectadas: gestantes infectadas correspondientes a la 2ª ola pandémica; ECC: enfermedad cardíaca crónica; EPC: enfermedad pulmonar crónica; GM: gestación múltiple; AC: anomalías congénitas; RCIU: retraso del crecimiento intrauterino; PE con CG: preeclampsia con criterios de gravedad.

Los resultados obtenidos en relación con los tipos de parto se resumen en:

- **Instrumental:** su riesgo disminuye de manera levemente significativa con la infección por SARS-CoV-2, y debido principalmente a una disminución con la infección anteparto. No hemos observado diferencias significativas entre los grupos sintomáticos, pero sí que en la 2<sup>a</sup> ola tanto las infectadas como las no infectadas tuvieron un menor riesgo de parto instrumental que las infectadas en la 1<sup>a</sup> ola. Además hemos observado un aumento de su riesgo en las pacientes mayores de 31 años y en pacientes nulíparas.
- **Cesárea urgente:** la única influencia significativa de la COVID-19 que hemos detectado es que su riesgo aumenta con la infección periparto. En cambio sí que hemos observado que su riesgo aumenta de manera significativa en mayores de 31 años, en las pacientes obesas, con ECC, en nulíparas, en embarazos múltiples y en gestantes con DG.

TABLA 43. Análisis multivariante de la influencia de la COVID-19 en el tipo de parto.

		INSTRUMENTAL		CESÁREA URGENTE	
		ORa (IC95%)	P-VALOR	ORa (IC95%)	P-VALOR
SARS-COV-2		0.79 [0.63, 0.99]	0.042*	1.15 [0.94, 1.42]	0.158
COVID-19	ASINTOMÁTICA	0.81 [0.61, 1.08]	0.161	1.18 [0.91, 1.52]	0.194
	LEVE	0.81 [0.60, 1.10]	0.185	1.03 [0.78, 1.36]	0.794
	MODERADA/GRAVE	0.64 [0.39, 1.06]	0.083	1.41 [0.98, 2.03]	0.063
2 <sup>a</sup> OLA INFECTADAS		0.55 [0.38, 0.78]	0.0008*	0.96 [0.73, 1.27]	0.790
2 <sup>a</sup> OLA		0.75 [0.59, 0.95]	0.020*	0.95 [0.77, 1.79]	0.666
INFECCIÓN	ANTEPARTO	0.74 [0.57, 0.97]	0.032*	1.00 [0.78, 1.28]	0.974
	PERIPARTO	0.86 [0.64, 1.14]	0.290	1.36 [1.06, 1.74]	0.014*
FRANJA DE EDAD	31-40 AÑOS	1.56 [1.23, 1.99]	0.0002*	1.56 [1.24, 1.96]	0.0001*
	>40 AÑOS	2.26 [1.37, 3.73]	0.0014*	3.97 [2.68, 5.88]	1x10 <sup>-8</sup> *
OBESIDAD		1.26 [0.93, 1.72]	0.135	1.91 [1.49, 2.46]	4x10 <sup>-7</sup> *

	INSTRUMENTAL		CESÁREA URGENTE	
	ORa (IC95%)	P-VALOR	ORa (IC95%)	P-VALOR
DM	1.86 [0.82, 4.22]	0.140	1.30 [0.64, 2.64]	0.455
ECC	1.18 [0.44, 3.21]	0.739	2.29 [1.09, 4.80]	0.027*
EPC	1.02 [0.56, 1.84]	0.948	1.13 [0.68, 1.89]	0.610
GM	1.36 [0.53, 13.47]	0.513	2.14 [1.02, 4.50]	0.044*
NULIPARIDAD	3.27 [2.60, 4.12]	1x10 <sup>-8*</sup>	2.59 [2.10, 3.20]	1x10 <sup>-7*</sup>
FMA	0.29 [0.038, 2.28]	0.241	0.78 [0.24, 2.46]	0.672
DG	0.86 [0.54, 1.37]	0.530	1.57 [1.10, 2.23]	0.011*

\*: estadísticamente significativo; COVID-19: infección por SARS-CoV-2; 2ª ola: gestantes globales correspondientes a la 2ª ola pandémica; 2ª ola infectadas: gestantes infectadas correspondientes a la 2ª ola pandémica; DM: diabetes mellitus; ECC: enfermedad cardíaca crónica; EPC: enfermedad pulmonar crónica; GM: gestación múltipl; FMA: feto muero anteparto; DG: diabetes gestacional.

#### 5.6.4. Relación con los resultados maternos y neonatales

Las tablas 44 y 45 recogen los resultados de las regresiones logísticas de los eventos trombóticos, el ingreso materno en UCI, el bajo peso neonatal y el ingreso en UCIN respecto de la infección por SARS-CoV-2 y sus manifestaciones clínicas y las variables que en cada caso hemos considerado como posibles confundidores.

TABLA 44. *Análisis multivariante de la influencia de la COVID-19 en varios resultados maternos.*

VARIABLES		EVENTOS TROMBÓTICOS		INGRESO EN UCI	
		ORa (IC 95%)	P-VALOR	ORa (IC 95%)	P-VALOR
SARS-COV-2		4.76 [1.05, 21.52]	0.042*	14.91[3.48, 63.8]	0.0002*
COVID-19	ASINTOMÁTICA	0.84 [0.07, 9.55]	0.888	3.09 [0.50 18.92]	0.221
	LEVE	0.00 [0.00, ∞]	0.993	6.76 [1.35, 33.78]	0.019*
	MODERADA/GRAVE	26.92 [5.87,123.3]	2.2x10 <sup>-5*</sup>	62.5 [14.3, 273.7]	4x10 <sup>-8*</sup>
2ª OLA INFECTADAS		0.71 [0.50, 1.02]	0.065	0.67 [0.32, 1.39]	0.286

VARIABLES		EVENTOS TROMBÓTICOS		INGRESO EN UCI	
		ORa (IC 95%)	P-VALOR	ORa (IC 95%)	P-VALOR
2ª OLA		0.73 [0.22, 2.34]	0.600	0.83 [0.40, 1.71]	0.620
INFECCIÓN	ANTEPARTO	2.89 [1.52, 15.89]	0.221	14.8 [3.36, 65.86]	0.0003*
	PERIPARTO	7.26 [1.51, 34.82]	0.013*	14.9 [3.31, 67.52]	0.0004*
FRANJAS EDAD	31-40 AÑOS	0.91 [0.29, 2.77]	0.871		
	>40 AÑOS	0.97 [0.11, 8.36]	0.984		
ETNIA	ÁRABE	0.75 [0.55, 1.01]	0.064		
	ASIÁTICA	1.28 [0.80, 2.04]	0.293		
	LATINA	1.00 [0.81, 1.23]	0.976		
	NEGRA	1.21 [0.71, 2.07]	0.478		
TABAQUISMO		0.00 [0.00, ∞]	0.991		
OBESIDAD		2.02 [0.62, 6.52]	0.240		
HTA		0.00 [0.00, ∞]	0.997		
DM		0.00 [0.00, ∞]	0.996		
ECC				3.06 [0.39, 24.03]	0.286
EPC				3.05 [0.99, 9.40]	0.051
FMA		9.32 [1.07, 80.96]	0.042*		
PE CON CG				23.8 [9.67, 58.94]	1x10 <sup>-8*</sup>
HPP				2.53 [0.92, 6.94]	0.070
ET				42.5 [11.5, 156.3]	2x10 <sup>-8*</sup>

\*:estadísticamente significativo; COVID-19: infección por SARS-CoV-2; HTA: hipertensión arterial crónica; DM: diabetes mellitus; ECC: enfermedad cardíaca crónica; EPC: enfermedad pulmonar crónica; FMA: feto muerto anteparto; PE con CG: preeclampsia con criterios de gravedad; HPP: hemorragia postparto; ET: eventos trombóticos; ∞: infinito.

Los resultados del análisis multivariante de la infección por SARS-CoV-2 en relación con los resultados maternos se resumen en:

- **Eventos trombóticos:** su riesgo aumenta de manera significativa en las gestantes con COVID-19 grave y en las infectadas periparto, lo que ha

implicado un aumento levemente significativo de su riesgo en las infectadas en general. No se han observado diferencias entre las olas de infección, pero sí un aumento significativo en los casos de feto muerto anteparto.

- **Ingreso materno en UCI:** su riesgo aumenta de manera estadísticamente significativa con la infección por SARS-CoV-2, con la sintomatología leve y grave de la COVID-19, con el diagnóstico de la infección tanto anteparto como periparto, en las gestantes con preeclampsia con criterios de gravedad y en las embarazadas que han sufrido eventos trombóticos.

TABLA 45. *Análisis multivariante de la influencia de la COVID-19 en varios resultados neonatales.*

VARIABLES		BAJO PESO NEONATAL		INGRESO EN UCIN	
		ORa (IC 95%)	P-VALOR	ORa (IC 95%)	P-VALOR
SARS-COV-2		1.45 [0.99, 2.12]	0.05	3.35 [2.19, 5.10]	2x10 <sup>-8*</sup>
COVID-19	ASINTOMÁTICA	1.72 [1.09, 2.72]	0.019*	2.65 [1.59, 4.40]	0.0001*
	LEVE	1.20 [0.68, 1.83]	0.653	3.14 [1.89, 5.20]	8.3x10 <sup>-6*</sup>
	MODERADA/GRAVE	1.64 [0.89, 3.04]	0.110	5.73 [3.26, 10.10]	1x10 <sup>-8*</sup>
2° OLA INFECTADAS		1.25 [0.75, 2.07]	0.381	1.78 [0.51, 1.21]	0.286
2° OLA		1.25 [0.85, 1.82]	0.246	1.02 [0.70, 1.50]	0.892
INFECCIÓN	ANTEPARTO	1.18 [0.76, 1.85]	0.450	2.69 [1.67, 4.34]	4.6x10 <sup>-5*</sup>
	PERIPARTO	1.80 [1.15, 2.81]	0.008*	4.21 [2.63, 6.75]	1x10 <sup>-8*</sup>
ETNIA	ÁRABE	1.34 [0.71, 2.50]	0.354		
	ASIÁTICA	1.46 [0.48, 4.42]	0.498		
	LATINA	0.98 [0.61, 1.58]	0.956		
	NEGRA	1.29 [0.67, 5.49]	0.221		

VARIABLES	BAJO PESO NEONATAL		INGRESO EN UCIN	
	ORa (IC 95%)	P-VALOR	ORa (IC 95%)	P-VALOR
TABAQUISMO	1.24 [0.73, 2.08]	0.418		
OBESIDAD	1.56 [0.98, 2.48]	0.056		
DM	0.59 [0.17, 2.02]	0.402		
GM	31.88 [17.6, 57.5]	10 <sup>-8*</sup>	0.74 [0.38, 1.47]	0.394
AC	0.88 [0.24, 3.23]	0.853	9.94 [4.26, 23.18]	1x10 <sup>-7*</sup>
RCIU	45.2 [26.11, 78.44]	10 <sup>-8*</sup>	1.34 [0.65, 2.76]	0.422
PE CON CG	2.88 [1.05, 7.94]	0.040*		
PP	57.4 [38.09, 86.64]	1x10 <sup>-8*</sup>	9.54 [5.74, 15.84]	0*
BAJO PESO NEONATAL			3.47 [1.99, 6.05]	1.2x10 <sup>-5*</sup>
TEST DE APGAR ≤7 <sup>a</sup>			0.07 [0.034, 0.15]	1x10 <sup>-8*</sup>

\*:estadísticamente significativo; COVID-19: infección por SARS-CoV-2; 2<sup>a</sup> ola: gestantes globales correspondientes a la 2<sup>a</sup> ola pandémica; 2<sup>a</sup> ola infectadas: gestantes infectadas correspondientes a la 2<sup>a</sup> ola pandémica; DM: diabetes mellitus; GM: gestación múltiple; AC: anomalías congénitas; RCIU: retraso del crecimiento intrauterino; PE con CG: preeclampsia con criterios de gravedad; PP: parto prematuro; a: puntuación del test de Apgar a los 5 minutos del nacimiento.

Los resultados del análisis multivariante de la infección por SARS-CoV-2 y los resultados neonatales se resumen en:

- **Bajo peso neonatal:** su riesgo aumenta de manera significativa en la COVID-19 asintomática y en la infección periparto. No se ha observado diferencia entre las olas de infección, pero sí un aumento significativo del riesgo en las gestaciones múltiples, en los embarazos con RCIU, con PE con CG y en los partos prematuros.

- **Ingreso neonatal en UCIN:** su riesgo aumenta de manera estadísticamente significativa con la infección por SARS-CoV-2, con los tres grupos sintomáticos y en los dos momentos de diagnóstico de la infección con COVID-19. No se han observado diferencias entre las olas de infección, pero sí un aumento significativo en los neonatos con anomalías congénitas, en los prematuros, en los neonatos con bajo peso y una disminución cuando la puntuación en el test de Apgar a los 5 minutos es inferior o igual a 7.

### 5.6.5. Relación con las cesáreas en los Grupos de Robson

En los Grupos de Robson 2, 4 y 10 hemos efectuado regresiones logísticas de las cesáreas respecto de la infección por SARS-CoV-2 y sus manifestaciones (tablas 46, 47 y 48).

Las conclusiones obtenidas son:

- En el grupo 2, la COVID-19 no tuvo ninguna influencia significativa en la práctica de cesáreas.
- En el grupo 4, la infección grave con COVID-19 y la infección periparto aumentaron significativamente el riesgo de cesárea.
- En el grupo 10, la infección grave con COVID-19 y la infección anteparto aumentaron significativamente el riesgo de cesárea.
- En ningún grupo la ola en la que se produjo la infección tuvo influencia en la realización de cesárea.
- Por lo que refiere a las variables confundidoras, sólo hemos observado evidencia significativa de aumento del riesgo de cesárea en el grupo 10 para las gestantes con PE con CG.

TABLA 46. *Análisis multivariante de la influencia de la COVID-19 en las cesáreas del grupo 2 de Robson.*

VARIABLES		GRUPO DE ROBSON 2	
		ORa, IC 95%	P-VALOR
SARS-COV-2		1.13 [0.76, 1.69]	0.524
COVID-19	ASINTOMÁTICA	1.31 [0.80, 2.16]	0.270
	LEVE	0.86 [0.49, 1.50]	0.604
	MODERADA/GRAVE	1.33 [0.64, 2.75]	0.431
2ª OLA INFECTADAS		1.20 [0.70, 2.07]	0.495
2ª OLA		1.25 [0.83, 1.88]	0.265
INFECCIÓN	ANTEPARTO	1.10 [0.68, 1.76]	0.694
	PERIPARTO	1.18 [0.72, 1.93]	0.499
OBESIDAD		1.49 [0.91, 2.43]	0.110
DM		0.92 [0.27, 3.14]	0.898
ECC		1.59 [0.34, 7.27]	0.548
EPC		2.69 [0.70, 10.27]	0.145
FMA		0.00 [0.00, ∞]	0.979
DG		1.86 [0.91, 3.79]	0.086
PE CON CG		1.43 [0.18, 10.93]	0.728

\*: estadísticamente significativo; COVID-19: infección por SARS-CoV-2; 2ª ola: gestantes globales correspondientes a la 2ª ola pandémica; 2ª ola infectadas: gestantes infectadas correspondientes a la 2ª ola pandémica; DM: diabetes mellitus; ECC: enfermedad cardíaca crónica; EPC: enfermedad pulmonar crónica; FMA: feto muerto anteparto; DG: diabetes gestacional; PE con CG: preeclampsia con criterios de gravedad; ∞: infinito.



TABLA 47. *Análisis multivariante de la influencia de la COVID-19 en las cesáreas del grupo 4 de Robson.*

VARIABLES		GRUPO DE ROBSON 4	
		ORa, IC 95%	P-VALOR
SARS-COV-2		1.51 [0.96, 2.37]	0.072
COVID-19	ASINTOMÁTICA	1.24 [0.70, 2.20]	0.457
	LEVE	1.50 [0.86, 2.61]	0.153
	MODERADA/GRAVE	2.16 [1.12, 4.17]	0.021*
2ª OLA INFECTADAS		0.66 [0.38, 1.14]	0.139
2ª OLA		0.65 [0.41, 1.04]	0.074
INFECCIÓN	ANTEPARTO	1.30 [0.78, 2.16]	0.310
	PERIPARTO	1.86 [1.08, 3.20]	0.025*
OBESIDAD		1.45 [0.90, 2.33]	0.124
DM		1.82 [0.62, 5.33]	0.273
ECC		1.52 [0.35, 6.60]	0.576
EPC		1.89 [0.76, 4.68]	0.168
FMA		0.00 [0.00, ∞]	0.983
DG		1.35 [0.72, 2.51]	0.344
PE CON CG		2.42 [0.51, 11.52]	0.265

\*: estadísticamente significativo; COVID-19: infección por SARS-CoV-2; 2ª ola: gestantes globales correspondientes a la 2ª ola pandémica; 2ª ola infectadas: gestantes infectadas correspondientes a la 2ª ola pandémica; DM: diabetes mellitus; ECC: enfermedad cardíaca crónica; EPC: enfermedad pulmonar crónica; FMA: feto muerto anteparto; DG: diabetes gestacional; PE con CG: preeclampsia con criterios de gravedad; ∞: infinito.

*Tabla 48. Análisis multivariante de la influencia de la COVID-19 en las cesáreas del grupo 10 de Robson.*

VARIABLES		GRUPO DE ROBSON 10	
		ORa, IC 95%	P-VALOR
SARS-COV-2		1.96 [1.03, 3.71]	0.038*
COVID-19	ASINTOMÁTICA	1.03 [0.44, 2.38]	0.938
	LEVE	1.62 [0.70, 3.72]	0.255
	MODERADA/GRAVE	4.43 [1.94, 10.11]	0.0003*
2ª OLA INFECTADAS		0.88 [0.42, 1.82]	
2ª OLA		0.91 [0.49, 1.69]	0.775
INFECCIÓN	ANTEPARTO	2.96 [1.43, 6.14]	0.003*
	PERIPARTO	1.27 [0.60, 2.66]	0.527
OBESIDAD		1.22 [0.56, 2.68]	0.607
DM		1.95 [0.23, 16.54]	0.537
ECC		18667781.65 [0.00, ∞]	0.987
EPC		0.59 [0.12, 2.82]	0.517
FMA		0.88 [0.19, 3.93]	0.873
DG		0.80 [0.27, 2.35]	0.693
PE CON CG		5.34 [1.41, 20.14]	0.013*

\*: estadísticamente significativo; COVID-19: infección por SARS-CoV-2; 2ª ola: gestantes globales correspondientes a la 2ª ola pandémica; 2ª ola infectadas: gestantes infectadas correspondientes a la 2ª ola pandémica; DM: diabetes mellitus; ECC: enfermedad cardíaca crónica; EPC: enfermedad pulmonar crónica; FMA: feto muerto anteparto; DG: diabetes gestacional; PE con CG: preeclampsia con criterios de gravedad; ∞: infinito.

## **VI. DISCUSIÓN**



## VI. DISCUSIÓN

### 6.1. SITUACIÓN ACTUAL

En las últimas décadas los coronavirus habían sido responsables de dos grandes epidemias: la del Síndrome respiratorio agudo severo (SARS)<sup>186</sup> que infectó a más de ocho mil personas con una letalidad del 10%, y el Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS)<sup>187</sup>, con más de 2500 casos confirmados y una letalidad del 34%.

A finales del año 2019 una epidemia por un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) se expandía desde China al resto del mundo, con un número de casos que aumentaba diariamente de forma exponencial, una mortalidad entre el 3-4% y una tasa muy elevada de ingresos de pacientes en las Unidades de Cuidados Intensivos<sup>112</sup>. Se denominó COVID-19 y fue declarada pandemia<sup>1</sup> el 11 marzo de 2020.

Ante semejante situación todos los sistemas sanitarios fueron puestos a prueba a la espera de vacunas y/o tratamientos eficaces.

La escasa información sobre epidemias previas por otros coronavirus alertaba de graves complicaciones durante la gestación, con datos de mortalidad materna y fetal muy preocupantes<sup>98,99</sup>:

- Los virus SARS-CoV y MERS-CoV causaron mucha sintomatología respiratoria; la tos y la disnea estaban presentes en más del 80% de los pacientes, con desarrollo de neumonía en prácticamente el 100% de los pacientes infectados.
- Ambos presentaron una elevada proporción de partos prematuros siendo aproximadamente del 26% antes de la semana 34.

- En el caso del SARS-CoV un 13 a un 28% de las gestantes desarrollaron retraso del crecimiento intrauterino, entre el 14.3% y el 50% de las gestantes tuvieron rotura prematura de membranas y hasta un 66% de abortos.
- Un 14.3% de las gestantes infectadas por MERS-CoV desarrollaron preeclampsia.
- Las cesáreas superaron en ambas epidemias el 60%.
- La tasa de ingresos en UCI fue superior al 50%.
- La letalidad materna se situó por encima del 20% en SARS y del 30% en MERS.
- La letalidad perinatal osciló entre un 3% y un 30% en las infecciones por MERS.
- No se comunicó ningún caso de transmisión vertical.

Bajo esas circunstancias, grupos de investigación de todo el mundo comenzamos a evaluar la situación con nuestras embarazadas y a elaborar estudios como el que ha derivado en esta Tesis Doctoral.

## 6.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Los cambios en el estilo de vida producidos en España en las últimas décadas han influido en la edad en que las mujeres deciden buscar su primer embarazo.

La mayor proporción de nuestras gestantes se encuentran en la franja de edad de 31 a 40 años, de forma significativa.

Hemos observado que la edad media de las infectadas fue de 31.9 años y de 32.2 años en los controles sin diferencias significativas. En otros estudios nacionales la infección afectó a gestantes con edades medias superiores, de 33.3, 34.1 y 34.6 años<sup>102,116,188</sup>.

En publicaciones de diferentes países de la Unión Europea, en general, también se encuentran en la misma franja de edad que nuestras gestantes. En Francia, la edad media de las infectadas oscila, según revisiones, de 32.3<sup>116</sup>, a 31.1<sup>189</sup> y los 30.6 años<sup>190</sup>, siendo muy similares a las de las infectadas de Portugal con 32.4 años<sup>116</sup> e Italia, con 30.9 años<sup>191</sup> y con 33.0 años<sup>116</sup>.

Sin embargo, las gestantes infectadas de Alemania y del Reino Unido son más jóvenes que las de nuestro estudio, observando una edad media en Alemania de 28.9 años<sup>192</sup> y en el Reino Unido de 29.0 a 30.0 años<sup>193,194</sup>.

Estas variaciones pueden estar justificadas por los sesgos asociados a dichos estudios. Por ejemplo, en el estudio de Alemania<sup>192</sup> la cohorte comparada es de infectadas embarazadas y no embarazadas. En los del Reino Unido, uno es un estudio poblacional en el que comparan gestantes prepandemia con gestantes hasta febrero 2021<sup>193</sup> y en el de Antoun et al.<sup>194</sup> la muestra de gestantes infectadas es poco representativa.

Otra explicación sería que las mujeres embarazadas fuesen más jóvenes en estos países, como se describe en el estudio observacional prospectivo del Reino Unido<sup>95</sup> con la franja de edad materna más representativa entre los 20 a 34 años, siendo las gestantes mayores de 35 años las que presentaron un mayor riesgo de ingreso hospitalario (RR de 2.3, significativo).

En nuestro estudio son las mayores de 40 años las que tienen un mayor riesgo de infectarse por SARS-CoV-2 (ORa de infección 1.5).

En el PAN-COVID la edad media de las gestantes estudiadas es de 32 años<sup>94</sup> y en otras revisiones internacionales de gestantes infectadas se describen unas edades maternas medias próximas a los 32 años, como The World Association of Perinatal Medicine<sup>195</sup> y el COVI-Preg<sup>196</sup>.

Un aspecto relevante es que hemos observado que la edad de las gestantes está relacionada con la gravedad de la enfermedad COVID-19. Mediante análisis multivariante vemos que nuestras embarazadas mayores de 30 años tienen más riesgo de presentar clínica moderada/grave (ORa de infección grave 1.52 para las gestantes de 31 a 40 años y 2.54 para mayores de 40 años).

Además de que la edad presente un riesgo de asociación a la infección, en nuestro trabajo hemos observado una relación entre la COVID-19 y la raza materna.

En nuestra muestra la raza más prevalente de gestantes es la blanca seguida de la latinoamericana. Entre ellas hemos observado diferencias estadísticamente significativas, siendo la ORa de infección para las latinoamericanas en comparación a las blancas de 4.6 (IC 95% [3.72, 5.75]).

En otros estudios nacionales también se observó mayor proporción de pacientes de raza latinoamericana en el grupo de las infectadas (25.9% vs 21.3%, respecto a los controles) sin llegar a ser significativa<sup>102</sup>.

A nivel internacional, en un estudio de Estados Unidos en Texas se describe una proporción de gestantes hispanas infectadas del 91% respecto del 73% en los controles<sup>197</sup>.

Esta diferencia racial en el patrón de infección por SARS-CoV-2 también ha sido documentada en otro estudio estadounidense referido a la ciudad de Chicago<sup>198</sup>, en el que evaluando la tasa de infección por cada 100000 habitantes, fue de 1000 en la población latinoamericana, de 925 en la afroamericana y de 389 en la población blanca.

La explicación que ofrecen estos autores es que las poblaciones latinoamericana y negra en Estados Unidos tienen recursos económicos más bajos, lo que dificulta el acceso a los servicios sanitarios y a la vivienda, promoviendo la aglomeración de personas en pisos reducidos. Estas condiciones favorecen la expansión de las enfermedades infecto-contagiosas y retrasan la asistencia a situaciones graves<sup>198</sup>.

En España el acceso a los servicios médicos públicos es igual para cualquier tipo de raza, por lo que serían factores socioeconómicos complejos los que tendrían que ver con estas diferencias. En este sentido es frecuente que las razas minoritarias se vean obligadas a convivir en espacios más pequeños y tengan un contacto más estrecho entre diversos grupos familiares. En el caso concreto de la raza latinoamericana, se añadiría que al hablar español es una comunidad mucho más abierta al mercado laboral en el sector servicios (restaurantes, hoteles, residencias, tareas de limpieza y apoyo domiciliario), por lo que la exposición al virus fue superior y podría explicar la rápida diseminación de la infección especialmente en las grandes ciudades. En nuestro estudio, comparadas con las gestantes de raza blanca, las de raza árabe, asiática, negra y especialmente latinoamericana se asociaron a mayor probabilidad de infección por SARS-CoV-2 de forma significativa (ORa de 1.40, 1.79, 2.41, y 4.62, respectivamente).



En otros países europeos como Francia<sup>190</sup> y Reino Unido<sup>95</sup>, las mujeres de raza negra fueron un grupo predominante entre las infectadas (37% y 22%, respectivamente). El perfil de inmigrante en estos países es más africano que latinoamericano.

### 6.3. FACTORES DE RIESGO Y COMORBILIDADES

#### 6.3.1. Gestante obesa y COVID-19

La obesidad está asociada frecuentemente con otras enfermedades como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y en nuestro trabajo es la comorbilidad más frecuente entre las gestantes infectadas.

Hemos observado mayor proporción de obesas en el grupo de las infectadas (18.3% vs 16.4% en los controles). En otros trabajos españoles también se describe esta tendencia con un 13% de obesas en el grupo de las infectadas respecto a un 10.3% en los controles<sup>102</sup>.

En Francia se han obtenido resultados similares con mayor obesidad en las infectadas con un 16.4% respecto al 8.4% en los controles<sup>189</sup>.

Estudios multicéntricos realizados en el Reino Unido muestran un mayor registro de sobrepeso entre las gestantes con infección confirmada<sup>94</sup> y tasas de obesidad de un 34%<sup>95</sup>, lo que refleja una asociación entre un índice de masa corporal elevado y la infección por SARS-CoV-2.

Los análisis publicados en Estados Unidos también describen proporciones de obesidad por encima del 30%<sup>109,197</sup>.

Es posible que estas diferencias se deban a la variabilidad poblacional, observada también en estudios internacionales multicéntricos. Por ejemplo, en The World Association of Perinatal Medicine<sup>195</sup> la muestra es mayoritariamente europea y con altos ingresos, presentando una obesidad en infectadas del 7.2%. El estudio COVI-Preg, con mayor presencia de razas minoritarias, la obesidad en las infectadas se eleva al 22.5%<sup>196</sup>.

Es importante resaltar que en nuestro trabajo la obesidad se asoció de forma significativa con la gravedad de la infección. Hubo una mayor proporción de gestantes obesas entre las infectadas con clínica moderada/grave (24.3%) respecto al resto de grupos sintomáticos.

En los metaanálisis revisados sobre la gravedad de la COVID-19 y gestantes infectadas, la obesidad se asocia a un mayor riesgo de enfermedad severa respecto de las gestantes infectadas no obesas, describiendo una OR de 2.38 (IC 95% [1.67, 3.39]) en el realizado por Allotey et al.<sup>93</sup>, y un RR de 1.60 (IC 95% [1.18, 2.33]) en el de Smith E.R et al.<sup>199</sup>.

En nuestro análisis vemos que el riesgo de cesárea urgente se incrementa de forma significativa en las pacientes obesas infectadas respecto de las obesas no infectadas (RR: 1.47, IC 95% [1.23, 1.75]; véase el apartado del Github 1.2.22.1).

En el metaanálisis de Smith E.R. et al.<sup>199</sup> se describe un riesgo mayor de cesárea urgente en las gestantes obesas infectadas respecto de las infectadas no obesas, siendo el RR de 1.28 (IC 95% [1.06, 1.56]).

También en nuestro análisis observamos que el riesgo de cesárea urgente está incrementado de forma significativa en las pacientes obesas respecto a las gestantes no obesas, siendo la ORa: 1.91 (IC 95% [1.49, 2.46]).

Pensamos que la obesidad y su mayor riesgo de enfermedad severa podrían haber propiciado la finalización del embarazo a través de la vía más rápida.

### 6.3.2. Gestante con otras comorbilidades y COVID-19

No hemos encontrado diferencias significativas en la mayoría de comorbilidades médicas estudiadas en relación con la infección, siendo las proporciones globales de hipertensión arterial crónica (1.5% vs 1.1%, respectivamente), diabetes mellitus (2.1 vs 1.7%, respectivamente) y enfermedades pulmonares crónicas (4.4% vs 3.5%, respectivamente) ligeramente superiores en el grupo de las infectadas, al igual que en otros estudios nacionales<sup>102</sup> e internacionales<sup>109,189,197</sup>. La revisión sistemática sobre series de casos realizada por Rodríguez-Blanco et al.<sup>98</sup> describe la presencia de HTA en el 8.1% de las infectadas por SARS-CoV-2, posiblemente debido a que la mayoría de estudios fueron de datos publicados en China con pacientes más graves y con más comorbilidades.

En investigaciones sobre la hipertensión arterial crónica hay varios meta-análisis como el realizado por Allotey et al.<sup>93</sup> y por Smith E.R et al.<sup>199</sup>, que describen una asociación significativa con enfermedad COVID-19 severa (OR 2.0, y RR 2.13, respectivamente). Nosotros no hemos encontrado dicha asociación.

Cabe resaltar que de nuestro análisis multivariante se concluye que las gestantes hipertensas presentaban de forma significativa un riesgo casi 5 veces mayor a desarrollar preeclampsia que las no hipertensas, mientras que el riesgo de desarrollar preeclampsia en las gestantes infectadas es levemente superior, pero de forma no significativa.

El estudio COVI-Preg<sup>196</sup> muestra que las gestantes infectadas por SARS-CoV-2 presentaban de forma significativa un riesgo casi 3 veces mayor a desarrollar enfermedad hipertensiva del embarazo (ORa: 2.7, con un IC 95% [1.0, 7.0]).

En julio de 2022 se publicaron los resultados del INTERCOVID<sup>131</sup> relacionando de forma significativa que las gestantes con diabetes mellitus tuvieron un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 que las gestantes no diabéticas, siendo el RRa de 1.94 (IC 95% [1.55, 2.42]), sin estudiar su asociación con la gravedad clínica de la enfermedad.

En un reciente metaanálisis<sup>199</sup> se ha descrito de forma significativa que las gestantes con diabetes mellitus tuvieron el doble de riesgo de desarrollar neumonía por COVID-19 que las infectadas no diabéticas. Nosotros no hemos observado asociación significativa.

Al ser una enfermedad causada por un virus respiratorio es de especial interés investigar su relación con enfermedades pulmonares crónicas entre las que se incluye el asma.

Nosotros describimos una asociación significativa entre la gravedad de la infección y la enfermedad pulmonar crónica, con un riesgo casi el doble a desarrollar enfermedad leve.

En el Registro Internacional de COVI-Preg<sup>196</sup> se describe un aumento de resultados maternos adversos en las infectadas con patología pulmonar previa que no han sido observados en nuestras gestantes.

### 6.3.3. Embarazo múltiple y la COVID-19

Los datos publicados sobre la pandemia y las gestaciones múltiples son escasos.

En nuestro trabajo la proporción de mujeres con este tipo de gestación fue superior en el grupo de los controles (2.1% vs 1.9% en infectadas), acordes a cifras descritas en diversos estudios<sup>95,102,196,197,200</sup>.

Al evaluar los efectos que el SARS-CoV-2 produce en las gestaciones múltiples, no hemos encontrado un mayor riesgo de infección ni de gravedad de la enfermedad.

### 6.3.4. Paridad y la COVID-19

Hemos observado de forma significativa una menor proporción de nulíparas en el grupo de las infectadas (36.7% vs 40.4% en los controles) y una asociación, también significativa, entre la gravedad de infección y la nuliparidad, con una menor proporción de infectadas de forma grave.

En un metaanálisis publicado<sup>199</sup> en febrero de 2023 se describe un menor riesgo de neumonía en las gestantes primíparas de forma significativa (RR: 0.59, IC95%[0.46, 0.77]).

Estos resultados posiblemente se deban a que las nulíparas suelen ser gestantes más jóvenes con menor riesgo de infectarse.

## 6.4. RESULTADOS OBSTÉTRICOS

### 6.4.1. Edad gestacional al parto y la COVID-19

Las gestantes infectadas de nuestro estudio parieron antes que las del grupo control (39.0 vs 39.4 semanas) con una diferencia estadísticamente significativa (test t, p-valor  $6 \times 10^{-9}$ ), con datos muy similares a otros estudios nacionales comparativos de casos y controles<sup>102</sup>. En relación con

referencias de hospitales españoles aportadas sólo en gestantes infectadas por SARS-CoV-2, como GESNEO COVID<sup>188</sup> y NEO-COVID-19<sup>201</sup> se describen unas edades medias al parto de 39.0 y 38.0 semanas, respectivamente, similares a los datos de nuestra muestra y de lo publicado a nivel internacional<sup>202</sup>.

Cabe destacar que las gestantes con clínica más grave tuvieron embarazos significativamente más cortos respecto a las asintomáticas o aquellas con clínica leve, con una edad gestacional media al parto de 38.3 semanas.

Esta tendencia también fue descrita en la revisión sistemática de gestantes infectadas realizada por Cuñarro-López et al.<sup>116</sup>, en la que las edades gestacionales se situaron en 37.9 semanas. Estos resultados son menores que los obtenidos en nuestro trabajo. Podrían deberse a que la mayoría de esos primeros estudios revisados tuvieron gestantes con más comorbilidades asociadas (80.2%) y mayor gravedad clínica (73.1%) con mayores ingresos en UCI (6.1%), lo que pudo propiciar finalizaciones de forma más precoz.

#### 6.4.2. Anomalías congénitas y RCIU durante la COVID-19

Una preocupación importante para los obstetras y neonatólogos durante la pandemia por COVID-19 fue su posible asociación con malformaciones y alteraciones en el crecimiento fetal.

El diagnóstico de anomalías congénitas fue más prevalente en nuestro grupo de infectadas (1.7% vs 1%), sin significación estadística. En un estudio nacional<sup>102</sup> se describe también una mayor frecuencia de anomalías congénitas entre las infectadas (3.8% vs 3.5%, diferencia no significativa). Sus mayores proporciones pueden deberse a que en el diagnóstico ecográfico incluyeron más semanas de gestación.

Hemos observado una mayor proporción de RCIU en las gestantes infectadas (3.5% vs 2.8%), pero la diferencia encontrada no es estadísticamente significativa. En este caso nuestras proporciones son superiores al estudio de Crovetto et al.<sup>102</sup> (1.9% vs 2.6% en controles, no significativo), posiblemente debido a que nosotros diagnosticamos el RCIU en la ecografía realizada en el 3º

trimestre, mientras que en su estudio sólo incluyeron los RCIU diagnosticados entre las semanas 20 y 24.

A nivel internacional estos datos fueron muy variables, oscilando de un 0.8% a un 3.8%<sup>190,196,203,204</sup> en el caso del RCIU en las infectadas.

Posiblemente las diferencias descritas pueden deberse más a factores asociados a la diversidad poblacional y variaciones en los criterios de definición establecidos para ambas variables, que a la propia la influencia del virus SARS-CoV-2 ya que la transmisión vertical es muy baja<sup>34,125</sup>.

De nuestro análisis multivariante se deduce que el riesgo de RCIU aumentó de manera levemente significativa con la infección asintomática y con la infección anteparto, pero no con la infección en general.

#### **6.4.3. Muerte fetal anteparto y la COVID-19**

Otro aspecto muy preocupante y que generó alarma social fue la alta asociación de muerte fetal anteparto en pandemias producidas por otros virus respiratorios<sup>98</sup>.

En nuestra muestra encontramos mayor proporción de muerte fetal anteparto en el grupo de las infectadas (1.1%) con una diferencia estadísticamente significativa. En otras publicaciones revisadas las cifras oscilan entre el 0.7% y el 2.3%<sup>20,195,196</sup>.

Mediante el análisis multivariante observamos que la infección por SARS-CoV-2 incrementa el riesgo de muerte fetal anteparto, y muy especialmente en las gestantes con clínica leve y en el diagnóstico de la infección periparto.

En las fases iniciales de la pandemia, las consultas médicas por la COVID-19 quedaron relegadas a las pacientes más graves, por lo que muchos de estos casos podrían haberse diagnosticado al ingreso hospitalario por motivos obstétricos.

#### **6.4.4. Diabetes e hipertensión gestacional durante la COVID-19**

En el estudio de Adhikari et al.<sup>197</sup> describen una menor proporción de diabetes gestacional entre las infectadas (6% vs 7%), mientras que en nuestro

trabajo (8.6% vs 7.5%, no significativo) y el de Epelboin et al.<sup>189</sup> es mayor en las infectadas (15.9% vs 12.0%, significativo).

Hemos observado un mayor riesgo de infección grave en las gestantes diabéticas, aunque sin asociación significativa, al igual que el metaanálisis de Allotey et al.<sup>93</sup> (OR: 1.23).

Otros estudios han descrito una asociación entre la gravedad de la enfermedad y la diabetes gestacional como un factor predisponente<sup>196</sup>, mientras que nosotros no hemos encontrado esa relación.

Hemos observado una proporción de hipertensión gestacional superior en las infectadas (2.5% vs 2.3%), similar a otros estudios europeos, con un 3.7%, 2.3% y 2.6%<sup>20,189,190</sup>.

En nuestro trabajo no hemos encontrado asociación significativa entre la hipertensión gestacional y la infección por SARS-CoV-2.

El estudio INTERCOVID<sup>205</sup> describe que la hipertensión gestacional asociada a la infección incrementa de forma significativa el riesgo de resultados adversos durante el embarazo (RR: 2.34), que nosotros no hemos evidenciado.

En otras revisiones, la hipertensión gestacional se engloba dentro de los estados hipertensivos del embarazo, por lo que no son equiparables a los resultados de nuestro trabajo<sup>107,108,196,202</sup>.

#### 6.4.5. Preeclampsia y la COVID-19

La relación entre la preeclampsia y la infección por SAR-CoV-2 ha sido ampliamente estudiada, ya que ambas comparten mecanismos fisiopatológicos a través de la activación del complemento<sup>19,21,22</sup> y la sobreexpresión de los receptores ECA2 en las células endoteliales<sup>9</sup>.

Hemos observado mayor frecuencia de preeclampsia entre las gestantes infectadas, sin ser la diferencia significativa (5.2% vs 4.0%), similares a otros estudios comparativos nacionales<sup>20,102</sup> con un 5.1% y un 4.5%. Estudios europeos muestran resultados de preeclampsia en gestantes infectadas en torno al 5%<sup>189,190</sup>.

El metaanálisis realizado por Conde-Agudelo et al.<sup>22</sup> muestra una mayor proporción de preeclampsia entre las infectadas 7.0% vs 4.8%, respectivamente (ORa: 1.58, con IC 95% [1.39, 1.80]).

De nuestro análisis multivariante se deduce que la infección por SARS-CoV-2 aumenta el riesgo de presentar preeclampsia, pero de forma no significativa.

En otros estudios<sup>20,107</sup> de casos y controles, la presencia de criterios de gravedad entre las infectadas con preeclampsia fue de un 40.6% y 54.4%.

En el estudio de Villar et al.<sup>150</sup> las infectadas tuvieron un mayor riesgo de preeclampsia con criterios de gravedad, de forma significativa tanto en asintomáticas (RR: 1.63) como en sintomáticas (RR: 2.00).

De nuestro análisis multivariante se deduce que son las infectadas más graves las presentan un riesgo casi 5 veces superior a desarrollar preeclampsia con criterios de gravedad (ORa: 4.75, significativo).

El estudio prospectivo The INTERCOVID<sup>205</sup> muestra un 8.1% de preeclampsia entre las infectadas, en comparación con las no infectadas (4.4%), incrementándose el riesgo en casi el doble. Como consecuencia empeoraron los resultados maternos y neonatales, en especial la prematuridad (RR: 4.05, IC 95% [2.99, 5.49]).

En nuestro estudio la preeclampsia con criterios de gravedad también aumenta de forma muy elevada el riesgo de prematuridad (ORa: 12.1, con un IC 95% [6.27, 23.3]).

El estudio de Rosenbloom et al.<sup>21</sup> establece una relación temporal entre el momento de la infección y el desarrollo de la preeclampsia, siendo más consistente en aquellos casos en los que el diagnóstico de la infección ocurrió antes de la semana 32, pero no especifica si es ante o periparto.

En The INTERCOVID<sup>205</sup> se observa un mayor riesgo de que el parto se produzca entre los 7 días tras el diagnóstico de la infección en las gestantes con preeclampsia y de forma similar, en la revisión sistemática de Conde-Agudelo et al.<sup>22</sup> se describe una asociación entre el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 con el momento del parto (OR: 1.49, con IC 95% [1.35, 1.66]).



En nuestro estudio el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 periparto incrementó de forma significativa el riesgo de preeclampsia con criterios de gravedad entre las gestantes con preeclampsia (ORa: 3.4).

Pensamos que estos resultados pueden deberse a una mayor yatrogenia en las preeclámplicas que se infectaban, que derivan en finalizaciones del embarazo de forma prematura.

#### **6.4.6. Rotura prematura de membranas y la COVID-19**

Uno de los principales mecanismos fisiopatológicos descritos en la rotura prematura de membranas es el proceso inflamatorio inducido por infecciones<sup>206</sup>, por lo que cabría pensar que la inflamación que el virus SARS-CoV-2 induce en el huésped pudiera incrementar el riesgo de RPM en las gestantes infectadas<sup>7,8</sup>.

En nuestra investigación hemos observado de forma estadísticamente significativa una mayor proporción de gestantes infectadas con RPM, similar a otros estudios nacionales multicéntricos<sup>107</sup> y publicaciones revisadas<sup>98,117,150,203</sup>, con cifras que oscilan entre el 12 y 16%, extrapolables a nuestros resultados.

Al analizar su relación con la gravedad de la infección, no hemos observado diferencia estadística significativa, aunque su frecuencia aumentó en las gestantes con clínica leve. Esto podría justificarse porque las infecciones, tanto clínicas como subclínicas, se describen como posibles causas de rotura prematura de membranas<sup>206</sup>.

De nuestro análisis podemos deducir que la infección periparto por SARS-CoV-2 incrementa de forma significativa el riesgo de RPM (ORa: 1.32) y que la RPM incrementa en más del doble el riesgo de prematuridad (ORa: 2.28, con un IC 95% [1.64, 3.19]).

#### **6.4.7. Prematuridad y la COVID-19**

La rotura prematura de membranas y la inflamación intramniótica están establecidas como unas de las principales causas del parto prematuro<sup>207</sup>.

En publicaciones anteriores sobre otros coronavirus se observó que la amenaza de parto prematuro fue una de las complicaciones más frecuentes<sup>98</sup>.

Las elevadas tasas de prematuridad en infectadas (30-40%) detectadas al inicio de la pandemia por la COVID-19<sup>112,113,115</sup> generaron una gran inquietud y multitud de estudios. Respecto a los datos descritos en la literatura hay una gran diversidad de resultados, lo que hace pensar en la implicación de varios factores causales.

En la mayoría de publicaciones revisadas, la prematuridad en gestantes infectadas se sitúa entre el 11%-25%<sup>20,93,94,95,102,107,116,117,195</sup>.

En nuestro trabajo hemos observado una mayor frecuencia de prematuridad en las gestantes infectadas, siendo la diferencia significativa, con proporciones equiparables a otros estudios comparativos nacionales<sup>20,102,107</sup>.

En el estudio de Allotey et al.<sup>93</sup> se describe un incremento de forma significativa del riesgo de prematuridad en las gestantes infectadas respecto de los controles (OR: 3.01, con IC 95% [1.16, 7.85]).

Además hemos descrito una asociación significativa entre la prematuridad y la gravedad de la enfermedad. De nuestro análisis multivariante se deduce que el riesgo de tener un parto prematuro es 3 veces superior si la clínica materna es moderada o grave (ORa: 3.30, significativo).

Esta asociación entre la gravedad de la infección y la prematuridad se describe también en otros estudios, con un incremento del riesgo de prematuridad de forma significativa en las infectadas con neumonía de 5 veces en Carrasco et al.<sup>188</sup> o en el estudio multicéntrico de Metz et al.<sup>108</sup> (RRa: 3.53, con IC 95% [2.42, 5.14]).

La mayoría de publicaciones nacionales<sup>20,107,116</sup> e internacionales<sup>93,95,196</sup> apuntan a la yatrogenia como causa principal de la prematuridad en las gestantes infectadas.

Allotey et al.<sup>93</sup> refiere que a pesar de la posible yatrogenia las tasas globales de prematuridad durante la pandemia son similares a las observadas en el periodo prepandémico, e incluso en el estudio de Gurol-Urganci et al.<sup>193</sup> se describe un menor riesgo de prematuridad durante la pandemia y de forma significativa (ORa: 0.98), estimada en un 6%.

De nuestro análisis multivariante se deduce que las gestantes con diagnóstico de la infección periparto tenían casi el doble de probabilidad de asociar prematuridad que las que no se infectaban.

En España el Instituto Nacional de Estadística (INE base, 2021) muestra que la tasa de prematuridad ha ido descendiendo anualmente desde el año 2016 hasta el 2020 (de 6.75% a un 6.0%). Los datos publicados del 2021, que engloban los resultados de las primeras fases de la pandemia por la COVID-19, describen una tasa de prematuridad nacional de un 6.1%, similares a prepandemia.

Posiblemente hubo un menor intervencionismo en las gestantes que no se infectaron, a expensas de una mayor yatrogenia en las infectadas.

#### **6.4.8. Hemorragia postparto y la COVID-19**

En el estudio de la hemorragia postparto (HPP) como complicación obstétrica no hemos observado diferencia significativa entre las infectadas y los controles (4.5% vs 4.4%, respectivamente), similar a lo publicado por el trabajo español de Martínez-Perez et al.<sup>107</sup> y el de Cruz et al.<sup>20</sup>.

Hemos encontrado una asociación entre la gravedad de la infección y la hemorragia postparto (p-valor 0.0037), siendo más frecuente en las gestantes más graves (7.9%, respecto de un 3.0% en asintomáticas y un 4.7% en pacientes con síntomas leves). La revisión de Metz et al.<sup>108</sup> también describe un incremento del riesgo de HPP en las gestantes infectadas, siendo el doble en las pacientes con clínica severa (RRa: 2.02, con IC 95% [1.18, 3.45]) respecto a infectadas menos graves.

### **6.5. INICIO Y TIPO DE PARTO**

En nuestro trabajo hemos observado que hay diferencia significativa entre infectadas y controles tanto en el inicio como en el tipo de parto.

#### **6.5.1. Inicio espontáneo e inducido en la COVID-19**

En nuestra muestra las gestantes infectadas, de forma significativa, tuvieron menos partos de inicio espontáneo (52.3% vs 62.2%) y un mayor número de inducciones (37.7% vs 32.5%) que los controles.

En estudios comparativos nacionales, Cruz et al.<sup>20</sup> señala que la proporción de inicio de parto espontáneo fue también menor en la infectadas con un 51.9%, con más inducciones (37.6%), similar a lo descrito por Crovetto et al.<sup>102</sup> (37.5%).

En el análisis multicéntrico realizado por Villar et al.<sup>150</sup> en las pacientes infectadas las proporciones de parto espontáneo (47.2%) e inducido (22.3%) van en la misma tendencia. En otros estudios revisados<sup>197</sup> las inducciones son similares entre casos y controles (26% vs 25%, respectivamente).

Hemos observado una asociación significativa entre el inicio de parto espontáneo y la gravedad de la infección, de forma que las gestantes asintomáticas son las que presentan una mayor frecuencia de partos espontáneos (56.8%), similar a otro estudio comparativo<sup>208</sup>.

Nuestras gestantes más graves presentaron mayores tasas de inducciones (39.1%) y de nuestro análisis multivariante se deduce que la infección por SARS-CoV-2 incrementa de forma significativa el riesgo de inducción del parto (ORa: 1.39), siendo casi del doble en las pacientes con clínica grave (ORa: 1.82).

En relación al momento del diagnóstico de la infección, también observamos de forma significativa que, tanto en el diagnóstico anteparto como en el periparto, el riesgo de tener un parto inducido es mayor, por lo que creemos que a las gestantes infectadas, con independencia de la clínica, se les realizaba un mayor intervencionismo.

### 6.5.2. Parto vaginal y la COVID-19

Hemos observado una menor proporción de partos eutócicos (63.5%) e instrumentales (10.6%) en las gestantes infectadas respecto a los controles, siendo esta diferencia significativa para el parto instrumental (ORa: 0.79).

En el trabajo de Martínez-Pérez et al.<sup>107</sup> se describen más partos eutócicos (no significativo) y menos instrumentales en las infectadas (8.5% vs 14.9%).

Al inicio de la pandemia, en las primeras pacientes infectadas, Sentilhes et al.<sup>190</sup> en un estudio con gestaciones únicas, describe un 52.9% de partos eutócicos y un 5.9% de partos instrumentales, y Knight et al.<sup>95</sup> un 30% de partos eutócicos y un 11% de instrumentales, resultados que se podrían justificar por las mayores proporciones de cesáreas entre las infectadas.

Nosotros hemos observado una asociación estadísticamente significativa entre la gravedad y el parto eutócico siendo menos frecuente entre las pacientes graves (test t, p-valor 0.009) similar al estudio de Álvarez et al.<sup>209</sup>, donde la proporción de partos eutócicos en las pacientes más graves ingresadas en UCI fueron inferiores a las menos graves que no ingresaron (8.6% vs 63.2%).

A nivel internacional en el metaanálisis de Adhikari et al.<sup>197</sup> el parto eutócico es superior en las gestantes infectadas (71% vs 65% en los controles y sin ser la diferencia estadísticamente significativa). Posiblemente estos resultados se deban a que la muestra de gestantes infectadas presentaron clínica leve (52%) o fueron asintomáticas (42%).

Si analizamos el momento del diagnóstico de la infección observamos que el diagnóstico anteparto reduce de forma significativa el parto instrumental (ORa: 0.74).

Nosotros pensamos que esta disminución que se observa se debe al incremento en la realización de cesáreas en las gestantes infectadas.

Cuando sólo se tiene en cuenta el parto vaginal sin especificar, los estudios<sup>98,191,210</sup> muestran resultados muy variables entre un 11% a 57.1%.

Posteriormente, conforme se unificaban los screening poblacionales y existían más protocolos de las principales Sociedades Científicas<sup>211,212,213</sup> los partos vaginales en las infectadas aumentaban como muestran los estudios de Lokken et al. (62.5%)<sup>109</sup>, Vouga et al.<sup>196</sup> (62.5%) y McClymont et al.<sup>200</sup> (66.7%) similares a las proporciones descritas en nuestro trabajo.

### 6.5.3. Cesárea y la COVID-19

En la mayoría de revisiones realizadas se describen tasas de cesáreas superiores a las recomendadas por la OMS.

Al principio de la pandemia la tasa de cesárea en infectadas por SARS-CoV-2 fue superior a lo publicado en infecciones producidas por otros coronavirus<sup>98,99</sup> justificado por la gravedad clínica materna y generando una actitud yatrogénica global.

Se describieron proporciones de cesáreas de un 77.6% a un 91%<sup>98,99,214</sup> a pesar de que por entonces había trabajos que alertaban de un posible empeoramiento clínico materno en el postparto, con las complicaciones quirúrgicas

añadidas de una cesárea<sup>215</sup> e incluso desaconsejaban la realización de cesárea electiva por “causa COVID-19”<sup>117</sup>.

En el metaanálisis realizado por Naves et al.<sup>210</sup> con datos del inicio de la pandemia se describe un 57.3% de cesáreas programadas y un 3.4% de urgentes. Las pacientes presentaban más comorbilidades asociadas, mayor gravedad clínica, con un 4.6% de ingresos en UCI y una mortalidad materna de 1.0%.

Otro estudio<sup>190</sup> describe un 35.3% de cesáreas programadas, todas por “causa COVID” y un 5.9% de cesáreas urgentes. Los resultados no son comparativos ya que el estudio cubrió un corto periodo de tiempo, con una muestra muy pequeña (n=54).

Nosotros hemos observado una mayor proporción de cesáreas de forma global en las gestantes infectadas respecto de los controles (26.1% vs 20.4%, respectivamente). La diferencia fue estadísticamente significativa en las cesáreas programadas (10.0% en infectadas y 5.3% en los controles).

De nuestro análisis multivariante se deduce que la infección por SARS-CoV-2 incrementa de forma significativa el riesgo de finalización del embarazo mediante cesárea programada respecto a tener un parto espontáneo (ORa: 2.26) y el riesgo de finalización mediante cesárea urgente en la en la infección periparto (ORa: 1.36), mientras que la infección por SARS-CoV-2 de forma global no incrementó de forma significativa el riesgo de cesárea urgente.

En estudios europeos comparativos<sup>102,189</sup> de casos y controles se observan tasas globales de cesáreas en infectadas superiores a las de nuestro trabajo (con un 30.7% y un 32.9%).

En Estados Unidos Adhikari et al.<sup>197</sup> observan un 26% de cesáreas en las gestantes infectadas muy similar a nuestro trabajo.

The INTERCOVID<sup>150</sup> describe una tasa de cesáreas en las infectadas del 49.0% frente al 38.4% de los controles. Las gestantes de este estudio presentaban mayores complicaciones obstétricas con más ingresos en UCI (8.4%) y una elevada mortalidad materna (1.6%). The WAPM<sup>195</sup> describe una tasa global de cesáreas de un 54.2%, con embarazadas graves y un 11.1% de ingresos en UCI.

En resultados publicados de los registros sobre COVID-19 y embarazo de PAN-COVID y AAP-SONPM<sup>94</sup> se describen tasas globales en infectadas confirmadas del 47.9% y 38.3%, respectivamente.

En relación a la gravedad de la infección hemos observado una asociación estadísticamente significativa con la realización de cesáreas programadas, siendo 5 veces superior en las pacientes con mayor gravedad clínica (ORa: 5.04).

Algunos autores justifican la realización de cesárea en las pacientes más graves por la dificultad respiratoria materna y el sufrimiento fetal intraparto secundario a la insuficiencia placentaria desencadenada por el proceso inflamatorio<sup>102,150</sup>.

En el estudio GESNEO-COVID<sup>188</sup> el 36.2% de los partos finalizaron mediante cesárea, siendo la principal indicación por COVID severa. También observaron que las gestantes con neumonía presentaban un riesgo 5 veces mayor de terminar el parto por cesárea (OR: 5.0 [2.0-12.2]).

Marín et al.<sup>201</sup> en una muestra de gestantes graves (con un 7.1% de ingresos en UCI) describe un 47.6% de cesáreas.

En el trabajo de Cruz-Lemini et al.<sup>208</sup> las proporciones de cesáreas programadas y urgentes en las infectadas son de un 6.9% y un 20.7%, respectivamente, posiblemente debido a que en este estudio los casos eran asintomáticos.

A nivel internacional Vouga et al.<sup>196</sup> describen un 34.1% de cesáreas de forma global en las gestantes infectadas, de las que señala que un 14.1% fueron programadas y un 20% urgentes.

Rottenstreich et al.<sup>202</sup> observan un 25% de cesáreas globales, siendo programadas por motivos obstétricos un 17.3%, y urgentes un 7.7%, con un caso indicado por deterioro materno debido a la COVID-19. Los autores remarcan los buenos resultados maternos y neonatales en los partos vaginales de gestantes infectadas, a pesar de que la muestra es del inicio de la pandemia.

Nosotros hemos analizado la relación entre el riesgo de cesárea y el momento del diagnóstico de la infección.

Cuando el diagnóstico de la infección es periparto se incrementa de forma significativa el riesgo de cesárea programada (ORa: 1.87) y de cesárea urgente (ORa: 1.30), con independencia de la clínica.

Además en el caso de la cesárea programada este riesgo también se ve incrementado de forma significativa en el diagnóstico anteparto en más de 2.5 veces (ORa: 2.61).

Creemos que estos datos se explican por una mayor yatrogenia realizada en las gestantes que se infectaban.

## 6.6. RESULTADOS MATERNOS Y NEONATALES

El daño endotelial inducido por la infección por SARS-CoV-2 podía alterar los diferentes mecanismos de la coagulación y desencadenar un incremento de los eventos hemorrágicos o trombóticos en las gestantes infectadas.

### 6.6.1. Eventos hemorrágicos y la COVID-19

Una de las complicaciones de las infecciones producidas por otros coronavirus, especialmente el SARS-CoV, era su asociación a eventos hemorrágicos<sup>98</sup> (57.1%).

Nosotros no hemos observado evidencia significativa de asociación entre la infección y los eventos hemorrágicos, con unas proporciones muy similares a las que se muestran en otros estudios<sup>20,107</sup>.

En revisiones de metaanálisis y estudios publicados a nivel internacional se describen unas frecuencias similares a las observadas en nuestro trabajo entre un 4% y un 7% sin significación estadística<sup>98,150,197</sup>.

En nuestro estudio se observa una asociación estadísticamente significativa entre la gravedad de la infección y los eventos hemorrágicos (test  $\chi^2$ , p-valor 0.017), siendo más frecuente en las pacientes más graves.

Álvarez et al.<sup>209</sup> describe un 20% de eventos hemorrágicos en las infectadas ingresadas en UCI frente al 4.8% que no ingresaron (p-valor 0.002).

### 6.6.2. Eventos trombóticos y la COVID-19

Diversas revisiones describen que las pacientes con COVID-19 presentan un estado de hipercoagulabilidad con alto riesgo de complicaciones trombóticas<sup>216,217</sup>.

Nosotros hemos observado una fuerte asociación en la presencia de eventos trombóticos en las gestantes infectadas respecto a los controles (0.7% vs 0.1%), con un riesgo casi 5 veces superior (ORa: 4.76, IC95% [1.05, 21.52]).

Los datos se ajustan a lo observado en un estudio estadounidense realizado por Karola S. Jering et al.<sup>218</sup> con un 0.3% de eventos trombóticos en infectadas



vs un 0.1% en los controles, siendo la diferencia significativa y un riesgo 4.5 veces superior en infectadas.

Hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la gravedad de la infección y los eventos trombóticos, con una mayor frecuencia en las pacientes más graves (3.9%).

De nuestro análisis multivariante se deduce que la infección grave presenta un riesgo casi 27 veces superior de desarrollar un evento trombótico.

Esta asociación se describe en el estudio de Álvarez et al.<sup>209</sup> con un 20% de eventos trombóticos en las pacientes ingresadas en UCI, siendo la diferencia significativa con las infectadas que no ingresaron, y Marín et al.<sup>201</sup> describe un 33.3% de tromboembolismo masivo en las gestantes infectadas ingresadas en UCI.

En el análisis observacional realizado por Metz et al.<sup>108</sup> también muestra una fuerte asociación entre la gravedad de la COVID-19 en gestantes infectadas y la aparición de eventos trombóticos (en un 5.7% de las infectadas con neumonía).

Al estudiar el momento del diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 y los eventos trombóticos, hemos observado que el riesgo se incrementa significativamente cuando el diagnóstico se realiza periparto (ORa: 7.26).

Habitualmente en estas situaciones adoptamos una actitud más activa y frecuentemente finalizamos el embarazo.

### **6.6.3. Ingreso materno en UCI y la COVID-19**

Las revisiones iniciales sobre el SARS-CoV-2 alertaban sobre un elevado número de ingresos maternos en UCI con grandes variaciones entre las diferentes publicaciones situándose entre un 3% y un 8%. Estos datos se podrían explicar por la heterogeneidad de las diferentes muestras poblacionales estudiadas<sup>93,98,117,203,210,219</sup>.

Entre nuestras gestantes ingresaron un 2.2% de las infectadas y un 0.1% de los controles, siendo la diferencia significativa y un riesgo de ingreso en UCI casi 15 veces superior en las infectadas (ORa: 14.9, IC 95% [3.48, 63.8]).

En el estudio realizado por Marín et al.<sup>201</sup> describen un 7.1% de ingresos maternos en UCI, con una muestra de pacientes más graves que precisaron in-

greso hospitalario en el 42.8% de los casos. Villar et al.<sup>150</sup> también muestran altas tasas de ingreso en UCI en gestantes infectadas, con un 8.1% y un riesgo 5 veces superior que los controles (RR: 5.04).

Especialmente llamativo es el estudio de de Epelboin et al.<sup>189</sup> de casos y controles, con un 5.95% de ingresos maternos en UCI con un riesgo 50 veces superior de ingresar en UCI sólo por ser gestante infectada (ORa: 50.8, IC de 95% [11.2, 229.7]).

Con datos más próximos a los nuestros están los trabajos de Cruz et al.<sup>20</sup> con un 2.7% y de Álvarez et al.<sup>209</sup> con un 2.6% de ingresos maternos en UCI entre las gestantes infectadas, con una diferencia significativa.

Hemos observado una fuerte asociación entre la gravedad de la COVID-19 y el ingreso materno en UCI, con una mayor frecuencia entre las pacientes más graves, representado por un 9.6%.

Metz et al.<sup>108</sup> describen un 35.5% de ingresos en UCI en las pacientes más graves, con un RRa de 57.5.

De nuestro análisis multivariante se deduce de forma significativa que las pacientes graves tienen un riesgo de ingreso en UCI muy elevado (ORa: 62.5).

Al analizar el momento del diagnóstico de la infección observamos de forma significativa que, tanto en el diagnóstico anteparto como en el periparto, el riesgo de ingreso materno en UCI fue 15 veces superior, lo que se explicaría por el hecho de que mayoritariamente ingresaban en UCI las pacientes más graves.

#### **6.6.4. Peso neonatal y la COVID-19**

El peso de los recién nacidos de gestantes infectadas ha sido objeto de estudio debido a la asociación de complicaciones obstétricas descritas en estas pacientes, como puede ser el retraso del crecimiento intrauterino y la prematuridad.

Hemos observado que el peso medio al nacimiento de los hijos de infectadas fue inferior que los de los controles y de forma significativa, con un peso medio en infectadas de 3191 g y de 3248.7 g en los controles.

Estos resultados están en la misma tendencia que otros publicados a nivel nacional<sup>120,102</sup> con pesos medios de 3240±5g en infectadas.

The INTERCOVID<sup>150</sup> describe pesos medios al nacimiento más bajos en las infectadas, con 2960 g frente a 3070 g en los controles, inferiores a los de nuestro estudio, posiblemente debido a la elevada prematuridad que presentó su muestra.

Al estudiar la asociación de la gravedad con el peso neonatal al nacimiento no hemos observado diferencias estadísticamente significativas, siendo los pesos menores en las pacientes más graves.

Ya desde publicaciones iniciales, se describe que a mayor gravedad clínica materna los pesos de los recién nacidos fueron inferiores<sup>215</sup>. Ferrazzi et al.<sup>191</sup> comenta una diferencia en los pesos al nacimiento dependiendo de si la cesárea se realizaba por “indicación COVID” (2730 g) o si era por indicación obstétrica (3100 g).

En otros estudios en pacientes infectadas los pesos medios al nacimiento oscilaban entre los 2810 y 3280 g<sup>116,117,190,202</sup>.

Hemos observado más frecuencia de bajo peso neonatal de forma significativa entre los hijos de infectadas (10.5% vs 7.0% en los de los controles), siendo las pacientes más graves las que presentaron mayores tasas (14.8%).

En diferentes trabajos a nivel mundial se describen porcentajes de bajo peso neonatal elevados en las pacientes infectadas como los citados por McClymont et al.<sup>200</sup> con un 8.5%, the INTERCOVID<sup>150</sup> con un 20.5%, the WAPM<sup>195</sup> con un 20.7% y Parazzini et al.<sup>219</sup> con un 27%. Estos datos podrían explicarse por las elevadas tasas de prematuridad que se publicaron inicialmente y el intervencionismo realizado en las pacientes más graves.

En relación al momento del diagnóstico de la infección, de nuestro análisis multivariante se deduce que las pacientes diagnosticadas en el parto tuvieron de forma significativa un mayor riesgo de bajo peso neonatal (ORa: 1.80), posiblemente por una tendencia a la finalización del embarazo en recién diagnosticadas.

#### **6.6.5. Ingreso neonatal en UCIN y la COVID-19**

Nosotros hemos observado una mayor proporción de ingresos neonatales en UCIN en los hijos de infectadas, con una diferencia estadísticamente significativa (9.5% vs 2.6% en los hijos de los controles).

De nuestro análisis multivariante deducimos que la infección materna por SARS-CoV-2 incrementa de forma significativa el riesgo de ingreso neonatal en UCIN respecto de los hijos de los controles (ORa: 3.35), similar a lo descrito por Allotey et al.<sup>93</sup> (OR: 3.13, con IC 95% [2.05, 4.79]).

En revisiones de estudios nacionales se describen tasas de ingreso en UCIN que oscilan de un 6.2% al 21.4%<sup>20,102,201,208</sup>.

Tuvimos una asociación estadísticamente significativa entre el ingreso en UCIN y la gravedad clínica materna, siendo los hijos de las pacientes más graves lo que más ingresaron (17.8% respecto del 7.1% en asintomáticas y del 8.6% en síntomas leves).

De nuestro análisis multivariante podemos deducir que la infección por SARS-CoV-2 con cualquier sintomatología incrementa el riesgo de ingreso neonatal en UCIN de forma significativa, siendo casi 6 veces superior en las gestantes más graves (ORa: 5.73).

Hemos encontrado asociación significativa tanto en el diagnóstico anteparto como en el parto con el ingreso neonatal en UCIN, posiblemente debido a un exceso de cautela por parte de los Servicios de Neonatología.

## 6.7. COMPARATIVA ENTRE OLAS PANDÉMICAS

La gravedad de las infectadas entre las olas pandémicas ha sido diferente de forma significativa, siendo globalmente menos grave en la segunda ola. Esto se podría justificar porque la edad media de nuestras infectadas en la segunda ola fue significativamente menor que en la primera (30.9 años vs 32.7 años, respectivamente). Además, la implantación en un mayor número de hospitales del screening universal de diagnóstico permitió identificar a más pacientes asintomáticas y leves.

En el estudio de las comorbilidades y factores de riesgo hemos observado que había menor proporción de forma significativa de fumadoras entre las infectadas de en la segunda ola, sin embargo entre los controles la proporción de fumadoras es similar en ambas olas.

Hemos observado que en el grupo de los controles en la segunda ola hubo un aumento significativo de las nulíparas, posiblemente debido a que las gestantes de la segunda ola fueron más jóvenes.

No hemos observado diferencias significativas en el resto de comorbilidades entre ambas olas, probablemente porque el intervalo de tiempo que engloba nuestro estudio es muy corto para poder determinar el impacto de la infección por SARS-CoV-2 en patologías de evolución crónica.

Otros estudios analizan diferencias entre las comorbilidades de primera y segunda ola, aunque sólo en pacientes infectadas. Así, en el estudio de Singh et al.<sup>220</sup> realizado en la India no encontraron diferencias significativas en las proporciones de comorbilidades entre olas, el estudio de Kodde et al.<sup>192</sup> realizado en Alemania tampoco encontraron diferencias. Un estudio español realizado por Cuñarro-López et al.<sup>221</sup> describe más sobrepeso u obesidad de forma significativa en las gestantes de 1ª ola.

Comparando las variables obstétricas entre primera y segunda ola sólo hemos encontrado diferencias significativas para las variables de preeclampsia y prematuridad.

El diagnóstico de preeclampsia disminuyó de forma significativa en los controles en la segunda ola, resultados no comparables con los observados en el estudio de Singh et al.<sup>220</sup> ya que engloba en la misma variable la enfermedad hipertensiva del embarazo, ni con los de Cuñarro-López et al.<sup>221</sup> ya que sólo analizan morbilidades obstétricas en general.

Hemos observado que el riesgo de desarrollar preeclampsia con criterios de gravedad fue relativamente mayor en la primera ola (RR: 3.94, IC 95% [1.12, 13.87]).

Se precisa de una mayor evidencia científica para poder explicar este dato, ya que es conocido que su etiopatogenia es multifactorial.

Guroi-Urganci et al.<sup>193</sup> en el Reino Unido realizó un estudio poblacional comparando varios datos registrados en el periodo pre-pandémico con aquellos registrados en la pandemia de cara a tener una visión global de cómo pudo influir el SARS-CoV-2 sobre los resultados obstétricos atendiendo a datos demográficos y comorbilidades asociadas. No encontró diferencia en el diagnóstico de preeclampsia.

Hemos observado que la prematuridad descendió de forma significativa en las gestantes infectadas en la segunda ola.

El estudio de Cuñarro-López et al.<sup>221</sup> describe una mayor prematuridad en las infectadas en la primera ola pandémica debida a la necesidad de finalizar el embarazo por deterioro materno, secundario a un menor conocimiento de la enfermedad COVID-19.

Por el contrario, a nivel internacional, Singh et al.<sup>220</sup> en su estudio refiere mayor prematuridad en la segunda ola (p-valor 0.037). Hay que considerar que los periodos pandémicos de la India fueron diferentes a los España, su primera ola incluiría nuestras tres olas y presentaron casos de mayor gravedad clínica asociados a la variante delta del SARS-CoV-2.

La realización de cesáreas programadas disminuyó de forma significativa en la segunda ola pandémica, especialmente entre las infectadas, a expensas de un incremento de los partos eutócicos (p-valor 0.028).

Cuñarro-López et al.<sup>221</sup> describe que las gestantes infectadas en la segunda ola tuvieron de forma significativa menos cesáreas, con un descenso del 30.1% al 24.1%.

En el estudio de Singh et al.<sup>220</sup> se describe una diferencia significativa entre los tipos de parto entre ambas olas, con una menor proporción de partos vaginales y mayor de cesáreas en la segunda ola (p-valor 0.032), posiblemente debido a que las olas pandémicas en la India no son equiparables a las de España y pudo haber una influencia por variantes de coronavirus más virulentas.

De nuestro análisis multivariante se deduce que el riesgo de finalización mediante cesárea programada y de parto instrumental en las gestantes infectadas fue menor de forma significativa en la segunda ola, lo que se explicaría por una conducta más conservadora en estas pacientes al disponer de un mayor conocimiento de la enfermedad y más protocolos estandarizados.

En el estudio de Gurol-Urganci et al.<sup>193</sup> se describe un incremento significativo durante la pandemia en la proporción de cesáreas programadas (12.9% a un 13.9%) y urgentes (17% a un 18,4%) en relación al periodo prepandémico (OR: 1.13, IC 95% [1.11, 1.14] y OR: 1.07, IC 95% [1.06, 1.08]), sin encontrar diferencias en el parto instrumental.

Cuando analizamos los datos de cesáreas publicadas por el Instituto Nacional de Estadística (INE) vemos cómo desde el año 2017 ha habido una ten-

dencia al descenso en las tasas de cesáreas (26.46% en 2017, 26.23% en 2018, 24.99% en 2019 y 24.87% en 2020), que se ha ralentizado en el 2020 y se ha mantenido prácticamente igual en el 2021 (24.89%); es decir, no se ha aumentado el número de cesáreas globales durante la pandemia, pero sí se ha frenado el descenso que se venía observando en los últimos años.

Estos datos podrían indicar que se ha compensado la posible yatrogenia en pacientes infectadas con un menor intervencionismo en los controles.

En nuestro trabajo sólo hemos observado diferencias significativas en los resultados neonatales entre ambas olas en el peso medio neonatal de los hijos de las gestantes infectadas que fueron inferiores en la primera ola, posiblemente debido a la mayor frecuencia de prematuridad en estas pacientes durante la primera ola.

## 6.8. GRUPOS DE ROBSON

En nuestro estudio se ha realizado la estandarización de las gestantes en los diferentes Grupos de Robson, siguiendo las recomendaciones de la OMS.

### 6.8.1. Muestra global

Hemos obtenido que la mayor proporción de gestantes se distribuyen en el grupo 3 de Robson y la mayor proporción de cesáreas a excepción de los grupos que representan casi el 100% (5,6,7 y 9), corresponden al grupo 8 con un 61.3% de infectadas y un 50.0% de controles.

No hemos encontrado, hasta la fecha, ningún estudio en la literatura revisada que compare los Grupos de Robson de casos y controles durante la pandemia de la COVID-19.

De nuestro análisis multivariante se deduce que:

- La COVID-19 no tuvo influencia en la práctica de cesáreas en el grupo 2.
- En el grupo 4, la infección grave y el diagnóstico periparto aumentaron significativamente el riesgo de cesárea.

- En el grupo 10, la infección grave y el diagnóstico anteparto aumentaron significativamente el riesgo de cesárea.
- En ningún grupo la ola en la que se produjo la infección tuvo influencia en la realización de cesáreas.

### **6.8.2. Muestra de gestantes infectadas**

En nuestro estudio la mayor proporción de gestantes infectadas corresponden al Grupo de Robson 3, con 509 pacientes, y la mayor proporción de cesáreas, a excepción de los grupos que representan casi el 100%, es el grupo 8.

En Italia se ha realizado un estudio<sup>222</sup> sobre la tendencia de las tasas de cesárea durante la pandemia con infectadas entre marzo 2020 a noviembre 2021 con 457 pacientes. En sus datos correspondientes al primer periodo de marzo a diciembre 2020, muestran que la mayor proporción de gestantes pertenecen al grupo 5, siendo además el más representativo en cesáreas con un 97.3%.

Estos datos se podrían explicar ya que Italia es el país europeo con mayor tasa de cesáreas según datos publicados por la OMS, por lo que su distribución de cesáreas en infectadas no es comparable con la distribución de las cesáreas de nuestras infectadas.



## **VII. CONCLUSIONES**



## VII. CONCLUSIONES

**7.1.** La infección por SARS-CoV-2 con cualquier sintomatología aumenta el riesgo de parto inducido y en las clínicas leves o graves aumenta el riesgo de cesárea programada.

Los partos eutócicos en las infectadas aumentaron en la segunda ola respecto de la primera, a expensas de una disminución en los partos instrumentales y cesáreas programadas, lo que se traduce en un menor intervencionismo.

**7.2.** La edad materna avanzada (>40 años) y la etnia no blanca presentan mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2, en especial de forma más grave para las gestantes mayores de 31 años y las etnias latina y asiática.

Las enfermedades pulmonares crónicas incrementan el riesgo de enfermedad con clínica leve.

La infección por SARS-CoV-2 no tuvo influencia significativa en el resto de antecedentes considerados.

**7.3.** La infección por SARS-CoV-2 aumentó el riesgo de feto muerto antes parto, más en concreto en las gestantes asintomáticas o con clínica leve, mientras que en el retraso en el crecimiento fetal el riesgo se incrementó en las asintomáticas.

Sólo la infección periparto incrementa de forma significativa el riesgo de RPM. La infección por SARS-CoV-2 de forma global no tuvo influencia en el riesgo de RPM.

La infección por SARS-CoV-2 no tuvo ninguna influencia significativa en el desarrollo de preeclampsia, aunque en las pacientes que habían sido diagnosticadas de preeclampsia, la enfermedad severa incrementó el riesgo de presentar criterios de gravedad.

La asociación observada entre el SARS-CoV-2 y la prematuridad se ha visto influenciada no sólo por la gravedad clínica sino también por el momento en el que se hizo el diagnóstico de la infección; la iatrogenia pudo haber contribuido.

**7.4.** Las pacientes más graves presentaron más eventos trombóticos e ingresos en UCI.

Las gestantes infectadas asintomáticas tuvieron más hijos con bajo peso, mientras que los ingresos en UCIN fueron mayores en infectadas con independencia de la clínica materna.

**7.5.** La estandarización de las cesáreas en los Grupos de Robson durante las dos primeras olas pandémicas ha permitido establecer el grupo de gestantes más vulnerables. En concreto, el riesgo de cesárea se incrementó en las gestantes infectadas de forma grave en los grupos 4 y 10, para el diagnóstico periparto y anteparto, respectivamente.

## **VIII. LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**

---



## VIII. LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### 8.1. LIMITACIONES

Recogida de datos realizada en situación de emergencia sanitaria, que ha derivado a pérdida de información en algunos casos y controles.

Sobreestimación de pacientes con sintomatología, debido a que la incorporación del screening universal en el momento del ingreso hospitalario no se hizo de forma homogénea en las diferentes Comunidades Autónomas.

Diversidad de protocolos clínicos debido al elevado número de centros participantes en la recogida de datos.

No se ha realizado un control serológico a las gestantes de la muestra.

No especificación en el momento diagnóstico de diversas patologías, como preeclampsia, anomalías congénitas o retraso del crecimiento intrauterino, que han dificultado determinar con exactitud la posible relación con la infección por SARS-CoV-2.

No se han podido cotejar los casos con sus controles.

### 8.2. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

La participación de un gran número de centros hospitalarios españoles ha permitido obtener una base de datos con un elevado número de casos y controles, que pueden dar lugar a futuras investigaciones.

Los datos recogidos han permitido la elaboración de varias Tesis Doctorales y múltiples estudios sobre la COVID-19, lo que ha contribuido a un mejor conocimiento de esta enfermedad y a una difusión a nivel internacional.

Este estudio demuestra la necesidad de aplicar de forma precoz un test de screening universal para diagnosticar un mayor número de pacientes asintomáticas o con síntomas leves.

La mayoría de la gestantes infectadas son asintomáticas, presentan buena evolución de la enfermedad y la tasa de letalidad es baja, disminuyendo así la alarma social inicial.

Es necesario realizar un control adecuado del embarazo en las pacientes infectadas.

Esta Tesis permite indicar que la intervención sobre las pacientes infectadas y sus hijos debe seguir criterios clínicos.



## **IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---



## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valdés-Bango M, Meler E, Cobo, S. Hernández T, Caballero A, García F et al. A clinical management protocol for COVID-19 infection in pregnant. *Clin Invest Obstet.* 2020 Jul-Sept; 47(3):118- 27.  
<https://doi.org/10.1016/j.gine.2020.06.014>
2. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Updated 2023 Jan 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.  
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
3. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Macfarlane K, Cragan JD, Williams J, Henderson Z; Pandemic Influenza and Pregnancy Working Group. Pandemic influenza and pregnant women: summary of a meeting of experts. *Am J Public Health.* 2009 Oct;99 Suppl 2(Suppl 2): S248-54.  
<https://doi.org/10.2105/ajph.2008.152900>
4. Technical Advisory Group on SARS-CoV-2 Virus Evolution. Working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants. Technical document [Internet]. Ginebra: OMS; 2021. [Last Updated 2023 Mar 15 [accessed on 2023 Mar 22].  
Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/updated-working-definitions-and-primary-actions-for-sars-cov-2-variants>
5. Pérez PC, Fernández LM, García-Cosío MD, Delgado JF. Sistema renina-angiotensina-aldosterona y COVID19. Implicaciones clínicas. *Rev Esp de Cardiol* [Internet]. 2020 Dec 1 [accessed on 2022 Jan 16];20(SE):27–32.

Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1131358720300327?via%3Dihub>

6. PASTRIAN-SOTO, G. Bases genéticas y moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de patogénesis y de respuesta inmune. *Int. J. Odontostomat.* 2020 Sep;14(3):331-7.  
<http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300331>
7. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol.* 2020 Jul;108(1):17-41. Cited in: PubMed; PMID 32534467.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32534467/>
8. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggem MC, O'Mahony L, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020 Jul;75(7):1564-81. <https://doi.org/10.1111/all.14364>
9. Narang K, Enninga EAL, Gunaratne MDSK, Ibirogba ER, Trad ATA, Elrefaei A, et al. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 During Pregnancy: A Multidisciplinary Review. Vol. 95, *Mayo Clinic Proceedings.* Elsevier Ltd; 2020. p. 1750–65.  
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.011>
10. Enrique Iáñez: Iáñez E. Curso de inmunología General 16. El sistema del complemento [Internet]. Departamento de Microbiología. Granada (ES): Universidad de Granada. 1999.  
Disponibile en: [https://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap\\_16.htm](https://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap_16.htm).
11. Jordan SC. Innate and adaptative responses to SARS-CoV2 in humans: relevance to acquired immunity and vaccina responses. *Clin Exp*

- Inmunol. 2021 March 04;204(3):310-20.  
<https://doi.org/10.1111/cei.13582>
12. Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, Khizroeva JKH, Tretyakova MV, Tsibizova VI, et al. Thrombotic microangiopathy, DIC-syndrome and COVID-19: link with pregnancy prothrombotic state. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jul;35(13):2536-44.  
<https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1786811>
13. Richani K, Soto E, Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Nien JK, et al. Normal pregnancy is characterized by systemic activation of the complement system. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005 Apr;17(4):239-45.  
<https://doi.org/10.1080/14767050500072722>
14. Bell E. Reproductive Immunology: A bad combination. [Internet]. December 2004 [accessed on February 5, 2022]. *Nat Rev Immunol*;4(12):927.  
Available at: <http://nature.com/articles/nri1514>.
15. Davison JM, Homuth V, Jeyabalan A, Conrad KP, Karumanchi SA, Quaggin S et al. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Sep;15(9):2440-8.  
Available from: <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000135975.90889.60>
16. Vargas Wile MF. Factores angiogénicos y antiangiogénicos en la preeclampsia. *PortalesMedicos* [Internet]. Primera quincena de Julio de 2020. [acceso el 3 de marzo de 2022]. Vol. XV; no 13; 630.  
Disponible en: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/factores-angiogeni-cos-y-antiangiogenicos-en-la-preeclampsia/>.
17. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may

- contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003 Mar;111(5):649-58.  
<https://doi.org/10.1172/jci17189>
18. Burwick RM, Feinberg BB. Complement activation and regulation in preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S): S1059-70.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.038>
  19. Gurol-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, Draycott T, Dunn G, Fremeaux A, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Nov; 225(5): 522.e1-522.e11.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.05.016>
  20. Cruz Melguizo S, de la Cruz Conty ML, Carmona Payán P, Abascal-Saiz A, Pintado-Recarte P, González Rodríguez L; Alf-One-Study. The Spanish Obstetric Emergency Group S O E G. Pregnancy Outcomes and SARS- CoV-2 Infection: The Spanish Obstetric Emergency Group Study. *Viruses.* 2021 May 7;13(5):853.  
<https://doi.org/10.3390/v13050853>
  21. Rosenbloom JI, Raghuraman N, Carter EB, Kelly JC. Coronavirus disease 2019 infection and hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gy- necol.* 2021 Jun;224(6):623-24.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.001>
  22. Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Jan;226(1):68-89.e3.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.07.009>

23. Antista MS. (2019). Marcadores angiogénicos de preeclampsia relación sFlt-1/PIGF. [Archivo PDF]. <http://www.revistabioanalisis.com/images/flippingbook/Rev%2096n/nota%204.pdf>
24. Informes COVID-19. Instituto de Salud Carlos III [Internet]. Madrid; 17 de febrero de 2023 [Archivo PDF]. Situación de COVID-19 en España. Informe nº 168.  
Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202023/Informe%20n%C2%BA%20168%20Situaci%C3%B3n%20actual%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2017%20de%20febrero%20de%202023.pdf>
25. Sierra Moros MJ, Martínez Sánchez EV, Monge Corella S, García San Miguel L, Suárez Rodríguez B, Simón Soria F. Lecciones de la vigilancia de la COVID-19. Necesidad urgente de una nueva vigilancia en salud pública. Informe SESPAS 2022 [Lessons learnt from COVID-19 surveillance. Urgent need for a new public health surveillance. SESPAS Report 2022]. Gac Sanit. 2022;36 Suppl 1:S68-S75. Spanish.  
<https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2022.03.001>
26. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M; Alf-One-Study. ENE-COVID Study Group. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. Lancet. 2020 Aug 22;396(10250):535-44.  
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31483-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31483-5)
27. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España [Internet]. Madrid: 28 de abril de 2020 [Archivo PDF]. Plan para la Transición hacia una nueva normalidad.  
Disponible en: <https://www.lamoncloa.gob.es/consejodeministros/resumenes/Documents/2020/PlanTransicionNuevaNormalidad.pdf>

28. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jun 19;69(24):759-65.  
Available from: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2>
29. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020 May 5;172(9):577-82. <https://doi.org/10.7326/m20-0504>
30. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung SM, et al. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J Clin Med.* 2020 Feb 17;9(2):538. <https://doi.org/10.3390/jcm9020538>
31. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054-62. Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038.  
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3)
32. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506. Erratum in: *Lancet.* 2020 Jan 30.  
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
33. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720.  
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>



34. UpToDate. Berghella V, Hughes BL. COVID-19: Overview of pregnancy issues. [Internet]. May 03, 2022 [accessed on May 05, 2022]. UpToDate Waltham, Massachusetts. <https://uptodate.com/>
35. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. United Kingdom: 2020, April 22 [accessed on Aug 28, 2022]. Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>
36. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2021 May;174(5):655-62. <https://doi.org/10.7326/m20-6976>
37. UpToDate. McIntosh K. COVID-19: Clinical features. [Internet]. Mar 27, 2023 [accessed on Mar 30, 2023]. UpToDate Waltham, Massachusetts. <https://uptodate.com/>
38. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. United States; Sept 9,2022 [accessed on November 22, 2022]. What is COVID-19 Reinfection? Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/reinfection.html>
39. Hall VJ, Foulkes S, Charlett A, Atti A, Monk EJM, Simmons R; Alf-One-Study. SIREN Study Group. SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN). *Lancet*. 2021 Apr 17;397(10283):1459-1469. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00675-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00675-9)
40. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Mølbak K, Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4

- million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet*. 2021 Mar 27;397(10280):1204-12.  
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00575-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00575-4)
41. Sheehan MM, Reddy AJ, Rothberg MB. Reinfection Rates Among Patients Who Previously Tested Positive for Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021 Nov 16;73(10):1882-1886.: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab234>
  42. Helfand M, Fiordalisi C, Wiedrick J, Ramsey KL, Armstrong C, Gean E, et al. Risk for Reinfection After SARS-CoV-2: A Living, Rapid Review for American College of Physicians Practice Points on the Role of the Antibody Response in Conferring Immunity Following SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med*. 2022 Apr;175(4):547-55.  
<https://doi.org/10.7326/m21-4245>
  43. Ridgway JP, Tideman S, Wright B, Robicsek A. Rates of COVID-19 Among Unvaccinated Adults With Prior COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2022 Apr 1;5(4): e227650.  
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.7650>
  44. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Ayoub HH, Tang P, Hasan MR, Yassine HM, et al. Effects of Previous Infection and Vaccination on Symptomatic Omicron Infections. *N Engl J Med*. 2022 Jul 7;387(1):21-34.  
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2203965>
  45. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Bertollini R; National Study Group for COVID-19 Epidemiology. Severity of SARS-CoV-2 Reinfections as Compared with Primary Infections. *N Engl J Med*. 2021 Dec 23;385(26):2487-89. <https://doi.org/10.1056/nejmc2108120>
  46. Lawandi A, Warner S, Sun J, Demirkale CY, Danner RL, Klompas M, et al. Suspected Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-

- COV-2) Reinfections: Incidence, Predictors, and Healthcare Use Among Patients at 238 US Healthcare Facilities, 1 June 2020 to 28 February 2021. *Clin Infect Dis*. 2022 Apr 28;74(8):1489-92.  
<https://doi.org/10.1093/cid/ciab671>
47. Mulder M, van der Vegt DSJM, Oude Munnink BB, GeurtsvanKessel CH, van de Bovenkamp J, Sikkema RS, et al. Reinfection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in an Immunocompromised Patient: A Case Report. *Clin Infect Dis*. 2021 Nov 2;73(9): e2841-42.  
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1538>
48. BNO News [Internet]. 2021, March 31. COVID-19 reinfection tracker.  
<https://bnonews.com/index.php/2020/08/covid-19-reinfection-tracker>.
49. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT- PCR. *Euro Surveill*. 2020 Jan;25(3):2000045.  
<https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2020.25.3.2000045>
50. Cuñarro-López Y, Cano-Valderrama Ó, Pintado-Recarte P, Cueto-Hernández I, González-Garzón B, García-Tizón S, et al. Maternal and Perinatal Outcomes in Patients with Suspected COVID-19 and Their Relationship with a Negative RT-PCR Result. *J Clin Med*. 2020 Nov 4;9(11):3552.  
<https://doi.org/10.3390/jcm9113552>
51. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España [Archivo PDF]. Madrid: 30 de julio de 2021. Documento técnico. Toma y transporte de muestras para el diagnóstico de SARS-CoV-2.  
Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19\\_Toma\\_y\\_transporte\\_muestras.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Toma_y_transporte_muestras.pdf)

52. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA*. 2020 Apr 21;323(15):1502-03. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2783>
53. Cochrane Iberoamericana. Universidad de Antioquia. Facultad de Medicina. [Archivo PDF]. (22 de abril de 2020). Factores clínicos pronósticos de enfermedad grave y mortalidad en pacientes con COVID-19. Unidad de Evidencia y Deliberación para la toma de Decisiones-UNED. [https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/COVID-19/udea-uned\\_sintesisrapida\\_covid-19\\_pronostico\\_22abril2020.pdf](https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/COVID-19/udea-uned_sintesisrapida_covid-19_pronostico_22abril2020.pdf).
54. Parra Gordo ML, Weiland GB, García MG, Choperena GA. Radiologic aspects of COVID-19 pneumonia: outcomes and thoracic complications. *Radiologia (Engl Ed)*. 2021 Jan-Feb;63(1):74-88. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2020.11.002>
55. González-de la Torre H, Rodríguez-Rodríguez R, Martín-Martínez A. Recomendaciones y manejo práctico de la gestante con COVID-19: scoping review [Recommendations and practical management of pregnant women with COVID-19: A scoping review]. *Enferm Clin (Engl Ed)*. 2021 Feb;31: S100-6. Spanish. <https://doi.org/10.1016%2Fj.enfcli.2020.05.009>
56. Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, Yu ACS, Yim AKY, Chan AKC, et al. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021 Jul;19(7):877-88. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1863146>
57. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A; Alf- One-Study. PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2022 Jun 9;386(23):2188-2200. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2116620>

58. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2020; 395(10236):1569-78.  
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31022-9)
59. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. United States: August 12, 2022 [accessed on September 22, 2022]. What to Do If You Were Exposed to COVID-19? Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/if-you-were-exposed.html>
60. Massetti GM, Jackson BR, Brooks JT, Perrine CG, Reott E, Hall AJ, et al. Summary of Guidance for Minimizing the Impact of COVID-19 on Individual Persons, Communities, and Health Care Systems - United States, August 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Aug 19;71(33):1057-64. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7133e1>
61. The U.S. Food and Drug Administration. Regeneron EUA HCP Fact Sheet 01242022. [Internet]. United States: 2022 January 24 [accessed on 2022 March 30]. Fact Sheet for health care providers: emergency authorization (EUA) of REGEN-COV®. Available from: <https://fda.gov/media/145611/download>
62. Herman GA, O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, Isa F, Hou P, et al. Efficacy and safety of a single dose of casirivimab and imdevimab for the prevention of COVID-19 over an 8-month period: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2022 Oct;22(10):1444-54. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(22\)00416-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00416-9)
63. The U.S. Food and Drug Administration. Fact Sheet for Healthcare Providers [Internet]. United States: 2021 December [accessed on 2022 February 25]. Emergency use authorization for EVUSHELD™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab). Available from: <https://www.fda.gov/media/154701/download>

64. Shouman W. Use of Ivermectin as a Prophylactic Option in Asymptomatic Family Close Contacts with Patients of COVID-19 [Internet]. 2020 May 31 [accessed on 2020 Dec 17]. No abstract available. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) registration number: NCT04422561. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04422561#moreinfo>
65. Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, Uspal JE, Hyman MC, Frank I, et al. Prevention and Treatment of COVID-19 With Hydroxychloroquine (PATCH) Investigators. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021 Feb 1;181(2):195-202. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6319>
66. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for COVID-19. *N Engl J Med.* 2020 Aug 6;383(6):517-25. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2016638>
67. Ajasingham R, Bangdiwala AS, Nicol MR, Skipper CP, Pastick KA, Axelrod ML; Alf-One-Study. COVID PREP team. Hydroxychloroquine as Pre-exposure Prophylaxis for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Workers: A Randomized Trial. *Clin Infect Dis.* 2021 Jun 1;72(11): e835-43. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1571>
68. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebé C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults With Mild Coronavirus Disease 2019: A Randomized, Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2021 Dec 6;73(11): e4073-81. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1009>
69. Barnabas RV, Brown ER, Bershteyn A, Stankiewicz Karita HC, Johnston C, Thorpe LE; Alf-One-Study. Hydroxychloroquine COVID-19 PEP Study Team. Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis to Prevent Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A

- Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2021 Mar;174(3):344-52.  
<https://doi.org/10.7326/m20-6519>
70. Bartoszko JJ, Siemieniuk RAC, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, Martinez JPD, et al. Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2021 Apr 26;373:n949.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.n949>
71. Organización Mundial de la Salud [Internet]. 12 de agosto de 2020 [acceso 24 de enero 2021]. Atención en el domicilio a casos sospechosos o confirmados de COVID-19 y manejo de sus contactos: orientaciones provisionales. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333967>.
72. Dong J, Zost SJ, Greaney AJ, Starr TN, Dingens AS, Chen EC, et al. Genetic and structural basis for SARS-CoV-2 variant neutralization by a two-antibody cocktail. *Nat Microbiol.* 2021 Oct;6(10):1233-44.  
<https://doi.org/10.1038/s41564-021-00972-2>
73. Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, Brookes J, Batten TN, Mankowski M; Alf-One-Study. Inhaled Interferon Beta COVID-19 Study Group. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Feb;9(2):196-206. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30511-7](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30511-7)
74. Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR, Deutschman CS, Evans LE, Ferrer R, et al. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. *Crit Care Med.* 2021 Apr 1;49(4):598-622. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004895>
75. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Salehi M, Abbasian L, et al. A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and

- Safety of Interferon  $\beta$ -1a in Treatment of Severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Aug 20;64(9):e01061-20.  
<https://doi.org/10.1128/aac.01061-20>
76. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020 Jul;2(7):e393-e400.  
[https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30164-8)
77. Lan SH, Lai CC, Huang HT, Chang SP, Lu LC, Hsueh PR. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Sep;56(3):106103.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106103>
78. Michot JM, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommeret F, Griscelli F, et al. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol.* 2020 Jul;31(7):961-64.  
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.300>
79. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):e30-1.  
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30304-4)
80. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, Richardson P. Covid-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr;20(4):400-2.  
[https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30132-8)
81. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V; Alf-One-Study; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384(9):795-807. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2031994>



- 
82. Zhang R, Mylonakis E. In inpatients with COVID-19, none of remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir, or interferon  $\beta$ -1a differed from standard care for in-hospital mortality. *Ann Intern Med*. 2021 Feb;174(2):JC17. <https://doi.org/10.7326/acpj202102160-017>
83. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G; Alf-One-Study. GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):305-15. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2116846>
84. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR; Alf-One-Study. RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):2030-40. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2022926>
85. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R; Alf-One-Study. GS-US-540-5773 Investigators. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1827-37. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2015301>
86. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C; Alf-One-Study. PlasmAr Study Group. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):619-29. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2031304>
87. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Aug 4;324(5):460-70. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044>

88. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature*. 2021 May;593(7857):130-5. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03398-2>
89. Westendorf K, Žentelis S, Wang L, Foster D, Vaillancourt P, Wiggin M, et al. LY-CoV1404 (bebtelovimab) potently neutralizes SARS-CoV-2 variants. *Cell Rep*. 2022 May 17;39(7):110812. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110812>
90. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT; Alf-One-Study. CDC COVID-19 Response Pregnancy and Infant Linked Outcomes Team. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Nov 6;69(44):1641-47. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e3>
91. Qeadan F, Mensah NA, Tingey B, Stanford JB. The risk of clinical complications and death among pregnant women with COVID-19 in the Cerner COVID-19 cohort: a retrospective analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Apr 16;21(1):305. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03772-y>
92. Lokken EM, Huebner EM, Taylor GG, Hendrickson S, Vanderhoeven J, Kachikis A; Alf-One-Study. Washington State COVID-19 in Pregnancy Collaborative. Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Jul;225(1):77.e1-77.e14. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.12.1221>
93. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T; Alf-One-Study. for PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of

- coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020 Sep 1;370:m3320.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>
94. Mullins E, Hudak ML, Banerjee J, Getzlaff T, Townson J, Barnette K; Alf-One- Study. PAN-COVID investigators and the National Perinatal COVID-19 Registry Study Group. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: coreporting of common outcomes from PAN-COVID and AAP-SONPM registries. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Apr;57(4):573-81. <https://doi.org/10.1002/uog.23619>
95. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C; Alf-One-Study. UK Obstetric Surveillance System SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy Collaborative Group. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ*. 2020 Jun 8;369:m2107. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2107>
96. la Cour Freiesleben N, Egerup P, Hviid KVR, Severinsen ER, Kolte AM, Westergaard D, et al. SARS-CoV-2 in first trimester pregnancy: a cohort study. *Hum Reprod*. 2021 Jan 1;36(1):40-7.  
<https://doi.org/10.1093/humrep/deaa311>
97. González Rodríguez L, Oreja Cuesta AB, Pardo Pumar MI, Ferriols-Pérez E, Pedró Carulla R, Bernardo Vega R; Alf-One-Study. Spanish Obstetric Emergency Group. SARS-CoV-2 infection in early first-trimester miscarriages: a prospective observational study. *Reprod Biomed Online*. 2022 Jan;44(1):127-130. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.09.010>
98. Rodríguez-Blanco N, Vegara-López I, Aleo-Giner L, Tuells J. Revisión exploratoria sobre series de casos de coronavirus (SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2) y sus resultados obstétricos y neonatales [Scoping review of coronavirus case series (SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-

- CoV-2) and their obstetric and neonatal results]. *Rev Esp Quimioter.* 2020 Oct;33(5):313-26. Spanish. <https://doi.org/10.37201/req/064.2020>
99. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020 May;2(2):100107. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>
100. Jacoby VL, Murtha A, Afshar Y, Gaw SL, Asiodu I, Tolosa J, et al. Risk of pregnancy loss before 20 weeks' gestation in study participants with COVID-19. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Oct;225(4):456-57. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.080>
101. Cosma S, Carosso AR, Cusato J, Borella F, Carosso M, Bovetti M, et al. Coronavirus disease 2019 and first-trimester spontaneous abortion: a case-control study of 225 pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Apr;224(4):391.e1-391.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.005>
102. Crovetto F, Crispi F, Llorba E, Pascal R, Larroya M, Trilla C; Alf-One-Study. KidsCorona Pregnancy COVID-19 Group. Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection on Pregnancy Outcomes: A Population-based Study. *Clin Infect Dis.* 2021 Nov 16;73(10):1768-75. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab104>
103. Eltemamy E, Salama S, Salem SM, Abdel-Rasheed M, Salama E, Elsirgany S, et al. Assessment of fetal growth and anomalies in the era of COVID-19 pandemic: an Egyptian pilot study. *Middle East Fertil Soc J.* 2021;26(1):32. <https://doi.org/10.1186/s43043-021-00075-2>
104. Rizzo G, Mappa I, Maqina P, Bitsadze V, Khizroeva J, Makatsarya A, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection during the second half of pregnancy on fetal growth and hemodynamics: A prospective study. *Acta Obstet*

- Gynecol Scand. 2021 Jun;100(6):1034-39.  
<https://doi.org/10.1111/aogs.14130>
105. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. CMAJ. 2021 Apr 19;193(16):E540-8. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202604>
106. Srivastava K. Covid-19: Why has India had a spike in stillbirths? BMJ. 2021 Sep 3;374:n2133. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2133>
107. Martínez-Pérez O, Prats Rodríguez P, Muner Hernández M, Encinas Pardilla MB, Pérez Pérez N, Vila Hernández MR; Alf-One-Study. Spanish Obstetric Emergency Group. The association between SARS-CoV-2 infection and preterm delivery: a prospective study with a multivariable analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2021 Apr 1;21(1):273.  
<https://doi.org/10.1186/s12884-021-03742-4>
108. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval G, Saade GR, Grobman WA; Alf-One-Study. For the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Obstet Gynecol. 2021 Apr 1;137(4):571-80.  
<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000004339>
109. Lokken EM, Walker CL, Delaney S, Kachikis A, Kretzer NM, Erickson A, et al. Clinical characteristics of 46 pregnant women with a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. Am J Obstet Gynecol. 2020 Dec;223(6):911.e1-911.e14  
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.031>
110. Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, Khoury R, Bernstein PS, Avila K, et al. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019

- in hospitalized pregnancies: a United States cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020 Aug;2(3):100134.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100134>
111. Smith LH, Dollinger CY, VanderWeele TJ, Wyszynski DF, Hernández-Díaz S. Timing and severity of COVID-19 during pregnancy and risk of preterm birth in the International Registry of Coronavirus Exposure in Pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Oct 18;22(1):775.  
<https://doi.org/10.1186/s12884-022-05101-3>
112. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-69.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
113. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020 Mar 7;395(10226):809-15.  
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30360-3)
114. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020 Feb;9(1):51-60.  
<https://doi.org/10.21037/tp.2020.02.06>
115. Li Y, Zhao R, Zheng S, Chen X, Wang J, Sheng X, et al. Lack of Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, China. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jun;26(6):1335-36.  
<https://doi.org/10.3201/eid2606.200287>
116. Cuñarro-López Y, Pintado-Recarte P, Cueto-Hernández I, Hernández-Martín C, Payá-Martínez MP, Muñoz-Chápuli MDM, et al. The Profile of

- the Obstetric Patients with SARS-CoV-2 Infection According to Country of Origin of the Publication: A Systematic Review of the Literature. *J Clin Med*. 2021 Jan 19;10(2):360. <https://doi.org/10.3390/jcm10020360>
117. Di Toro F, Gjoka M, Di Lorenzo G, De Santo D, De Seta F, Maso G, et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jan;27(1):36-46. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.007>
118. Allotey J, Chatterjee S, Kew T, Gaetano A, Stallings E, Fernández-García S; Alf-One-Study. PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium. SARS-CoV-2 positivity in offspring and timing of mother-to-child transmission: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022 Mar 16;376:e067696. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067696>
119. Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, Malinowski AK, Vlachodimitropoulou E, Parks WT, et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 2020 Jun 15;192(24):E647-50. <https://doi.org/10.1503/cmaj.200821>
120. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2020 Jul 14;11(1):3572. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>
121. Von Kohorn I, Stein SR, Shikani BT, Ramos-Benitez MJ, Vannella KM, Hewitt SM, et al. In Utero Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 Dec 31;9(6):769-771. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa127>
122. Hecht JL, Quade B, Deshpande V, Mino-Kenudson M, Ting DT, Desai N, et al. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-

- 19-positive mothers. *Mod Pathol.* 2020 Nov;33(11):2092-2103.  
<https://doi.org/10.1038/s41379-020-0639-4>
123. Pique-Regi R, Romero R, Tarca AL, Luca F, Xu Y, Alazizi A, et al. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? *Elife.* 2020 Jul 14;9:e58716. <https://doi.org/10.7554/elife.58716>
124. Yap M, Debenham L, Kew T, Chatterjee SR, Allotey J, Stallings E; Alf-One-Study-Group. PregCOV-19 Consortium. Clinical manifestations, prevalence, risk factors, outcomes, transmission, diagnosis and treatment of COVID-19 in pregnancy and postpartum: a living systematic review protocol. *BMJ Open.* 2020 Dec 2;10(12):e041868.  
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041868>
125. Mejía Jiménez I, Salvador López R, García Rosas E, Rodríguez de la Torre I, Montes García J, de la Cruz Conty ML; Alf-One-Study. Spanish Obstetric Emergency Group. Umbilical cord clamping and skin-to-skin contact in deliveries from women positive for SARS-CoV-2: a prospective observational study. *BJOG.* 2021 Apr;128(5):908-15.  
<https://doi.org/10.1111/1471-0528.16597>
126. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Mar 6;17(5):1729. <https://doi.org/10.3390/ijerph17051729>
127. Berthelot N, Lemieux R, Garon-Bissonnette J, Drouin-Maziade C, Martel É, Maziade M. Uptrend in distress and psychiatric symptomatology in pregnant women during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Jul;99(7):848-55.  
<https://doi.org/10.1111/aogs.13925>



128. Wu Y, Zhang C, Liu H, Duan C, Li C, Fan J, et al. Perinatal depressive and anxiety symptoms of pregnant women during the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Aug;223(2):240.e1-240.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.009>
129. Saccone G, Florio A, Aiello F, Venturella R, De Angelis MC, Locci M, et al. Psychological impact of coronavirus disease 2019 in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Aug;223(2):293-5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.003>
130. Hessami K, Romanelli C, Chiurazzi M, Cozzolino M. COVID-19 pandemic and maternal mental health: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Oct;35(20):4014-21. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1843155>
131. Eskenazi B, Rauch S, Iurlaro E, Gunier RB, Rego A, Gravett MG; Alf-One-Study. The INTERCOVID study. Diabetes mellitus, maternal adiposity, and insulin-dependent gestational diabetes are associated with COVID-19 in pregnancy: the INTERCOVID study. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Jul;227(1):74.e1-74.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.12.032>
132. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. United States: Oct 20, 2022 [accessed on Nov 2, 2022]. COVID-19 Vaccines While Pregnant or Breastfeeding. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>
133. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D;Alf-One-Study. PALM Consortium Study Team. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med*. 2019 Dec 12;381(24):2293-2303. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1910993>

134. Costanzo G, Firinu D, Losa F, Deidda M, Barca MP, Del Giacco S. Baricitinib exposure during pregnancy in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Feb 3;12:1759720X19899296. <https://doi.org/10.1177/1759720x19899296>
135. Jorgensen SCJ, Lapinsky SE. Tocilizumab for coronavirus disease 2019 in pregnancy and lactation: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Jan;28(1):51-7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.08.016>
136. Appropriate technology for birth. *Lancet*. 1985 Aug 24;2(8452):436-7.
137. Poon LC, Yang H, Kapur A, Melamed N, Dao B, Divakar H, et al. Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Jun;149(3):273-286.
138. McFee DRB. COVID-19 medical management including World Health Organization (WHO) suggested management strategies. *Dis Mon*. 2020 Sep;66(9):101068. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.101068>
139. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). (February 18, 2020). Interim Considerations for Infection Prevention and Control of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Inpatient Obstetric Healthcare Settings. [Archivo PDF]. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/85196>
140. Elwood C, Raeside A, Watson H, Boucoiran I, Money D, Yudin M, et al. The Infectious Disease Committee of the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. (March 13, 2020). Committee Opinion No 400: COVID-19 and pregnancy. [Archivo PDF]. <https://sogc.org/common/Uploaded%20files/Latest%20News/Committee%20Opinion%20No.%20400%20COVID-19%20and%20Pregnancy.pdf>

141. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (December 15, 2022). Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy. [Archivo PDF]. <https://www.rcog.org.uk/media/ftzilsfj/2022-12-15-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v16.pdf>
142. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. COVID-19 INFORMACIÓN. Actualización de documento técnico. Manejo de la mujer embarazada y el recién nacido con COVID-19. [Internet]. Madrid: 17 de junio de 2020 [acceso 28 de mayo de 2021]. Disponible en: [https://sego.es/info\\_covid-19](https://sego.es/info_covid-19)
143. UpToDate. Hughes BL, Berghella V. COVID-19: Antepartum care of pregnant patients with symptomatic infection[Internet]. Oct 18, 2022 [accessed on Jan 18, 2023]. UpToDate Waltham, Massachusetts. <https://uptodate.com/>
144. Landau R, Bernstein K, Ring LE. Anesthesia Considerations for Pregnant People With COVID-19 Infection. Clin Obstet Gynecol. 2022 Mar 1;65(1):179-88. <https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000669>
145. UpToDate. Berghella V, Cahill, AG. Optimal cesarean birth rate. [Internet]. Aug 15, 2022 [accessed on 23 Mar, 2023]. UpToDate Waltham, Massachusetts. <https://uptodate.com/>
146. ACOG Committee Opinion No. 761: Cesarean Delivery on Maternal Request. Obstet Gynecol. 2019 Jan;133(1):e73-7. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003006>
147. UpToDate. Berghella V. Cesarean birth: Postoperative care, complications, and long-term sequelae. Apr 05, 2023 [accessed on Apr 22, 2023]. UpToDate Waltham, Massachusetts. <https://uptodate.com/>

148. Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. *BMJ*. 2008 Jan 12;336(7635):85-7. <https://doi.org/10.1136/bmj.39405.539282.be>
149. Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB. Elective caesarean section and respiratory morbidity in the term and near-term neonate. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(4):389-94. <https://doi.org/10.1080/00016340601159256>
150. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A; Alf-One-Study. The INTERCOVID Multinational Cohort Study. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr*. 2021 Aug 1;175(8):817-26. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.1050>
151. Visco AG, Viswanathan M, Lohr KN, Wechter ME, Gartlehner G, Wu JM, et al. Cesarean delivery on maternal request: maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol*. 2006 Dec;108(6):1517-29. <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000241092.79282.87>
152. ACOG Committee Opinion No. 766: Approaches to Limit Intervention During Labor and Birth. *Obstet Gynecol*. 2019 Feb;133(2):e164-73. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003074>
153. Robson MS. Can we reduce the caesarean section rate? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2001 Feb;15(1):179-94. <https://doi.org/10.1053/beog.2000.0156>
154. Robson MS. Classification of caesarean sections. *Fetal and Maternal Medicine Review*. Cambridge University Press; 2001;12(1):23-39.

155. Triep K, Torbica N, Raio L, Surbek D, Endrich O. The Robson classification for caesarean section-A proposed method based on routinely collected health data. *PLoS One*. 2020 Nov 30;15(11):e0242736. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242736>
156. Rudey EL, Leal MDC, Rego G. Cesarean section rates in Brazil: Trend analysis using the Robson classification system. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Apr;99(17):e19880. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000019880>
157. Vogel JP, Betrán AP, Vindevoghel N, Souza JP, Torloni MR, Zhang J. Alf-One-Study. WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Use of the Robson classification to assess caesarean section trends in 21 countries: a secondary analysis of two WHO multicountry surveys. *Lancet Glob Health*. 2015 May;3(5):e260-70. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(15\)70094-x](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(15)70094-x)
158. Organización Panamericana de la Salud. La clasificación de Robson: Manual de aplicación [Internet]. Washington, D.C; 2018. [fecha de acceso 29 de diciembre 2020]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49659>
159. Tost MN. (2009). Intervención en tabaquismo en los diferentes ámbitos. Manual de enfermería. Prevención y rehabilitación cardíaca. [Archivo PDF]. [https://enfermeriaencardiologia.com/wp-content/uploads/cap\\_02\\_sec\\_03.pdf](https://enfermeriaencardiologia.com/wp-content/uploads/cap_02_sec_03.pdf)
160. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care*. 2016 Jun;22(7 Suppl):s176-85.
161. ACOG Committee Opinion No. 767: Emergent Therapy for Acute-Onset, Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol*. 2019 Feb;133(2):e174-e180. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003075>

162. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019 Dec;127(S 01):S1-7.  
<https://doi.org/10.1055/a-1018-9078>
163. Wagner JUG, Dimmeler S. Cellular cross-talks in the diseased and aging heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2020 Jan;138:136-46.  
<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.11.152>
164. Angulo D, Bustos E, Sánchez A, Barja S. Rehabilitación de la alimentación por vía oral en niños con enfermedades respiratorias crónicas y nutrición enteral prolongada. *Nutr Hosp*. 2016 Jul 19;33(4):368. Spanish. [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0212-16112016000400002](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-16112016000400002)
165. UpToDate. MacKenzie AP, Stephenson CD, Funai EF. Prenatal assessment of gestational age, date of delivery, and fetal weight. [Internet]. May 24, 2023 [accessed on May 26, 2023]. UpToDate Waltham, Massachusetts. <https://uptodate.com/>
166. UpToDate. Bacino CA. Birth defects: Epidemiology, types, and patterns. [Internet]. January 12, 2023 [accessed on Mar 23, 2023]. UpToDate Waltham, Massachusetts. <https://uptodate.com/>
167. UpToDate. Mari G. Fetal growth restriction: Evaluation. [Internet]. Apr 07, 2023 [accessed on May 03, 2023]. UpToDate Waltham, Massachusetts. <https://uptodate.com/>
168. UpToDate. Grunebaum A, Chervenak FA. Stillbirth: Maternal care [Internet]. Jan 09, 2023 [accessed on Feb 10, 2023]. UpToDate Waltham, Massachusetts. <https://uptodate.com/>

169. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y Grupo Español de Diabetes y Embarazo. (2021). Guía de Asistencia Práctica. Diabetes mellitus y embarazo. Guía de práctica clínica actualizada 2021. [Archivo PDF]. [https://sego.es/documentos/progresos/v65-2022/n1/05%20Diabetes%20mellitus%20y%20embarazo\\_gpca\\_2021.pdf](https://sego.es/documentos/progresos/v65-2022/n1/05%20Diabetes%20mellitus%20y%20embarazo_gpca_2021.pdf)
170. Corcoy R, Lumbreras B, Bartha J, Ricart W. Grupo Español de Diabetes y Embarazo. Nuevos criterios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional a partir del estudio HAPO ¿son válidos en nuestro medio? *Endocrinol Nutr.* 2010; 57:277–80.
171. UpToDate. Melvin LM, Funai EF. Gestacional hypertension [Internet]. May 27, 2022 [accessed on Oct 23, 2022]. UpToDate Waltham, Massachusetts. <https://uptodate.com/>
172. UpToDate. August P, Sibai BM. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis [Internet]. Aug 29, 2022 [accessed on Mar 23, 2023]. UpToDate Waltham, Massachusetts. <https://uptodate.com/>
173. UpToDate. Scorza WE. Prelabor rupture of membranes a term: Management [Internet]. Mar 27, 2023 [accessed on Mar 22, 2023]. UpToDate Waltham, Massachusetts. <https://uptodate.com/>
174. UpToDate. Robinson JN, Norwitz ER. Spontaneous preterm birth: Overview of risk factors and prognosis [Internet]. Jul 26, 2022 [accessed on Nov 30, 2022]. Uptodate Waltham, Massachusetts. <https://uptodate.com/>
175. UpToDate. Belfort MA. Overview of postpartum hemorrhage [Internet]. May 22, 2023 [accessed on May 26, 2023]. UpToDate Waltham, Massachusetts. <https://uptodate.com/>

176. Gómez I, Penadés I, Blanco JE. Parto normal. Períodos y mecanismo. En: Nieto A, Quiñonero JM, Cascales PA. *Obstetricia y Ginecología*. 1ª ed. Barcelona: Elsevier; 2022. p176-78.
177. UpToDate. Grobamn W. Induction of labor: Techniques for preinduction cervical ripening [Internet]. Apr 17, 2023 [accessed on May 08, 2023]. UpToDate Waltham, Massachusetts. <https://uptodate.com/>
178. UpToDate. Berghella V. Caesarean birth: Surgical technique [Internet]. Oct 18, 2022 [accessed on Feb 22, 2023]. UpToDate Waltham, Massachusetts. <https://uptodate.com/>
179. Larrañaga C, Ruiz M, Zabaleta I. Parto instrumental. En: Nieto A, Quiñonero JM, Cascales PA. *Obstetricia y Ginecología*. 1ª ed. Barcelona: Elsevier; 2022. p198-204.
180. UpToDate. Ma A. Approach to the adult with a suspected bleeding disorder [Internet]. May 17, 2022 [accessed on Jun 22, 2022]. UpToDate Waltham, Massachusetts. <https://uptodate.com/>
181. UpToDate. Fay WP. Thrombotic and hemorrhagic disorders due to abnormal fibrinolysis [Internet]. Mar 25, 2022 [accessed on Jun 22, 2022]. UpToDate Waltham, Massachusetts. <https://uptodate.com/>
182. Ministerio de Sanidad y Política Social. Informes, estudios e investigación. (2010). Unidad de cuidados intensivos. Estándares y recomendaciones. [Archivo PDF]. <https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/UCI.pdf>
183. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG practice bulletin. Perinatal care at the threshold of viability. Number 38,



- September 2002. American College of Obstetrics and Gynecology.  
Int J Gynaecol Obstet. 2002 Nov;79(2):181-8.  
[https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(02\)00328-4](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(02)00328-4)
184. UpToDate. McKee-Garrett TM. Overview of the routine management of the healthy newborn infant [Internet]. Mar 16, 2023 [accessed on May 11, 2023]. UpToDate Waltham, Massachusetts. <https://uptodate.com/>
185. UpToDate. Stewart J. Care of the neonatal intensive care unit graduate [Internet]. May 24, 2023 [accessed on May 26, 2023]. UpToDate Waltham, Massachusetts. <https://uptodate.com/>
186. WHO Team. WHO guidelines for the global surveillance of severe acute respiratory syndrome (SARS) [Internet]. Geneva: 2004. [Accessed Mar 15, 2021]. World Health Organization. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/who-guidelines-for-the-global-surveillance-of-severe-acute-respiratory-syndrome-\(-sars\)](https://www.who.int/publications/i/item/who-guidelines-for-the-global-surveillance-of-severe-acute-respiratory-syndrome-(-sars))
187. WHO EMRO. MERS situation update [Internet]. January 2020. [accessed on Sep 22, 2022]. Epidemic and pandemic-prone diseases. Available from: <https://www.emro.who.int/pandemic-epidemic-diseases/mers-cov/mers-situation-update-january-2020.html>.
188. Carrasco I, Muñoz-Chapuli M, Vigil-Vázquez S, Aguilera-Alonso D, Hernández C, Sánchez-Sánchez C; Alf-One-Study. GESNEO-COVID. SARS-COV-2 infection in pregnant women and newborns in a Spanish cohort (GESNEO-COVID) during the first wave. BMC Pregnancy Childbirth. 2021 Apr 26;21(1):326.  
<https://doi.org/10.1186/s12884-021-03784-8>
189. 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.* 2021 Nov 30;18(11):e1003857.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003857>
190. Sentilhes L, De Marcillac F, Jouffrieau C, Kuhn P, Thuet V, Hansmann Y, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy was associated with maternal morbidity and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Dec;223(6):914.e1-914.e15. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.022>
191. Ferrazzi E, Frigerio L, Savasi V, Vergani P, Prefumo F, Barresi S, et al. Vaginal delivery in SARS-CoV-2-infected pregnant women in Northern Italy: a retrospective analysis. *BJOG.* 2020 Aug;127(9):1116-21.  
<https://doi.org/10.1111/1471-0528.16278>
192. Kodde C, Bonsignore M, Hohenstein S, Kuhlen R, Meier-Hellmann A, Bollmann A, et al. Outcomes and proportions of pregnant women during the first and consecutive waves of coronavirus disease 2019: observational cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Dec;27(12):1863.e1-1863.e4.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.002>
193. 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.* 2022 Jan 10;19(1):e1003884.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003884>
194. Antoun L, Taweel NE, Ahmed I, Patni S, Honest H. Maternal COVID-19 infection, clinical characteristics, pregnancy, and neonatal outcome: A prospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Sep;252:559-62. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.008>

195. WAPM (World Association of Perinatal Medicine) Working Group on COVID-19. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Feb;57(2):232-41. <https://doi.org/10.1002/uog.23107>
196. Vouga M, Favre G, Martínez-Pérez O, Pomar L, Acebal LF, Abascal-Saiz A; Alf-One-Study. Maternal outcomes and risk factors for COVID-19 severity among pregnant women. *Sci Rep*. 2021 Jul 6;11(1):13898. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92357-y>
197. Adhikari EH, Moreno W, Zofkie AC, MacDonald L, McIntire DD, Collins RRJ, et al. Pregnancy Outcomes Among Women With and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 2;3(11):e2029256. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.29256>
198. Webb Hooper M, Nápoles AM, Pérez-Stable EJ. COVID-19 and Racial/Ethnic Disparities. *JAMA*. 2020 Jun 23;323(24):2466-67. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8598>
199. Smith ER, Oakley E, Grandner GW, Rukundo G, Farooq F, Ferguson K, et al. Clinical risk factors of adverse outcomes among women with COVID-19 in the pregnancy and postpartum period: a sequential, prospective meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2023 Feb;228(2):161-77. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.08.038>
200. McClymont E, Albert AY, Alton GD, Boucoiran I, Castillo E, Fell DB; Alf-One-Study. CANCOVID-Preg Team. Association of SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy With Maternal and Perinatal Outcomes. *JAMA*. 2022 May 24;327(20):1983-91. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5906>

201. Marín Gabriel MA, Cuadrado I, Álvarez Fernández B, González Carrasco E, Alonso Díaz C, Llana Martín I; Alf-One-Study. Neo-COVID-19 Research Group. Multicentre Spanish study found no incidences of viral transmission in infants born to mothers with COVID-19. *Acta Paediatr.* 2020 Nov;109(11):2302-08.  
<https://doi.org/10.1111/apa.15474>
202. Rottenstreich A, Tsur A, Braverman N, Kabiri D, Porat S, Benenson S, et al. Vaginal delivery in SARS-CoV-2-infected pregnant women in Israel: a multicenter prospective analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Jun;303(6):1401-05. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05854-2>
203. Papapanou M, Papaioannou M, Petta A, Routsis E, Farmaki M, Vlahos N, et al. Maternal and Neonatal Characteristics and Outcomes of COVID-19 in Pregnancy: An Overview of Systematic Reviews. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jan 12;18(2):596.  
<https://doi.org/10.3390/ijerph18020596>
204. Di Mascio D, Sen C, Saccone G, Galindo A, Grünebaum A, Yoshimatsu J; Alf-One-Study. The WAMP study on COVID-19. Risk factors associated with adverse fetal outcomes in pregnancies affected by Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a secondary analysis of the WAPM study on COVID-19. *J Perinat Med.* 2020 Nov 26;48(9):950-58.  
<https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0355>
205. Papageorghiou AT, Deruelle P, Gunier RB, Rauch S, García-May PK, Mhatre M; Alf-One-Study. The INTERCOVID. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Sep;225(3):289.e1-289.e17.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.05.014>
206. Kumar D, Moore RM, Mercer BM, Mansour JM, Redline RW, Moore JJ. The physiology of fetal membrane weakening and rupture:

- Insights gained from the determination of physical properties revisited. *Placenta*. 2016 Jun;42:59-73.  
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.03.015>
207. Gómez-López N, Galaz J, Miller D, Farias-Jofre M, Liu Z, Arenas-Hernández M, et al. The immunobiology of preterm labor and birth: intra-amniotic inflammation or breakdown of maternal-fetal homeostasis. *Reproduction*. 2022 Jun 20;164(2):R11-45.  
<https://doi.org/10.1530/rep-22-0046>
208. Cruz-Lemini M, Ferriols Pérez E, de la Cruz Conty ML, Caño Aguilar A, Encinas Pardilla MB, Prats Rodríguez P; Alf-One-Study. The Spanish Obstetric Emergency Group. Obstetric Outcomes of SARS-CoV-2 Infection in Asymptomatic Pregnant Women. *Viruses*. 2021 Jan 15;13(1):112. <https://doi.org/10.3390/v13010112>
209. Álvarez Bartolomé A, Abdallah Kassab NA, Cruz Melguizo S, de la Cruz Conty ML, Forcen Acebal L, Abascal Saiz A, et al. Critical Care in SARS-CoV-2 Infected Pregnant Women: A Prospective Multicenter Study. *Biomedicines*. 2022 Feb 17;10(2):475 17;10(2):475.  
<https://doi.org/10.3390/biomedicines10020475>
210. Amaral WND, Moraes CL, Rodrigues APDS, Noll M, Arruda JT, Mendonça CR. Maternal Coronavirus Infections and Neonates Born to Mothers with SARS-CoV-2: A Systematic Review. *Healthcare (Basel)*. 2020 Nov 24;8(4):511.  
<https://doi.org/10.3390/healthcare8040511>
211. American College of Obstetricians and Gynecologists [Internet]. 2020 [accessed on Jun 20, 2021]. ACOG Updates on Novel Coronavirus 2019 (COVID-19). Available from: <https://www.acog.org/news/news-articles/2020/03/acog-updates-on-novel-coronavirus-disease-2019>

212. George AM, Manoj D, Ramani S, Lalropuii, Palani MT, James RI, et al. Obstetrics and gynaecology in the era of COVID-19. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2020 Nov;9(11):4777-84. Available from: <https://www.ijrcog.org/index.php/ijrcog/article/view/9112>
213. Poon LC, Yang H, Dumont S, Lee JCS, Copel JA, Danneels L, et al. ISUOG Interim Guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals - an update. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Jun;55(6):848-62. <https://doi.org/10.1002/uog.22061>
214. Akhtar H, Patel C, Abuelgasim E, Harky A. COVID-19 (SARS-CoV-2) Infection in Pregnancy: A Systematic Review. *Gynecol Obstet Invest*. 2020;85(4):295-306. <https://doi.org/10.1159/000509290>
215. Martínez-Pérez O, Vouga M, Cruz Melguizo S, Forcen Acebal L, Panchaud A, Muñoz-Chápuli M, et al. Association Between Mode of Delivery Among Pregnant Women With COVID-19 and Maternal and Neonatal Outcomes in Spain. *JAMA*. 2020 Jul 21;324(3):296-99. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10125>
216. Leal D, Ferreira J, Mansilha A. Thromboembolic risk in pregnant women with SARS-CoV-2 infection - A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2022 Nov;61(6):941-50. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2022.06.012>
217. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Jul;99(7):823-29. <https://doi.org/10.1111/aogs.13867>
218. Jering KS, Claggett BL, Cunningham JW, Rosenthal N, Vardeny O, Greene MF, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized

- Women Giving Birth With and Without COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021 May 1;181(5):714-17.  
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.9241>
219. Parazzini F, Bortolus R, Mauri PA, Favilli A, Gerli S, Ferrazzi E. Delivery in pregnant women infected with SARS-CoV-2: A fast review. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020 Jul;150(1):41-6. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13166>
220. Singh V, Choudhary A, Datta MR, Ray A. Maternal and Neonatal Outcome of Pregnant Women With SARS-CoV-2 Infection During the First and Second Wave of COVID-19 in a Tertiary Care Institute in Eastern India. *Cureus.* 2022 Feb 18;14(2):e22360.  
<https://doi.org/10.7759/cureus.22360>
221. 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.* 2021 Jun 25;11(7):599.  
<https://doi.org/10.3390/jpm11070599>
222. Sirico A, Carbone L, Avino L, Buonfantino C, De Angelis MC, Cresce MD, et al. Trends in Caesarean Section Rate According to Robson Group Classification among Pregnant Women with SARS-CoV-2 Infection: A Single-Center Large Cohort Study in Italy. *J Clin Med.* 2022 Nov 2;11(21):6503.  
<https://doi.org/10.3390/jcm11216503>





## **X. ANEXOS**

---



**ANEXO 1:**  
**Protocolo “Registro Español de Gestantes con COVID-19”**

**VERSIÓN 6 FECHA 07/4/2020**

Confidencial: la información y los datos incluidos en este protocolo son propiedad del promotor. Ninguna persona está autorizada a hacer pública dicha información sin el permiso por escrito del promotor. Estas restricciones se aplicarán igualmente a toda la información que se le proporcione en el futuro y se considere privilegiada o confidencial. Este material podrá ser divulgado y utilizado por su equipo y asociados, en la medida en que pueda ser necesario para el desarrollo del estudio clínico.

**Índice**

- I. FUNDAMENTO DEL REGISTRO**
- II. OBJETIVOS**
- III. METODOLOGÍA**
  - 3.1. DISEÑO
  - 3.2. PACIENTES SUSCEPTIBLES DE SEGUIMIENTO

3.3. NÚMERO DE SUJETOS PREVISTOS Y JUSTIFICACIÓN

3.4. FUENTES DE DERIVACIÓN DE PACIENTE

3.5. RECOGIDA DE DATOS

#### **IV. ASPECTOS ÉTICOS**

4.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

4.2. DISPOSITIVOS DE SEGURIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

#### **V. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

#### **VI. OTROS ASPECTOS**

6.1. UTILIZACIÓN DE LOS DATOS CONTENIDOS EN EL REGISTRO

6.2. PROMOTORES

6.3. FINANCIACIÓN

6.4. RESPONSABLES CIENTÍFICOS DEL REGISTRO

### **I. FUNDAMENTO DEL REGISTRO**

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, con una exposición común en un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan, incluyendo siete casos graves. El primer caso empezó con fiebre, tos seca, disnea y hallazgos radiológicos de infiltrados pulmonares bilaterales el 8 de diciembre de 2019. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae que posteriormente ha sido denominado SARS-CoV-2, cuya secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero. La enfermedad causada por este nuevo virus se ha denominado por consenso internacional COVID-19. Desde el inicio de la epidemia hasta hoy se han detectado más de 150000 casos, de los cuales más de 40000 se han detectado fuera de China y el número de fallecidos a nivel global asciende a más de 5000. La OMS ofrece una información actualizada acerca del número de casos y muertes a través de su web. En

España, los datos son actualizados diariamente por el Ministerio de Sanidad, con información actualizada también en su web. Esa cifra el 22 de marzo a las 12:00 horas era de 28572 contagios y 1725 fallecidos, pero no hay ningún dato de gestantes.

Se sabe que las mujeres embarazadas experimentan cambios inmunológicos y fisiológicos que pueden hacerlas más susceptibles a las infecciones respiratorias virales, incluida COVID-19. Varios estudios revelaron que las mujeres embarazadas con diferentes enfermedades respiratorias virales tenían un alto riesgo de desarrollar complicaciones obstétricas y resultados adversos perinatales en comparación con las mujeres no grávidas, debido a los cambios en las respuestas inmunes. También sabemos que las mujeres embarazadas pueden estar en riesgo de enfermedad grave, morbilidad o mortalidad en comparación con la población general, tal y como se observa en los casos de otras infecciones por coronavirus.

Los trabajos chinos muestran que en los casos en los que la embarazada tenía una neumonía o diagnóstico de síndrome agudo de distrés respiratorio asociado a COVID-19 (SARS-CoV-2) el parto se finalizó generalmente por cesárea.

Cuando analizamos estas series chinas sobre 18 casos publicados 16 han sido cesárea y dos partos vaginales. En estas series las pacientes habían comenzado con síntomas de la enfermedad (fiebre y tos) antes, durante y después del parto.

En el estudio de Chen H. se realizó la cesárea entre los días 1 y 7 desde el inicio de los síntomas (media 3.3) uno de estos casos debutó tras la cesárea y en dos casos se realizó una cesárea no programada por la noche.

En el estudio de Zhu H. de los 9 casos, 3 debutaron en el puerperio, 2 intraparto y 4 antes del parto. En esta serie se publican dos partos vaginales, uno de ellos gemelar en una paciente con síntomas (fiebre y tos) y otro en la que los síntomas empezaron en el puerperio. El parto ocurrió entre 1 y 6 tras el ingreso (media 3.5).

En los casos en los que los síntomas ocurrieron en el puerperio, en esta serie, transcurrieron entre 1 día y tres desde el parto. Un caso tuvo tos y dos casos tuvieron fiebre.

En el estudio de Chen H. no se habla de indicaciones con claridad. Las indicaciones de las cesáreas en el estudio de Zhu H. fueron 5 distrés fetal, un caso cicatriz uterina previa, y una cesárea electiva por fiebre materna.

Este autor sugiere que la hipoxemia materna provocada por la infección desencadena la hipoxia fetal y el parto prematuro. No hay datos sobre la influencia directa de la COVID-19 en el estado fetal intrauterino.

Hay escasa evidencia de la transmisión vertical (antes, durante o tras el parto por lactancia materna) en mujeres que adquieren la infección durante el tercer trimestre de embarazo.

En la serie china 16 de las 18 embarazadas dieron a luz por cesárea y, aunque los recién nacidos no mostraron infección por SARS-CoV-2, la infección perinatal sí puede tener efectos adversos sobre los recién nacidos, como pérdida del bienestar fetal, parto prematuro, distrés respiratorio, trombocitopenia junto con alteración de la función hepática e incluso muerte.

En el estudio de Chen H et al., el análisis del líquido amniótico (solo 6 muestras de las 9 cesáreas), cordón y placenta han dado negativo para Covid-19 pero en verdad no ha habido en esta serie partos normales con dilataciones prolongadas ni paso por del feto por canal del parto.

Hasta la fecha, pocos estudios han descrito el impacto del virus SARS-CoV-2 en el embarazo, principalmente la infección que surge durante el tercer trimestre del embarazo. El impacto del virus durante el primer y segundo trimestre del embarazo sigue siendo desconocido y debe determinarse con urgencia. Todas las recomendaciones actuales se basan en menos de 50 casos publicados en la literatura, con especulaciones sobre diferentes aspectos de la gestión. para identificar efectos moderados (como transmisión vertical, muerte fetal, muerte materna o neonatal), se requieren tamaños de muestra más grandes que los disponibles hasta el momento para permitir estimaciones de riesgo precisas. El registro nacional para COVID-19 en el embarazo presentado aquí es una herramienta que permite compartir y centralizar los datos relacionados con las exposiciones al SARS-CoV-2 durante el embarazo de manera estructurada. Debería acelerar el proceso de obtener prospectivamente un gran conjunto de datos imparcial y capturará información a nivel nacional.

## II. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es la creación de un registro de gestantes con infección por COVID-19 ayudará a establecer y monitorizar el paquete de medidas para mejorar su atención.

Los objetivos de nuestro proyecto son, por lo tanto:

- Recoger y analizar los casos de COVID-19 en embarazadas y puérperas en los centros sanitarios asociados.
- Establecer incidencia de infecciones COVID-19 diagnosticadas en la gestante en la población española.
- Determinar las variables que se asocian a más morbilidad materna y neonatal.
- Determinar si hay transmisión vertical.
- Evaluación del riesgo de infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo.
- Caracterizar el curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo (por ejemplo, gravedad de los síntomas maternos, distribución de la edad gestacional al inicio, ingreso en la UCI, ventilación mecánica, muerte).
- Cuantificar el riesgo de resultados adversos del embarazo (por ejemplo, abortos espontáneos, muerte fetal, restricción del crecimiento) y resultados neonatales (por ejemplo, UCIN, prematuridad, muerte, defectos de nacimiento).
- Identificar factores de riesgo adicionales y modificadores de riesgo (por ejemplo, infección sintomática, líquido amniótico positivo para SARS-CoV-2, coinfecciones).
- Desarrollar una herramienta de recopilación de datos receptiva a través de una red de centros de atención médica para garantizar una eva-

luación rápida de los riesgos vinculados a futuros patógenos emergentes.

- Ayudar a elaborar guías sobre esta enfermedad.
- Fortalecer el desarrollo de capacidades en el intercambio de datos contra patógenos emergentes.

El conjunto de datos recopilado permitirá una caracterización integral de los riesgos asociados con la infección por SARS-CoV-2 en el embarazo. En el futuro, la estructura desarrollada permitirá una evaluación rápida de los riesgos vinculados a futuros patógenos emergentes a través de la estructura desarrollada.

### III. METODOLOGÍA

#### 3.1. DISEÑO

Estudio observacional prospectivo se trata de un estudio registro prospectivo observacional de gestantes en las que se sospeche que tienen una infección por SARS-CoV-2 en cualquier momento durante el embarazo con resultados de prueba positivos para SARS-CoV-2.

Se creará una base de datos propia en la que se incluyan características basales de la gestante, aspectos relacionados con el curso del embarazo y el parto, y relacionados con el recién nacido.

Este registro establece una fecha límite de observación, de hasta 14 días tras el parto.

El registro se alojará en un servidor seguro https, encontrándose este servidor físicamente en el Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda.

#### 3.2. PACIENTES SUSCEPTIBLES DE SEGUIMIENTO

La población diana será potencialmente cualquier embarazada de la que se sospeche que tiene una infección por SARS-CoV-2 en cualquier momento durante el embarazo con resultados de prueba positivos para SARS-CoV-2.

Se excluirán del registro las gestantes con:



- Incapacidad para dar el consentimiento informado en ausencia de un responsable legal.
- Si en opinión del investigador existen hallazgos en la exploración física, anomalías en los resultados de los análisis clínicos u otros factores médicos, sociales o psicosociales que pudieran influir negativamente.
- Neonato que haya entrado en contacto con la piel o cara de la madre inmediatamente tras el parto.

### *3.3. NÚMERO DE SUJETOS PREVISTOS Y JUSTIFICACIÓN*

En nuestro registro se incluyen 106 centros que atendieron en 2019 un total de 142000 partos, y desconocemos el porcentaje de pacientes gestantes que se están diagnosticando de COVID-19 en este momento. Uno de los objetivos del estudio es conocer este dato.

Para la caracterización del curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo, no se ha realizado el cálculo del tamaño de la muestra antes del estudio, ya que los estudios basados en el registro generalmente tienden a ser exhaustivos sin involucrar hipótesis.

### *3.4. FUENTES DE DERIVACIÓN DE PACIENTES*

El médico responsable de la paciente se encargará de informar a la paciente sobre la existencia y finalidad de este registro.

En este momento se solicitará el consentimiento para que la información derivada del seguimiento habitual se incorpore al registro de datos, para que dicha información, respetando la confidencialidad de acuerdo en lo establecido en la legislación vigente, pueda ser analizada y divulgada con fines científicos.

### *3.5 RECOGIDA DE DATOS*

La recogida de datos de cada gestante se prevé desde el diagnóstico de un caso en un embarazo hasta 14 días después del parto.

**Definición de caso:** gestante en la que se ha realizado una prueba de PCR validada con resultado positivo.

Las muestras recomendadas para el diagnóstico son:

- Muestras del tracto respiratorio:
  - Superior: exudado nasofaríngeo y/o orofaríngeo.
  - Inferior: lavado bronco alveolar, esputo y/o aspirado endotraqueal.

De forma adicional, en los casos confirmados se recogerán (si entra como criterio diagnóstico y en función de cada centro) y se podrán añadir:

- Sueros: se recogerán dos muestras de suero, la primera en la fase aguda y la segunda transcurridos 14-30 días para confirmar la presencia de anticuerpos.
- Heces y orina: se recogerán muestras de heces y orina para confirmar o descartar la excreción de virus por vías alternativas a la vía respiratoria.

Los datos personales codificados relacionados con la salud se recopilan prospectivamente utilizando la base de datos OBS COVID España de la empresa RESERArch®.

En los Hospitales que inscriben a sus pacientes embarazadas de forma continua, la información se recopila y almacena de forma anónima en dos fases separadas:

- 1) Durante el periodo de inscripción que ocurre en el momento de la prueba de SARS-CoV-2 durante el embarazo.
- 2) Dentro de las 2 semanas después del nacimiento.

Para centros con cohortes existentes que utilizan métodos que cumplen con los métodos de recopilación de datos de registro, es decir, inscripción sistemática de mujeres evaluadas para SARS-CoV-2 independientemente de los resultados de las pruebas, el seguimiento prospectivo y la información solicitada como se muestra en la tabla a continuación en variables. Los datos recopilados se ingresarán en el momento en que se unan al registro.

En el plan de aseguramiento de la calidad de los datos se han llevado a cabo varias estrategias para reducir los errores de datos, como un número limitado de preguntas abiertas, un rango predefinido de valores cuando corresponde, un entorno de formulario de informe de caso fácil de usar que utiliza la lógica de ramificación para reducir los campos para completar, una persona por sitio asignado a la recolección de datos, corrección de inconsistencias sistemáticas y verificación de valores aberrantes.

Se recogerán sistemáticamente los siguientes datos:

- **Base de datos demográficos:** edad, estado civil, etnia, educación, país de residencia, región de residencia.
- **Tests maternos de SARS-CoV-2:** fecha de recogida, resultados, otros tests realizados (virus Influenza, Respiratorio Sinticial).
- **Información del embarazo actual:** fecha última regla, fecha probable de parto, n° de embarazos, paridad, embarazo múltiple, screening del primer trimestre.
- **Comorbilidades maternas:** IMC, diabetes (pregestacional, gestacional con o sin medicación), patología tiroidea, hipertensión, enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar crónica, otras enfermedades, consumo de alcohol, tabaco, otras drogas durante el embarazo, medicación materna.
- **Estado materno serológico e inmunización en el momento del reclutamiento:** Toxoplasmosis, Citomegalovirus, virus Varicella Zoster, Herpes simplex virus, Rubeola, Sífilis, VIH, hepatitis C, hepatitis B, vacunación Influenza, vacunación Pertussis.
- **Tests genéticos maternos y neonatales en el momento del reclutamiento:** screening trisomías, test prenatal no invasivo (e.j. análisis del DNA fetal en sangre materna), pruebas genéticas invasivas realizadas (e.j. amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales).

Las variables previstas antes y después del parto:

- **Resultados maternos:**
  - Resultados de laboratorio anómalos: Trombocitopenia, linfopenia, anemia, proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa (u/l >245), AST u/l >40).
  - Pruebas de imagen (fecha y resultado): Rx tórax, TAC, RMN.
  
- **Tratamiento:**
  - Antiviral (nombre y duración)
  - Antibiótico (nombre y duración)
  - Corticoterapia (nombre y duración)
  - Cloroquina (sí, no, duración)
  - Inmunoglobulinas intravenosas (nombre, duración)
  - Ingreso hospitalario (sí, no, duración)
  - Ingreso en UCI (sí, no, duración)
  - Ventilación mecánica no invasiva (sí, no, duración)
  - Ventilación mecánica invasiva (sí, no, duración)
  - Oxigenación de membrana extracorpórea (sí, no, duración)
  - Diálisis (sí, no, duración)
  - Maduración pulmonar (sí, no)
  
- **Complicaciones:**
  - Sepsis
  - Fallo respiratorio
  - SDRA
  - Fallo cardíaco
  - Shock séptico
  - Coagulopatía
  - Fallo renal
  - CID
  
- **Resultados del embarazo:**
  - Embarazo múltiple

- Finalización del embarazo (electiva o espontánea)
- Feto muerto anteparto
- Pretérmino (espontáneo o yatrogénico)
- Anomalías ecográficas
- **Resultados neonatales:**
  - Edad gestacional al parto
  - Tipo de parto
  - Sexo
  - Peso al nacimiento
  - Test de Apgar
  - pH en arteria umbilical o sangre venosa
  - Examen físico
  - Ingreso en UCIN
  - Tipo de lactancia

#### IV. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se realizará en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos, siguiéndose a estos efectos las recomendaciones internacionales recogidas en la declaración de Helsinki, y sus revisiones posteriores. Igualmente, se seguirán las recomendaciones nacionales de acuerdo con la Ley de Investigación Biomédica 14/2007.

Durante la realización de este estudio, los investigadores se atenderán estrictamente a lo dispuesto en el presente protocolo, cumplimentando totalmente el cuaderno de recogida de datos.

##### *4.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO*

Atendiendo a los criterios de buena práctica clínica, los sujetos serán debidamente informados de todos aquellos detalles concernientes a su participación en el estudio y darán libremente su consentimiento por escrito o por vía oral, consignado este hecho en la historia.

#### 4.2. *DISPOSITIVOS DE SEGURIDAD Y CONFIDENCIALIDAD*

**Protección de sujetos humanos:** las mujeres embarazadas y los recién nacidos participan en el registro como se mencionó anteriormente.

No se recogen muestras biológicas para su análisis específico en este estudio.

Las analíticas que se recojan en el registro serán las que en cada centro y en función de su protocolo se realicen. No se realizarán analíticas extras para este estudio ni hay manejo de pruebas biológicas. Los datos recopilados a través del registro nacional de SARS-CoV-2 en el embarazo no contienen información de identificación personal.

Los datos de los sujetos incluidos en él serán tratados de acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

### V. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

**Conjunto de grupos de variables reunidas:** para cada paciente inscrito se solicitará el mismo conjunto de información (consulte variables).

Se resumirán las características demográficas y clínicas de la población incluida. Para las variables continuas se utilizará media, desviación estándar, mínimo y máximo o mediana e intervalos intercuartiles de acuerdo con la distribución. Para las variables discretas se reportarán el número y los porcentajes correspondientes.

**Pruebas de heterogeneidad:** las poblaciones de diversos entornos genéticos, socioculturales y socioeconómicos pueden ser muy diferentes en sus características. Además, puede haber algunas disparidades entre los centros con respecto a la calidad y cantidad de elementos de datos que cada centro puede medir. Esto se espera para una recopilación de datos que permita que cualquier centro contribuya. En consecuencia, la heterogeneidad en las estimaciones del efecto puede deberse a diferencias clínicas entre las mujeres embarazadas y/o diferencias a nivel de centro en la exposición y la determinación de resultados

(sesgo de información o evaluación). Evaluaremos formalmente la heterogeneidad teniendo en cuenta las variaciones en la exposición, las covariables y los resultados importantes, y utilizaremos los métodos de metaanálisis (estadística  $q$  o  $I^2$ , meta regresión y análisis de subgrupos) para desenredar la heterogeneidad a nivel central e individual. Brevemente, incorporaremos términos de interacción a nivel individual en análisis de una etapa e interceptaciones aleatorias para tener en cuenta los factores de nivel central no medidos en los modelos de regresión mencionados anteriormente

**Evaluación de la integridad de los datos:** se evaluará el grado de integridad de los datos para cada variable. Para las variables con un alto grado de datos faltantes ( $> 20\%$ ), la distribución de un subconjunto seleccionado de variables con alta integridad para pacientes con datos faltantes específicos se comparará con la distribución del subconjunto para pacientes sin datos faltantes específicos para determinar si los datos que faltan son aleatorios. La naturaleza de los datos faltantes se examinará para identificar exámenes o procedimientos que no sean de aplicación general. El grado de integridad de los datos del paciente también se evaluará para determinar la tasa de pérdida durante el seguimiento o la pérdida de los pacientes y los sitios, ya que amenaza la generalización y la validez interna si hay una pérdida diferencial.

## VI. OTROS ASPECTOS

### *6.1. UTILIZACIÓN DE LOS DATOS CONTENIDOS EN EL REGISTRO*

Para el uso de los datos contenidos en este registro dentro de cualquier proyecto de investigación científica, será necesario:

- Aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica (C.E.I.M.) local del centro autor del estudio.
- Aprobación por parte del Comité Científico, órgano que se constituirá para dar rendimiento científico a la base de datos.

Se establecerá una política de citaciones para el registro, así como para definir el orden de autoría de los diferentes centros que aporten pacientes a cada proyecto de investigación.

### *6.2. PROMOTORES*

Este registro es un proyecto promovido por el servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Puerta de Hierro.

### *6.3. FINANCIACIÓN*

Ni los hospitales ni los investigadores participantes recibirán ninguna compensación económica por su colaboración. Se ha abierto una cuenta en la Fundación de Investigación Biomédica del hospital para recibir donaciones.

### *6.4. RESPONSABLE CIENTÍFICO DEL REGISTRO*

COORDINADOR NACIONAL:

Dr. Óscar Martínez-Pérez. Servicio de Obstetricia y Ginecología.  
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda.



**ANEXO 2:**  
**Centros participantes en el Protocolo**  
**“Registro Español de Gestantes con COVID-19”**

NÚMERO	HOSPITALES	CIUDAD
1	Hospital Universitario Puerta de Hierro	Madrid
2	Hospital Clínico Universitario	Valladolid
3	Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca	Murcia
4	Hospital Universitario de Getafe	Madrid
5	Hospital Universitario Araba	Álava
6	Hospital de Donostia	San Sebastián
7	Hospital de Poniente	Almería
8	Hospital Costa del Sol	Málaga
9	Complejo Hospitalario San Millán	Logroño
10	Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés	Madrid
11	Complejo Hospitalario Universitario	Ourense
12	Hospital Universitario Río Hortega	Valladolid
13	Hospital Jerez de la Frontera	Cádiz
14	Complejo Hospitalario Santiago de Compostela	A Coruña
15	Hospital Universitario Virgen de Valme	Sevilla
16	Hospital Universitario 12 de Octubre	Madrid
17	Hospital de Torrejón	Madrid
18	Hospital General Universitario de Ciudad Real	Ciudad Real
19	Complejo Hospitalario Universitario A Coruña	A Coruña
20	Hospital Rafael Méndez	Murcia

NÚMERO	HOSPITALES	CIUDAD
21	Hospital Universitario de Fuenlabrada	Madrid
22	Hospital General La Mancha Centro	Ciudad Real
23	Complejo Hospitalario Universitario	Pontevedra
24	Complejo Asistencial de León	León
25	Hospital Universitario de Ferrol	A Coruña
26	Hospital Universitario Gregorio Marañón	Madrid
27	Hospital Álvaro Cunqueiro EOXI	Vigo
28	Hospital Universitario Reina Sofía	Córdoba
29	Hospital Universitario Virgen de las Nieves.IBS	Granada
30	Hospital Universitario Puerta del Mar	Cádiz
31	Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena	Murcia
32	Hospital Universitario Torrecárdenas	Almería
33	Hospital Juan Ramón Jiménez	Huelva
34	Hospital Virgen del Rocío	Sevilla
35	Hospital del Mar	Barcelona
36	Hospital Universitario Virgen de la Macarena	Sevilla
37	Hospital Universitario San Cecilio.IBS	Granada
38	Hospital San Pedro de Alcántara	Cáceres
39	Complejo Hospitalario de Jaén	Jaén
40	Hospital da Barbanza	A Coruña
41	AGSE Hospital Axarquía	Málaga
42	Hospital Universitario Central de Asturias	Asturias
43	Hospital Santa Ana. Motril	Granada
44	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Barcelona
45	Hospital Quirón Salud Marbella	Málaga
46	H.M. Hospitales	Madrid
47	Hospital Universitario Dexeus	Barcelona

NÚMERO	HOSPITALES	CIUDAD
48	Hospital Universitario de Ceuta	Ceuta
49	Hospital General de L'Hospitalet	Barcelona
50	Hospital Universitario de Cabueñes	Asturias
51	Hospital Universitari Arnau de Vilanova	Lleida
52	Hospital Regional Universitario de Málaga	Málaga
53	Hospital del Tajo. Aranjuez	Madrid
54	Hospital La Línea	Cádiz
55	Complejo Asistencial Universitario de Salamanca	Salamanca
56	Hospital Quirón Salud Pozuelo de Alarcón	Madrid
57	Hospital Clínico San Carlos	Madrid
58	Hospital Alto Guadalquivir. Andújar	Jaén
59	Hospital Dr. Peset	Valencia
60	Hospital Infanta Margarita de Cabra	Córdoba
61	Hospital Universitario Parc Taulí de Sabadell	Barcelona
62	Hospital Universitario de Bilbao	Bilbao
63	Hospital Sant Joan de Reus	Tarragona
64	Hospital Universitario La Fe	Valencia
65	Hospital Santa Caterina de Salt	Girona
66	Hospital Universitari Josep Trueta	Girona
67	Hospital Comarcal d'Inca	Inca
68	Hospital Universitari Son Espases	Palma, Mallorca
69	Hospital Universitari Germans Trias i Pujol	Barcelona
70	Hospital Virgen de la Luz	Cuenca
71	Hospital Universitari Son Llàtzer	Palma, Mallorca
72	Hospital Universitari de Joan XXIII	Tarragona
73	Hospital Virgen de la Concha	Zamora
74	Hospital Universitario de Burgos	Burgos

---

NÚMERO	HOSPITALES	CIUDAD
75	Hospital Torrevieja	Alicante
76	Hospital Vinalopó	Elche
77	Hospital Infanta Sofía	Madrid
78	Hospital La Paz	Madrid
79	Hospital Viamed Santa Ángela de la Cruz	Sevilla

### **ANEXO 3:**

#### **Criterios de ingreso hospitalario en paciente COVID-19**

Se ha establecido como indicación de ingreso hospitalario la presencia de al menos uno de los siguientes parámetros clínicos, radiológicos o comorbilidad:

- 1) Existencia de al menos uno de los siguientes parámetros clínicos:
  - SpO<sub>2</sub><94% a aire ambiente.
  - Taquipnea >30 respiraciones por minuto.
  - PaO<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub>< 300mmHg.
  
- 2) Presencia de infiltrados pulmonares en más de un 50% del parénquima pulmonar.
  
- 3) Presencia de alguna de las siguientes comorbilidades:
  - HTA crónica.
  - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
  - Enfermedad cardíaca crónica (ECC).
  - Diabetes mellitus (DM).
  - Estado de inmunosupresión.
  - Pacientes con 65 o más años.

## ANEXO 4: Criterios de Código Sepsis. Escala SOFA

La **Escala SOFA** (Sepsis related Organ Failure Assessment) de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva, es una de las más utilizadas para valorar la disfunción orgánica en pacientes con infección. Una puntuación igual o mayor a 2 es diagnóstica de sepsis.

El **Código Sepsis** tiene como objetivo fundamental la identificación de cuadros clínicos de sospecha de infección e iniciar de manera precoz el tratamiento óptimo adecuado para cada paciente.

Score SOFA	0	1	2	3	4
<b>Respiración<sup>a</sup></b>					
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (mm Hg)	>400	<400	<300	<200	<100
SaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>		221-301	142-220	67-141	<67
<b>Coagulación</b>					
Plaquetas 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	<150	<100	<50	<20
<b>Hígado</b>					
Bilirubina (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
<b>Cardiovascular<sup>b</sup></b>					
Hipotensión	No hipotensión	PAM <70	Dopamina </=5 o dobutamina	Dopamina >5 o norepinefrina </=0.1	Dopamina >15 o norepinefrina >0.1
<b>SNC</b>					
Score Glasgow de Coma	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Renal</b>					
Creatinina (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 or <500	>5.0 or <200
o flujo urinario (mL/d)					

PAM, presión arterial media; SNC, sistema nervioso central; SaO<sub>2</sub>, Saturación arterial de oxígeno periférico.

<sup>a</sup>PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> relación utilizada preferentemente. Si no es disponible, la SaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> es usada; <sup>b</sup>medicamentos vasoactivos administrados por al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina ug/kg/min).

## ANEXO 5: Profilaxis de enfermedad trombovenosa (ETV) en el embarazo y el puerperio durante la pandemia COVID-19


Extraído del Documento Técnico de COVID-19. Información de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Manejo de la mujer embarazada y el recién nacido con COVID-19. Disponible en: [http://sego.es/info\\_covid-19](http://sego.es/info_covid-19)

EMBARAZO	CLÍNICA			
	SARS-CoV-2	ASINTOMÁTICO	LEVE en domicilio	MODERADA (encamamiento en domicilio)
<b>Positivo</b>		HBPM dosis profiláctica ajustada al peso 2 semanas.	HBPM dosis profiláctica ajustada al peso 2 semanas y hasta 7 días tras resolución del cuadro.	HBPM dosis profiláctica ajustada al peso. En domicilio tras hospitalización: continuar profilaxis 1 mes. Valorar en 3 <sup>er</sup> trimestre prolongar hasta parto + 6 semanas postparto.
<b>Sospechoso por clínica sugestiva</b>		Si se ha realizado el test, esperar resultado y actuar según el mismo. Reevaluar otros FR de ETV y la situación clínica (grado de afectación y encamamiento). Reevaluar cada 48-72 hr. Indicar a la paciente que, en caso de empeoramiento, contacte con su centro de salud, su obstetra o el equipo de guardia de obstetricia.		Actuar como si fuese positivo.
<b>Sospechoso por contacto con positivo, pero sin síntomas</b>		Si se ha realizado el test, esperar resultado y actuar según el mismo y FR de ETV. Informar sobre síntomas y dar recomendaciones de aislamiento en domicilio. Indicar a la paciente que, en caso de aparición de síntomas, contacte con su centro de salud, su obstetra o el equipo de guardia de obstetricia.		
<b>Negativo</b>		Hidratación adecuada y promover la movilización Evaluar FR de trombosis en embarazo <a href="http://www anticoagulacionyembarazo.com/">http://www anticoagulacionyembarazo.com/</a>		

PUERPERIO	CLÍNICA			
	SARS-CoV-2	ASINTOMÁTICO	LEVE en domicilio	MODERADA (encamamiento en domicilio)
<b>Positivo</b>	Si no hay otro FR: HBPM dosis profiláctica ajustada al peso 2 semanas. Si añade más FR: considerar prolongar la profilaxis hasta 6 semanas.		HBPM dosis profiláctica ajustada al peso 2 semanas y hasta 7 días tras resolución del cuadro	HBPM dosis profiláctica ajustada al peso 6 semanas
<b>Sospechoso por clínica sugestiva</b>	Si se ha realizado el test, esperar resultado y actuar según el mismo. Reevaluar otros FR de ETV y la situación clínica (grado de afectación y encamamiento). Reevaluar cada 48-72 hr. Indicar a la paciente que, en caso de empeoramiento, contacte con su centro de salud, su obstetra o el equipo de guardia de obstetricia.			Actuar como si fuese positivo.
<b>Sospechoso por contacto con positivo, pero sin síntomas</b>	Si se ha realizado el test, esperar resultado y actuar según el mismo y FR de ETV. Informar sobre síntomas y dar recomendaciones de aislamiento en domicilio. Indicar a la paciente que, en caso de aparición de síntomas, contacte con su centro de salud, su obstetra o el equipo de guardia de obstetricia.			
<b>Negativo</b>	Evaluar FR de trombosis en postparto <a href="http://www anticoagulacionyembarazo.com/">http://www anticoagulacionyembarazo.com/</a> Si FR < 2: Hidratación y movilización precoz Si FR ≥2: HBPM dosis profiláctica ajustada al peso 2 semanas.			



## ANEXO 6: Compromiso del Investigador Principal del Hospital Son Espases



**Son Espases**  
hospital universitari

**COMPROMISO DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL Y COLABORADORES**

Centro:	HOSPITAL UNIVERSITARIO SON ESPASES
Investigador Principal:	Dra. Eva M <sup>o</sup> Morán Antolín
Servicio:	Servicio de Obstetricia y Ginecología

Para su participación en el proyecto de investigación:



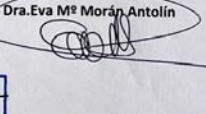
Titulo del Proyecto	Registro Nacional de Gestantes con COVID-19(n <sup>o</sup> 44)
EudraCt	
Código de la investigación	L99E3744/2020
Sujetos de los que se va a revisar la historia clínica	Embarazadas con COVID 19 Neonatos nacidos de embarazadas con COVID 19


**HACE CONSTAR:**

- 1.- Que conoce y acepta participar como Investigador Principal en el proyecto investigación anteriormente mencionado.
- 2.- Que se compromete a que la información de cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en la memoria científica autorizada por el Comité de Ética de la Investigación.
- 3.- Que respetará las normas éticas y legales aplicables a este tipo de investigaciones y seguirá las normas de Buena Práctica Clínica en su realización.
- 4.- Que dicho proyecto de investigación se llevará a cabo contando con la colaboración, como investigadores colaboradores de: Dra.Rosa María Ruiz de Gopegui y Dr.Octavi Córdoba Cardona.
- 5.- Que conocen las condiciones económicas
- 6.- Que se comunicará cualquier circunstancia que pudiera influir en la imparcialidad de los investigadores (intereses económicos, afiliaciones institucionales, etc.):

Fecha: 25/06/2020  
Firmado por:

Dra. Rosa María Ruiz de Gopegui
Dr. Octavi Córdoba Cardona
Dra. Eva M<sup>o</sup> Morán Antolín



**ANEXO 7:**  
**Aprobaciones por el Comité de Ética de Investigación (CEIm)**

**Dra. CRISTINA AVENDAÑO SOLÁ**, PRESIDENTA DEL COMITÉ  
ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA DE MADRID



**CERTIFICA**

Que en la reunión del CEIm del pasado día 08/04/2020 (Acta no CP03.20), ha sido evaluada la enmienda relevante del estudio titulado: “Registro español de gestantes con COVID-19”, Código H.U.P.H.: PI 55/20, del que es el Investigador Principal el DR. ÓSCAR MARTÍNEZ PÉREZ del Servicio de GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA del HOSPITAL PUERTA DE HIERRO, considerándose:

**Se considera correcta y se aprueba la Modificación Sustancial n° 1:**

**- Protocolo VERSIÓN 6 Fecha 7 abril 2020.**

A continuación, se relacionan los miembros del CEIm:

**Presidente**

CRISTINA AVENDAÑO SOLÁ (Farmacología Clínica)

**Vicepresidente**

ANA BLASCO LOBO (Cardiología)

**Secretario**

BELÉN RUIZ ANTORAN (Farmacología Clínica)

**Vocales**

ANA SÁNCHEZ RAMOS (Cirugía General y del Aparato Digestivo)

GREGORIO RODRÍGUEZ BOTO (Neurocirugía)

LUIS MANUEL SAN FRUTOS LLORENTE (Ginecología y Obstetricia)

ANGÉLICA HERNANDO LÓPEZ (Enfermera de Prevención de Riesgos  
Laborales)

CRISTINA ESCUDERO GÓMEZ (Biblioteca)

JORGE VEIGA DE CABO (Miembro lego, que representa los intereses de los  
pacientes)

ANTONIO CARLOS SÁNCHEZ RUIZ (Oncología Médica)

BELEN RODRÍGUEZ MARRODAN (Farmacia Hospitalaria)

PALOMA MARTÍN ACOSTA (Anatomía Patológica)

ROCÍO LAYUNTA ACERO (Enfermera)

JAVIER MORENO ALEMAN (Abogado. Miembro ajeno al centro)

MARTA RODRÍGUEZ PRIETO (Abogada. Representante lego)

PURIFICACIÓN ROS PÉREZ (Pediatría)

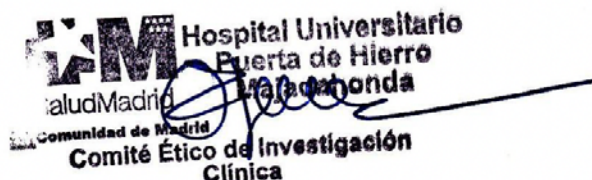
JUAN JOSÉ GRANIZO MARTÍNEZ (Responsable de Investigación Clínica y  
estadística)

ELENA FUENTES RODRÍGUEZ (Farmacéutica de Atención Primaria)


PEDRO DURÁN DEL CAMPO (Medicina Interna. C. Ética Asistencial)

Lo que firmo en Majadahonda, a 8 de abril de 2020


Fdo. Dra. Avendaño Solá Presidenta del CEIm



## ANEXO 8: Aprobación de la Comisión de Investigación del Hospital Universitari Son Espases



**son Espases**  
hospital universitari



G CONSELLERIA  
O SALUT  
I SERVEI SAU I/1  
B ILLESBALEARS

**President :**

Antonio Oliver  
Microbiologia 75148  
antonio.oliver@ssib.es

**Vocals :**

Antonio J. Moreno  
Subdirector Servicios Medicos  
antonio.moreno@ssib.es

Joana M. Ferrer  
Inmunologia 85340  
joanam.ferrer@ssib.es

Borja Cosío  
Neumologia 64513  
borja.cosio@ssib.es

Melchor Riera  
M. Interna 78148  
melchor.riera@ssib.es

Damian Heine  
Genética 65494  
damian.heine@ssib.es

Antonia Barcelo  
Análisis clínicos 85488  
antonia.barcelo@ssib.es

Francesca Cañellas  
Psiquiatria 76081  
francesca.canellas@ssib.es

Miquel Fiol  
D. Científic Idissa 75234  
miquel.fiol@ssib.es

Antonio Gutiérrez  
Hematologia 65118  
antonio.gutierrez@ssib.es

Cristófol Vives-Rauza  
UNI-Neurociències 66209  
cristofol.vives@ssib.es

Gwendolyn Barceló Coblijn  
UNI-Lipids 66300  
gwendolyn.barcelo@ssib.es

Pilar Andreu Rodrigo  
Àrea formació, docència i  
investigació Intermetria 75336  
pilar.andreu@ssib.es

Enrique C. Perras  
Urologia 76742  
enriquec.perras@ssib.es


CI-406-20

Palma, 22 de abril de 2020


La COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN del Hospital Universitario Son Espases de Palma de Mallorca, ha evaluado la solicitud de PROYECTO de EVA MARÍA MORÁN ANTOLÍN adscrita al SERVICIO de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA del Hospital Universitario Son Espases, titulado: "**Registro español de gestantes con COVID-19**".


Revisada la documentación, informa favorablemente dicha petición por considerarla de interés para el HOSPITAL.



Dr. A. Oliver Palomo  
Pres. Comisión Investigación



Dra. Carmen Sanclemente  
Directora Médica  


Ctra. de Valldemossa, 79  
07120 Palma, Mallorca

Tel. (+34) 871 205 000  
Fax (+34) 871 205 500

sonespases.info@ssib.es  
www.hospitalsonespases.es

## ANEXO 9: Guía STROBE

	ITEM NO	RECOMMENDATION
<b>TITLE AND ABSTRACT</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
<b>INTRODUCTION</b>		
<b>BACKGROUND/ RATIONALE</b>	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
<b>OBJECTIVES</b>	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
<b>METHODS</b>		
<b>STUDY DESIGN</b>	4	Present key elements of study design early in the paper
<b>SETTING</b>	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
<b>PARTICIPANTS</b>	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case

	ITEM NO	RECOMMENDATION
VARIABLES	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
DATA SOURCES/ MEASUREMENT	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
BIAS	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
STUDY SIZE	10	Explain how the study size was arrived at
QUANTITATIVE VARIABLES	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
STATISTICAL METHODS	12	a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions
		(c) Explain how missing data were addressed
		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy
		(e) Describe any sensitivity analyses

## ANEXO 10: Consentimiento informado del Hospital Universitari Son Espases



### HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE/PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO	Registro nacional de gestantes con COVID-19
CÓDIGO DEL ESTUDIO	PI 55/20
VERSIÓN Y FECHA	V6 07/04/2020
PROMOTOR	Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario Puerta de Hierro
INVESTIGADOR LOCAL	Eva M <sup>a</sup> Morán Antolín
CENTRO	Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitari Son Espases
MODO DE CONTACTO	<a href="mailto:emoran@ssib.es">emoran@ssib.es</a>

### INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El proyecto cuenta con el informe favorable de un Comité de Ética de la Investigación con medicamentos local.

Nuestra intención es que reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que

le puedan surgir. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación es voluntaria y que puede decidir no participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

### **PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

Si usted accede a participar en el registro no tendrá que hacer nada más, simplemente registraremos algunos datos sobre usted, su bebé y su parto. No se recogerá ninguna analítica ni otras muestras para este estudio.

### **RIESGOS Y MOLESTIAS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

No aplica.

### **POSIBLES BENEFICIOS**

No se espera un beneficio directo por su participación en el estudio. No obstante, los conocimientos obtenidos gracias a los estudios llevados a cabo a partir de sus muestras y de muchas otras pueden ayudar al avance médico y, por ello, a otras personas.

No percibirá ningún beneficio económico por la donación de las muestras y la cesión de los datos proporcionados, ni tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan conseguirse como resultado de la investigación efectuada.



## DERECHO DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Si cambiara de opinión en relación con su participación en el estudio o con la donación de las muestras biológicas y la cesión de los datos proporcionados, tiene derecho a su revocación a través del investigador principal del estudio. No obstante, debe saber que los datos que se hayan obtenido en los análisis realizados hasta ese momento podrán ser utilizados para los fines solicitados y podrán conservarse en cumplimiento de las obligaciones legales correspondientes.

## COMPENSACIÓN ECONÓMICA

No aplica.

## PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES

El promotor y el centro se comprometen al cumplimiento del Reglamento (UE) 2016/679 de 27 de abril relativo a la protección de las personas físicas en relación al tratamiento de sus datos personales (en adelante el “Reglamento”) y a la normativa española de aplicación (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales).

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle directamente. El acceso a su información personal identificada quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité de Ética de la Investigación y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos, procedimientos del estudio, y el cumplimiento de normas de buena práctica clínica; pero siempre manteniendo la confidencialidad de estos. Su identidad podría ser revelada en casos excepcionales, como situaciones de urgencia médica para su salud o requerimiento legal. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustarán a lo dispuesto en la normativa aplicable.

Toda la información que le solicitemos es necesaria para poder participar en este ensayo y es obligatorio proporcionarla para poder garantizar el correcto desarrollo del ensayo. Los datos recogidos para el estudio se conservarán al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal sólo se conservará por el centro para el cuidado de su salud.

De acuerdo con la normativa vigente, usted tiene derechos sobre sus datos personales. Sin embargo, le informamos que existen algunas limitaciones con objeto garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales.

Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio. Asimismo, le informamos de su derecho a presentar una reclamación ante la Agencia de Protección de Datos ante cualquier actuación del Promotor o del Centro que considere que vulnera sus derechos.

Sus datos codificados pueden ser transmitidos a terceros y a otros países siempre para los mismos fines del estudio descrito o para su uso en publicaciones científicas y siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente (en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc).

Tanto el Centro como el investigador principal son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos.

## CONTACTO EN CASO DE DUDAS

Si durante su participación tiene alguna duda o necesita obtener más información, póngase en contacto con Dra. Eva M<sup>a</sup> Morán Antolín en [emoran@ssib.es](mailto:emoran@ssib.es)

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Título del proyecto:** Registro nacional de gestantes con COVID-19

**Coordinador nacional:**

Dr. Óscar Martínez-Pérez.

Servicio Ginecología y Obstetricia.

Hospital Universitario Puerta de Hierro.

**IP local:** Eva M<sup>a</sup> Morán Antolín.

Servicio de Ginecología y Obstetricia.

Hospital Universitari Son Espases.

Yo .....  
(nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

*He hablado con Eva M<sup>a</sup> Morán Antolín*

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

*1º Cuando quiera.*

*2º Sin dar explicaciones.*

*3º Sin que esto repercuta en mi atención médica.*

Doy libremente mi conformidad para participar en este estudio y mi consentimiento para el acceso y la utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado. Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Nombre y apellidos del **participante:**

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Firma

Nombre y apellidos del **investigador**:

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_\_\_\_

Firma

Firma del **representante legal, familiar o persona vinculada de hecho** (cuando se obtenga el CI en personas con capacidad modificada para dar su CI):

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_\_\_\_

Firma

### ANEXO 11: Diagrama de flujo para la clasificación de los Grupos de Robson

