

TFM

MÁSTER UNIVERSITARIO EN  
PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ



PROTECCIÓN DE LA MATERNIDAD EN EL  
TRABAJO: RESULTADOS MATERNO-INFANTILES  
EN GESTANTES INFECTADAS POR SARS-COV-2:  
REVISIÓN SISTEMÁTICA

Cecilia Oliver Sánchez

Tutor: Jerónimo Maqueda Blasco

Curso: 2020-2021

## **Resumen:**

La pandemia por el nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2 se ha convertido en un problema de salud pública. Sabemos que otros coronavirus, como el SARS y el MERS, empeoran los resultados materno-fetales, asociando mayores tasas tanto de hospitalización como de mortalidad, comparados con la población general.

El objetivo principal es conocer la evidencia científica entre el SARS-CoV-2 y los resultados materno-infantiles. Como objetivos secundarios; identificar factores de riesgo que hacen a las trabajadoras embarazadas más susceptibles, y conocer la adecuación de las recomendaciones sanitarias sobre la protección de la trabajadora embarazada y la exposición a SARS-CoV-2 a la evidencia científica. La búsqueda bibliográfica se realizó en las siguientes bases de datos: Pubmed, Google Escolar, Cochrane Library y Scielo.

En la revisión se seleccionaron los artículos mediante las palabras clave: *Covid-19*, *SARS-CoV-2*, *“pregnancy”*, *“preterm birth”*, *“vertical transmission”* y *“low weight”*. Se tuvo presente la Declaración Prisma (1), y se llevó a cabo una lectura crítica, con la Clasificación STROBE y los Criterios SIGN.

Algunas series muestran una llamativa asociación entre la cesárea y la peor evolución de la neumonía materna, así como una edad gestacional menor al diagnóstico. El parto prematuro vía cesárea electiva por patología materna es el que se ha visto asociado a las pacientes SARS-CoV-2 positivas.

Actualmente, dada la vulnerabilidad de las mujeres gestantes trabajadoras hacia el SARS-CoV-2, es preciso identificar, limitar y proteger a aquellas pacientes embarazadas cuya actividad laboral se desarrolle en puestos con mayor riesgo de contagio. Sólo de esta manera lograremos obtener unos buenos resultados maternos - infantiles, eliminando el posible riesgo de transmisión vertical y otros efectos derivados de la repercusión de la situación clínica de la trabajadora sobre el feto.

## **Palabras clave:**

- *Covid-19*
- *SARS-COV-2*
- *Pregnancy*
- *Preterm birth*
- *Vertical transmission*
- *Low weight*

## INDICE

1. Introducción.
2. Justificación.
3. Objetivos (general y específicos).
4. Material y métodos.
5. Resultados y discusión.
6. Conclusiones.
7. Bibliografía.
8. Anexos.



# 1.Introducción.

A finales de 2019 en la ciudad de Wuhan, China, tuvo lugar la mutación de un nuevo Coronavirus, denominado SARS-CoV-2, que originó el epicentro de una epidemia sanitaria en China. Esta se extendió de forma rápida al resto de países ocasionando una pandemia global y un problema de salud pública masivo.

Hasta la fecha son 164 millones de personas infectadas por el virus, y el número de fallecidos por SARS-CoV-2 asciende a más de tres millones.

El coronavirus de tipo 2 es un nuevo virus que ocasiona una enfermedad que afecta al ser humano con un espectro de sintomatología variable. Desde estados asintomáticos, neumonía aguda severa con distress respiratorio, hasta la muerte. Tiene un origen zoonótico, es decir, se transmitió de un huésped animal a uno humano. Parece ser que el origen pudo estar en un Mercado Mayorista de Mariscos del Sur de China, ubicado en la ciudad de Wuhan.

La OMS declaró en Marzo de 2020 la pandemia por coronavirus (Covid-19) causante del Síndrome Respiratorio Severo Agudo por SARS-CoV-2(2).

Mientras asistimos a un incremento exponencial del número de contagiados y fallecidos, no dejan de publicarse diferentes estudios con tamaños muestrales variables que informan de resultados maternos y neonatales en pacientes infectadas con este virus. Sin embargo, la evidencia científica acerca de cómo afecta el nuevo coronavirus al embarazo permanece siendo todavía limitada.

El desarrollo embrionario y fetal intrauterino supone un periodo crítico para la viabilidad fetal. Es esta etapa de vulnerabilidad; cada tejido, órgano y sistema de un embrión muestra un período crítico durante el cual se puede desestructurar su desarrollo. Los virus que afectan a la gestante pueden ocasionar diferentes efectos en el embrión o feto; estos variarán en función del trimestre de la gestación en el que tenga lugar la infección.

Durante el embarazo la transmisión puede ocurrir vía transplacentaria, o vía ascendente, menos frecuente, dando lugar en el niño a una infección congénita. Durante el parto a través del contacto con secreciones infectadas en el canal del parto, dando origen a infecciones perinatales, y finalmente después del parto, a través de la lactancia materna o contacto con secreciones maternas, dando origen a infecciones post-natales. Estas tres vías de transmisión constituyen la llamada transmisión vertical de infecciones. (3).

La edad gestacional a la que tiene lugar la infección es de vital importancia a la hora del manejo y asesoramiento de las gestantes infectadas por virus; pues se sabe que algunas infecciones virales ocurridas durante el primer trimestre (infección precoz) se asocian con peores resultados perinatales.

Durante el embarazo ocurren diferentes cambios inmunológicos que tienen efectos sistémicos, y que suponen un incremento del riesgo de complicaciones por infecciones respiratorias. Tanto los cambios fisiológicos respiratorios que ocurren durante la gestación como aquellos no respiratorios pueden predisponer a la embarazada a la infección por SARS-CoV-2, así como asociar peores resultados materno-fetales (4).

Si nos remontamos a nuestros conocimientos previos sobre cómo ha influido otros coronavirus en la paciente gestante disponemos de los datos publicados acerca de 2 infecciones por coronavirus; el SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) y el MERS (Middle East Respiratory Syndrome).

La epidemia del SARS ocurrió entre 2002 y 2003. El agente causante, el SARS-CoV supuso en algunas series publicadas una mortalidad materna de hasta el 25%. (5). Se observaron abortos durante el primer trimestre en 4 de 7 casos. Dos de cinco gestantes tuvieron restricciones del crecimiento intrauterinas, y 4 de 5 finalizaron en parto prematuro. No hubo casos de transmisión vertical, sin embargo, la evolución en cuanto a morbi-mortalidad en pacientes infectadas con el SARS fue peor que en la población no gestante. (6)

El MERS es otra infección por otro coronavirus que puede ocasionar enfermedad respiratoria severa. Se inició en Arabia Saudí en 2012, y posteriormente se ha extendido a muchos otros países. El MERS-CoV en las series publicadas se asoció con resultados perinatales adversos en 10 de las 11 pacientes (91%), incluyendo muertes maternas, parto prematuro, necesidad de soporte ventilatorio de los recién nacidos, y muertes perinatales. Tampoco hubo confirmación en cuanto a la posibilidad de transmisión vertical. (5)

De hecho; en la pasada pandemia por H1N1 se observó cómo la gestación incrementaba la susceptibilidad para la enfermedad respiratoria severa, así como una mayor tasa de mortalidad de hasta el 3% en la población general y un 37% entre las mujeres embarazadas, y hasta 4 veces más de probabilidad para precisar de hospitalización, comparada con la población general. (7).

Si repasamos virus similares que conocemos pueden afectar a la gestación; nos encontramos en primer lugar con el **virus de la gripe (o H1N1)**, cuya infección durante el primer trimestre puede elevar el riesgo de malformaciones congénitas, del tipo labio leporino, defectos del tubo neural, hidrocefalia, y malformaciones congénitas cardíacas.(8)

Otros virus como el de la **rubéola**, cuya transmisión es también respiratoria, y cuya infección durante la gestación puede ocasionar una afectación fetal con secuelas importantes, el conocido Síndrome de Rubeola Congénita, cuya transmisión y afectación fetal depende del momento del contagio. Afortunadamente dado el programa de vacunación actual la transmisión de la infección ha quedado prácticamente erradicada (9).

Otras infecciones con resultados adversos durante el primer trimestre es la que ocurre secundaria al Citomegalovirus. El **citomegalovirus** produce una de las infecciones congénitas más frecuentes con una incidencia de infección materna primaria del 1-1,5 % y una prevalencia estimada de neonatos infectados entre 0,6 y 0,7%. De estos, 17-20% presentarán secuelas inmediatas o a largo plazo. CMV es una de las primeras causas de pérdida de audición durante la infancia (9).

El **parvovirus B19** durante el primer trimestre de la gestación, dado que es el periodo con mayor vulnerabilidad fetal, se ha asociado a riesgo elevado de pérdidas fetales y muertes fetales, cuando la infección ocurre antes de las 20 semanas de gestación.(10)

La neumonía durante la gestación es una de las infecciones de origen no obstétrico más prevalente, de hecho, se sitúa entre las 3 causas más frecuentes de muerte materna indirecta. (5) De hecho, la neumonía durante la gestación históricamente se ha asociado con determinadas variables negativas, en cuanto a resultados materno-perinatales adversos, como son el parto prematuro, la rotura prematura de membranas en gestaciones pretérmino, la restricción del crecimiento intrauterino, o diversas formas de pérdidas gestacionales.

## 2. Justificación.

Precisamos conocer las evidencias que hay en cuanto a la vulnerabilidad de las gestantes hacia la Covid-19, para así poder realizar un óptimo manejo de la protección de la trabajadora gestante, y lograr unos buenos resultados maternos y perinatales, eliminando el posible riesgo de transmisión vertical y otros efectos derivados de la repercusión de la situación clínica de la trabajadora sobre el feto.

La Ley de Prevención de Riesgos Laborales señala, según el artículo 26, que “se deberá llevar a cabo una evaluación de los riesgos a los que están expuestas las trabajadoras en situación de embarazo o parto reciente, a agentes, procedimientos o condiciones de trabajo que puedan influir negativamente en la salud de las trabajadoras o del feto, en cualquier actividad susceptible de presentar un riesgo específico. Si los resultados de la evaluación revelasen un riesgo para la seguridad y la salud o una posible repercusión sobre el embarazo o la lactancia de las citadas trabajadoras, el empresario adoptará las medidas necesarias para evitar la exposición a dicho riesgo, a través de una adaptación de las condiciones o del tiempo de trabajo de la trabajadora afectada. Cuando la adaptación no sea posible se optará por un cambio en su puesto de trabajo, compatible con su estado”. (11)

Dado que históricamente otros virus como el MERS y el SARS han supuesto un aumento de la morbimortalidad materna y fetal, y puesto que la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha acerca de SARS-CoV-2 y gestación son en formato de estudios retrospectivos y series de casos. Esto supone una evidencia escasa e insuficiente acerca de la influencia del virus en la gestación. Hasta la fecha no hay consenso entre los expertos y muchas cuestiones permanecen hasta la fecha sin responder, cuestiones que deben ser investigadas para arrojar una evidencia científica más sólida.

Esta revisión sistemática acerca de la influencia del nuevo coronavirus en la gestante nos servirá para conocer si las recomendaciones que aplicamos en cuanto a la protección de la embarazada en el trabajo es correcta y se ajusta a las necesidades de protección de la salud de la trabajadora embarazada.

### **3.Objetivos** (general y específicos)

Dado que la trabajadora gestante es un colectivo especialmente vulnerable, y puesto que es primordial su protección en el ámbito laboral, el objetivo principal de este trabajo es conocer las evidencias científicas más actuales sobre la repercusión de la infección por SARS-COV-2 en la gestación y el feto.

Otros temas de especial interés que supondrán los objetivos secundarios del trabajo son:

- Identificar los factores de riesgo que hacen a las trabajadoras embarazadas más susceptibles: Obesidad, hipertensión, y edad materna.
- Conocer la adecuación de las recomendaciones sanitarias sobre protección del embarazo y exposición a SARS-COV-2 a la evidencia científica existente.



## 4. Material y métodos.

El diseño es una revisión sistemática de la evidencia científica sobre la relación entre SARS-CoV-2 y los resultados materno-infantiles, basada en la bibliografía científica identificada mediante los siguientes términos: “Covid-19”, “SARS-COV-2”, “pregnancy”, “preterm birth”, “vertical transmisión”, “low weight”. Este estudio se ha diseñado seleccionando de la bibliografía estudios primarios y metaanálisis. Se siguieron las recomendaciones de la Guía PRISMA. (1)

La búsqueda bibliográfica se realizó en las siguientes bases de datos; Pubmed, Google Escolar, Cochrane Library y Scielo.

En primer lugar, se identificaron, mediante los abstracts y los títulos, aquellos artículos que cumplieran con los criterios de inclusión. En un segundo paso, se analizó en detalle cada abstract, seleccionándose aquellos que cumplieran los criterios de elegibilidad. Una vez analizado el abstract en profundidad, se incluyó en la colección a estudio, y se examinó el texto completo.

Los **criterios de elegibilidad** de los artículos a revisar figuran en la tabla 1.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Idioma; castellano e inglés.	Aquellos estudios que no hablan de resultados perinatales y maternos.
Grupo de estudio gestantes con PCR positiva para SARS-CoV-2 y sus recién nacidos.	Las revisiones sistemáticas.
Fecha de publicación; desde 1 Marzo de 2020 a 1 Marzo de 2021.	Aquellos con población diana no gestantes.

“Tabla 1. Criterios de elegibilidad”

Una vez seleccionados los artículos se llevó a cabo una lectura crítica sobre los mismos, aplicando los Criterios de calidad de comunicación para estudios observacionales STROBE (12) . La información detallada de cada artículo se plasmó en una tabla de síntesis. Posteriormente, se utilizaron los Criterios SIGN (13), para asignarles el nivel de evidencia científica. Una vez asignado el nivel de evidencia, se analizó en profundidad los resultados de cada uno de ellos en relación a los objetivos de la presente revisión.

A efectos de la revisión se utilizaron las siguientes **definiciones**:

- Diagnóstico de infección activa por SARS-CoV-2: resultado positivo a PCR.
- Parto prematuro: aquel que ocurre antes de la semana 37 de gestación.
- Bajo peso al nacer: peso menor de 2.500 gramos.



## 5. Resultados:

Como se puede visualizar en el diagrama de flujo de información, se identificaron un total de 45 artículos mediante los diferentes buscadores bibliográficos, una vez excluidos los duplicados, se eliminaron 12. Se analizaron en total 25 estudios a texto completo, y se excluyeron por no cumplir con los criterios de elegibilidad otros 12. Finalmente 13 fueron los incluidos para la revisión sistemática. Esta revisión incluye los resultados de 13 artículos con un total de 14.895 gestantes con sus recién nacidos, estudiadas.

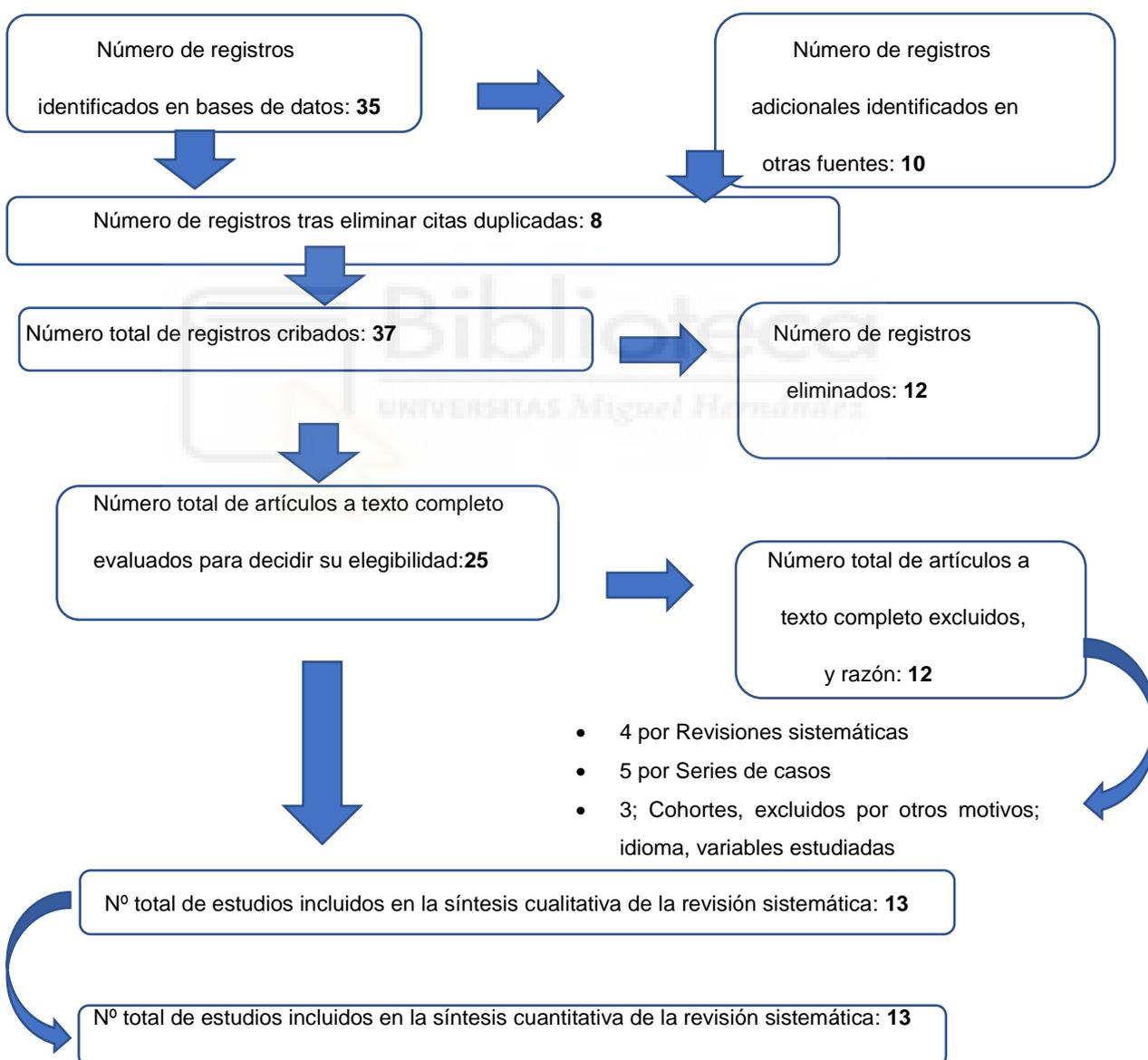


Diagrama de flujo de la información a través de las diferentes fases de una revisión sistemática.

## 5.1. Descripción de la literatura científica revisada:

Rong Yang; publica en el año 2020 el artículo **Pregnant women with COVID-19 and risk of adverse birth outcomes and maternal-fetal vertical transmission: a population-based cohort study in Wuhan, China** (14).

En cuanto al diseño; se trata un estudio de cohortes retrospectivo, cuya población diana son gestantes (gestación única).

Se seleccionaron de forma aleatoria 11.078 gestantes de la ciudad china de Wuhan, con un periodo de seguimiento entre el 13 de enero de 2020 y el 18 de marzo de 2020. Se dividieron en 2 grupos; 65 PCR SARS-CoV-2 positivas y 11.013 PCR SARS-CoV-2 negativas. La localización fue Wuhan.

El objetivo del estudio era conocer los resultados perinatales adversos asociados a la infección por SARS-CoV-2; de forma que se evaluaron las siguientes variables; sexo del recién nacido, asfixia neonatal, rotura prematura de membranas, parto prematuro y vía de parto (tasa de cesárea).

Se recogieron además diferentes variables sociodemográficas de la población, como son la edad materna, el nivel educativo de la gestante, la ocupación, la paridad, el número de gestación, la historia de abortos previos, y antecedentes de comorbilidades como hipertensión, diabetes o preeclampsia.

Para el análisis de los datos se empleó; el análisis univariado con Chi-cuadrado y un modelo de regresión logística multivariado para evaluar la asociación entre Covid-19 y resultados adversos perinatales.

La recogida de los datos se realizó a través de la base de datos oficial poblacional de Wuhan. Además, mediante llamadas telefónicas se obtuvo datos relacionados con los recién nacidos. Los casos positivos precisaron al menos dos PCR positivas. Se excluyeron las gestantes que presentaron síntomas típicos de la COVID-19, pero que los dos test realizados fueron negativos.

Los resultados del estudio fueron los siguientes. De las 11.078 gestantes analizadas, 65 resultaron positivas para SARS-CoV-2 por PCR, lo que supone el 0,57%. La incidencia de parto prematuro en el grupo de madres No Covid-19 fue del 5,2%, la incidencia de parto prematuro en grupo de madres Covid-19 positivas fue de 13,84%.

En cuanto a la vía de parto, la tasa de cesárea en el grupo No Covid-19 fue del 54,66%. Y llama la atención la tasa de cesárea en el grupo Covid-19 que fue del 80%; 52 de 65 terminaron en cesárea.

En cuanto a los resultados de los recién nacidos; la incidencia de recién nacidos SARS-CoV-2 test positivo fue del 0%. Únicamente muestra 1 caso de diarrea de los 58 analizados, así como 3 casos de fiebre de los 58 analizados (5,17%). Muestran entre sus datos una asociación entre Covid-19 materno y parto prematuro entre gestantes con cesárea como vía de parto, con una OR comparada con las gestantes no Covid-19 de 3,71 (95% CI 1,70 - 8,03).

Como conclusiones se observó que las gestantes Covid-19 tienen mayores tasas de parto prematuro y cesárea. Prácticamente el riesgo de prematuridad fue casi cuatro veces mayor para las embarazadas COVID-19 positivas, lo que revela una fuerte relación causa- efecto. En este estudio las madres Covid-19 tenían un mayor nivel de estudios/ocupacional que las madres Covid-19 negativas; esto se explica en el contexto de China porque las madres con mayor nivel educacional tienen acceso a mejores trabajos, y utilizan con mayor frecuencia al transporte público para llegar al trabajo. Esta exposición supone mayor probabilidad de entrar en contacto con el virus (comparado con aquellas que no precisan salir de casa para trabajar).

En cuanto a los resultados perinatales; se observó que todos los recién nacidos prematuros de este estudio fueron nacimientos yatrogénicos.

El estudio no evidencia transmisión vertical. De los 58 recién nacidos de madres Covid-19 positivas; ninguno presentó PCR positiva ni imágenes anormales en TC pulmonar. 3 de ellos tuvieron fiebre y uno presentó diarrea.

No hubo muertes maternas.

Como posibles limitaciones del estudio cabe señalar que durante el periodo desde el 13 de enero de 2020 al 4 de febrero de 2020; debido a la escasez de medios y a la no disponibilidad todavía de pruebas diagnósticas fiables, sólo se realizó PCR SARS-CoV-2 a las gestantes con clínica típica de Covid-19 (fiebre y tos) y/o hallazgos típicos en TAC pulmonar. Por tanto, no se testaron las pacientes asintomáticas; lo que podría ocasionar un sesgo de inclusión, con una errónea distribución de las pacientes en ambos grupos.

Es llamativa la tasa de cesárea tan elevada que tienen, que asciende al 80% en el grupo de COVID-19 positivas. En el estudio no se recogen las indicaciones de las

cesáreas, ni se menciona que hubiera cambios en los protocolos obstétricos como consecuencia a la infección materna.

Por otro lado, faltan datos para completar el análisis de la posible evidencia de transmisión vertical, como sería el estudio de sangre de cordón, líquido amniótico y estudio anatomopatológico de la placenta, no sólo la obtención de la muestra del recién nacido para realizar una PCR SARS-CoV-2. Tampoco hay información acerca de niveles de anticuerpos de tipo IgM o IgG fetales.

Se evidencia a la hora de interpretar los datos perinatales; una pérdida de datos; pues de los 65 nacimientos, sólo se obtuvo datos telefónicos de 58; pérdida de información de 7 recién nacidos.

Análisis de calidad;

Según la Declaración STROBE alcanza un valor de 19, los apartados con mejor puntuación son; una buena introducción y desarrollo del contexto y de los participantes; especial importancia su contexto pues es el epicentro de la pandemia. En cuanto a los métodos estadísticos faltan algunos datos, como el tratamiento de las variables sobre las que no existían datos acerca de los recién nacidos. Podría haber algún sesgo, como ya he comentado, derivado de la ausencia de cribado poblacional a todas las gestantes al ingreso con PCR. El descriptivo es correcto, con las variables demográficas de las participantes.

La evaluación del nivel de evidencia según los criterios SIGN es de 2+, por tanto, un estudio de cohortes bien realizado, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.

Reihaneh Pirjani, MD; publica el estudio **Maternal and neonatal outcomes in COVID-19 infected pregnancies: a prospective cohort study** (15).

Publicado en el 2020, es un estudio de cohortes prospectivo, en el que se seleccionaron de forma aleatoria 199 gestantes, y se dividen en dos grupos; un grupo de pacientes sintomáticas Covid-19 positivas (66) y otro grupo de pacientes asintomáticas y negativas, 133 como grupo control. Se seleccionaron las pacientes con diagnóstico desde el 1 de marzo al 1 de septiembre de 2020. El estudio tiene lugar en Teherán, Turquía.

El objetivo principal del estudio es analizar la asociación del SARS-CoV-2 con las siguientes variables efecto; tasa de cesárea, rotura prematura de membranas, pérdida fetal, parto prematuro y bajo peso al nacer.

Para el análisis estadístico de los datos utiliza el test de Chi-cuadrado para variables categóricas, el test de T-Student para variables continuas. Un modelo de regresión modificado de Poisson para los resultados adversos materno-fetales. Los Riesgo Relativos e Intervalos de confianza al 95%.

Realiza un buen control de los criterios de inclusión y de exclusión, y posteriormente ajuste para evitar sesgos con Índice de masa corporal (IMC), edad materna, tipo de parto previo, edad gestacional, problemas previos gestacionales y problemas médicos previos.

Como resultados se obtiene;

En cuanto a la vía de parto; la tasa de cesárea 53,76%; se observan diferencias significativas en la vía de parto entre el grupo Covid-19 y el No Covid, (RR: 1,54 95% CI: 1,04 – 2,27.  $p=0.003$ ). (RR ajustado de 1,31, 95% CI: 1,04 – 1,65  $p= 0,024$ ). Sin embargo, la indicación más frecuente de cesárea fue la cesárea anterior.

No se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre Covid-19 y parto prematuro (RR ajustado: 1,16 95% CI: 0,54 - 2,48,  $p = 0.689$ ). No asociación significativa entre Covid-19 y bajo peso al nacer (RR ajustado: 1,13, 95% CI: 0,55 – 2,31  $p=0.723$ ). No asociación significativa entre Covid-19 y RPM (RR ajustado: 0,19 95% CI 0,02 – 2,20  $p=0.186$ ). No asociación significativa entre Covid-19 y pérdida fetal (feto muerto intraútero) (RR ajustado: 1,41 95% CI: 0,08 – 18,37  $p = 0,614$ ).

A nivel materno; no hubo una asociación significativa entre el grupo Covid-19 y diabetes gestacional, restricción intrauterina del crecimiento ni preeclampsia. Sin embargo, el porcentaje de pacientes que precisaron soporte ventilatorio en UCI fue mayor en el grupo Covid-19 con un  $p$  valor de  $<0,001$ . No se observaron diferencias significativas en cuanto a antecedentes clínicos de las gestantes salvo en la hiperémesis gravídica, con un  $p$  valor  $<0,001$ .

En cuanto a los recién nacidos y la posibilidad de transmisión vertical, sólo obtuvieron una PCR positiva en un neonato del grupo de las positivas. Este único caso de posible transmisión vertical, al no disponer de los datos precisos para confirmarlo

(líquido amniótico, sangre de cordón, estudio de placenta), queda en el aire su diagnóstico.

Como conclusiones; en general no se hallaron diferencias en cuanto a los resultados gestacionales y neonatales, salvo en la mayor necesidad de soporte ventilatorio del grupo COVID-19, y en el tipo de parto, con una tasa de cesárea superior en el grupo Covid-19.

Limitaciones del estudio; en cuanto a la posible transmisión vertical, hubo un único dudoso caso de neonato con PCR SARS-CoV-2 positiva. Sin embargo, faltan datos de cultivo sangre de cordón, muestra nasofaríngea neonatal y estudio de placenta, para corroborar esa posible transmisión vertical.

Destacar que tuvieron una muerte materna al inicio del estudio de 22 años y 37 semanas de gestación que no incluyeron.

No hubo screening global de todas las embarazadas, sólo las sintomáticas. Por tanto, Es posible que alguna asintomática infectada esté dentro del grupo control (no infectadas). Para evitarlo se fue muy estricto con los criterios de exclusión del grupo de controles, repasando historia previa de contactos de riesgo.

Corto tiempo de exposición en la recogida de participantes, lo que da lugar a un pequeño tamaño muestral.

Como puntos fuertes del estudio: Es un diseño de cohorte prospectiva, cuando la mayoría publicados son cohortes retrospectivas. Realiza unos buenos criterios de inclusión y estrictos criterios de exclusión para evitar asintomáticas positivas en el grupo control. Además efectúa una buena recolección de datos con equipo entrenado. Pese al bajo tamaño muestral del estudio, es de los de mayor tamaño publicados, sin embargo, dado que la incidencia de resultados perinatales adversos es baja, el pequeño tamaño muestral conduce a un amplio intervalo de confianza.

Análisis de calidad;

Según la Declaración STROBE alcanza un valor de 22, siendo los apartados con mejor puntuación el del diseño del estudio, prospectivo, buenos criterios de inclusión y exclusión, pese a no tener cribado poblacional con PCR. Buen control de sesgos, así como recogida adecuada de datos por equipo entrenado. Por último, buen análisis de limitaciones y de puntos fuertes.

La evaluación del nivel de evidencia según los criterios SIGN es de 2++, dado que lo considero un estudio de cohortes de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar, y una alta probabilidad de que la relación, o los resultados obtenidos sea causal.

Mehmet Yekta Oncel, publica el estudio **A multicenter study on epidemiological and clinical characteristics of 125 newborns born to women infected with COVID-19 by Turkish Neonatal Society**(16).

Estudio multicéntrico de cohortes.

En el diseño del estudio se seleccionaron 125 gestantes con PCR positiva a SARS-CoV-2 al ingreso del parto, en el periodo que engloba del 15 de marzo al 15 de junio de 2020. Este estudio se lleva a cabo en Turquía, y en él participan 34 UCIs neonatales.

El objetivo primario del estudio es evaluar las características epidemiológicas y clínicas de los recién nacidos de la cohorte de madres infectadas; separados en dos grupos, los recién nacidos positivos para SARS-CoV-2 por PCR, y los negativos. Se analizaron las siguientes variables; prematuridad (<37s), bajo peso al nacer (<2500gr), mortalidad materna y neonatal, vía de parto (cesárea), edad gestacional, Apgar neonatal (Min 1 y 5), comorbilidades maternas (diabetes gestacional, hipertensión arterial, placenta previa) , hábito tabáquico, datos maternos analíticos, tiempo en días entre la aparición de los síntomas y el parto, tipo de lactancia utilizada, entre otros.

Para el análisis de datos utilizó el test de Shapiro-Wilk para la normalización de los datos y el t-test para el análisis de variables de distribución normal. El test de Mann-Whitney U para las variables de distribución no normal. Mann-Whitney U-test se utilizó para comparar los dos grupos (+ y -). El test de Chi-cuadrado se usó para comparar variables categóricas.

Los resultados del estudio fueron los siguientes; la tasa de cesárea en las gestantes participantes (125) fue de 71,2%. La tasa de prematuridad del 26,4%. La tasa de bajo peso al nacer fue de 12,8%. La tasa de neonatos positivos fue del 3.3% (4 de los 125).

Si comparamos la incidencia de prematuros en ambos grupos; en el grupo de recién nacidos PCR negativa a SARS-CoV-2 fue de 31%, y la del grupo de recién nacidos PCR positiva del 2%. El 75% de los neonatos del grupo positivo precisaron ventilación mecánica (3 de 4). En cuanto a la puntuación al nacer; el test de Apgar a los 5 minutos

fue menor en el grupo de los neonatos del grupo positivo. 8 (7-9) vs 9 (9-10), 95% CI 0,263-0,998  $p = 0.039$ .

En cuanto a los datos maternos; la tasa de mortalidad materna fue del 4,8%. Un 6,4% precisaron ingreso en UCI.

El estudio concluye con unas mayores tasas de parto prematuro, cesárea y mortalidad materna, en el grupo Covid-19 positivo, con una sospecha de posible transmisión vertical.

En cuanto a las limitaciones del estudio; en la selección de gestantes sólo testearon a las sintomáticas, y/o con historia de contacto con Covid-19. Posible sesgo de inclusión pues se quedaron fuera las asintomáticas con test positivo que probablemente hubieran tenido mejores datos en cuanto a resultados perinatales y maternos.

Muy bajo tamaño muestral el grupo de neonatos positivos ( $n=4$ ).

Incluye datos de recogida de muestras para estudio de la transmisión vertical; como tejido placentario, líquido amniótico, muestras de aspirado profundo a nivel traqueal, leche materna, sangre de cordón... (aunque con bajo número). Sin embargo, no se obtuvieron valores de Ac específicos (IgM e IgG).

Análisis de calidad;

Según la Declaración STROBE alcanza un valor de 18, siendo los apartados con mejor puntuación la exposición de los resultados, así como el análisis de los mismos. También conoce sus importantes limitaciones y posibles sesgos y así lo expresa.

La evaluación del nivel de evidencia según los criterios SIGN es de 2-, estudio de cohorte con alto riesgo de confusión, sesgo o azar, y una significativa probabilidad de que la relación no sea causal.

**Malavika Prabhu**, publica el estudio **Pregnancy and postpartum outcomes in a universally tested population for SARS-CoV-2 in New York City: a prospective cohort study** (17).

El estudio utiliza una cohorte prospectiva. Selecciona de forma aleatoria gestantes que ingresan con motivo de parto en 3 hospitales de Nueva York. En total son 675 gestantes separadas en 3 grupos; 15 Sintomáticas con PCR para SARS-CoV-2 positiva.

Como variables efecto estudia la mortalidad materna, mortalidad fetal, complicaciones postparto (fiebre, hipoxia, reingreso) y vía de parto / cesárea.

Analiza además otros datos como son; la edad materna, la raza / etnia, el nivel socioeconómico, así como las comorbilidades maternas (hipertensión arterial; diabetes pregestacional, obesidad).

Para el análisis de los datos; utiliza t-test para comparar las medias, el test de Wilcoxon rank-sum para comparar las medianas, el test de Chi-cuadrado para comparar variables categóricas, y por último, el test de Fisher para cualquier variable con resultado menor a 5.

En cuanto a los resultados, hubo diferencias en cuanto a la vía de parto (tasa de cesárea entre los 3 grupos); 46,7% en sintomáticas Covid-19 positivas, 45,5% en asintomáticas Covid-19 negativas, y 10,9 % en negativas, con  $p= 0,044$ . No hubo diferencias en cuanto al motivo de indicación de la cesárea.

No hubo diferencias en parto prematuro. ( $p=0,16$ ). Tampoco hubo diferencias en el bajo peso al nacer, Apgar neonatal, o necesidad de ingreso en UCI neonatal. Además, de entre los 71 recién nacidos, ninguno resultó ser positivo.

En cuanto a las complicaciones maternas; hubo diferencias en la tasa de incidencia de complicaciones postparto (fiebre, hipoxia, reingreso) en un 12,9% en el grupo Covid-19 positivas, frente a un 4,5% en el grupo negativo.

No hubo muertes maternas y ninguna paciente necesitó soporte ventilatorio.

Destacar que en el estudio de la anatomía patológica de la placenta mostró un incremento en la frecuencia de la mala perfusión vascular, indicativo de posible existencia de trombos en la circulación fetal (48,3% en grupo Covid-19 positivas, frente a 11,3% del grupo negativo,  $p >0,001$ ).

Como limitaciones del estudio; es posible la infravaloración en el grupo de sintomáticas positivas, (es posible hubiera alguna más sintomática, sin ella saberlo) pues se tuvo en cuenta los síntomas que decía la paciente al ingreso.

No evaluaron la historia de posible contacto de riesgo en las negativas. Conllevaría un test positivo a los días, que aumentaría el número del grupo de pacientes positivas.

El análisis que se realizó de la placenta no fue ciego, el patólogo conocía el diagnóstico de Covid-19.

La potencia de las evidencias del estudio está limitada por el bajo tamaño muestral dada la baja incidencia de resultados neonatales y maternos adversos.

No hubo cambios en los protocolos del manejo e indicación de las cesáreas. (a diferencia de los estudios chinos).

Los puntos fuertes del estudio son en primer lugar que estudia una cohorte amplia, de forma prospectiva, que proviene de 3 hospitales. En segundo lugar estudia la placenta en la mayoría de las pacientes (no en todas). En tercer lugar, refleja que no hubo diferencias en cuanto al motivo de indicación de la cesárea. Y finalmente, lleva a cabo un buen control de sesgos, captura completa de todos los datos.

Análisis de calidad;

Según la Declaración STROBE alcanza un valor de 21, siendo los apartados con mejor puntuación el diseño, así como la exposición de las variables y los resultados.

La evaluación del nivel de evidencia según los criterios SIGN es de 2++, dado que lo considero un estudio de cohortes de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar, y una alta probabilidad de que la relación, o los resultados obtenidos sea causal.

**Di Mascio, Daniele publica el estudio *Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection. The WAPM (World Association of Perinatal Medicine) Working Group on COVID-19*(18).**

Este estudio multinacional se publica en el año 2021. En cuanto al diseño, es un estudio de cohortes retrospectivo. La población diana son gestantes SARS-CoV-2 positivas, confirmadas mediante PCR con diagnóstico entre el 1 de febrero de 2020 y el 30 de abril de 2020 en 72 centros de 22 países diferentes (Argentina, Australia, Bélgica, Brasil, Colombia, República Checa, Finlandia, Alemania, Grecia, Israel, Italia, el Norte de Macedonia, Perú, Portugal, República de Kosovo, Rumanía, Rusia, Serbia, Eslovenia, España, Turquía y EEUU). Se seleccionaron de forma aleatoria 388 gestantes con embarazo único y PCR positiva para SARS-CoV-2. Se seleccionaron únicamente aquellas gestantes que fueron diagnosticadas durante el embarazo en el momento previo al parto, fueron excluidas aquellas cuyo diagnóstico fue previo a la gestación o en el postparto.

Los neonatos de madres positivas se cribaron mediante una prueba PCR para SARS-CoV-2 de muestra de nasofaringe durante las primeras 24 horas tras el nacimiento.

El objetivo primario fue analizar la mortalidad y morbilidad materna, mediante un score compuesto de variables efecto maternas, entre ellas; necesidad de ingreso en UCI, necesidad de ventilación mecánica o muerte.

El objetivo secundario era analizar los resultados perinatales, utilizando igualmente un score compuesto, con las siguientes variables efecto: pérdidas gestacionales, parto prematuro, posible transmisión vertical, muertes neonatales, necesidad de UCI neonatal, bajo peso al nacer y restricción del crecimiento intrauterino.

Primero evaluaron los objetivos primario y secundario en la cohorte de forma global (388 pacientes), y posteriormente se separaron en dos grupos; sintomáticas y asintomáticas.

Para el análisis de datos se utilizó el test Chi-cuadrado, el test T- de Student y otros como el test de Wilcoxon y el de Mann-Whitney U. Por último, se realizó un análisis multivariante para evaluar el potencial predictor de los resultados perinatales adversos. Se utilizaron OR crudo y OR ajustado y el p valor <0.05 fue considerado como estadísticamente significativo.

Los resultados perinatales fueron; la edad gestacional media al diagnóstico de la infección fue de 30,6 +/- 9,5 semanas, el 8% (31 casos) de las gestantes se diagnosticaron durante el primer trimestre, el 22,2% (86/388) se diagnosticaron durante el segundo trimestre, y finalmente 271 de 388, un 69,8%, en el tercero.

En cuanto a la vía de parto, la tasa de cesárea del 54,2%. La tasa de parto prematuro fue del 26,3%; de ellas el 80% fue por indicación médica, el 20% restante fueron partos prematuros espontáneos.

La Tasa de ingreso en Uci neonatal fue de 27,5% (de los 251 recién nacidos vivos). Sólo uno de los 251 (0,4%) tuvo un test PCR positivo para SARS-CoV-2. Hubo un 2% de muertes neonatales (de los nacidos vivos 251). Hubo una tasa de muerte perinatal total de 4,1%, 11 casos, 10 de ellos provenían de madres sintomáticas al ingreso. Sólo un recién nacido (0,4%) de los 251 fue positivo PCR para SARS-CoV-2 en la muestra realizada a nivel nasofaríngeo tras el parto; la madre resultó positiva durante el tercer trimestre de gestación. Sin embargo, no se obtuvieron muestras de sangre de cordón, ni de líquido amniótico, ni se estudió la placenta. El recién nacido fue asintomático, y por tanto al no realizar el estudio completo, es imposible conocer de forma cierta si el

contagio fue intrauterino (hablaríamos pues de una transmisión vertical antenatal) o inmediatamente tras el parto (transmisión vertical perinatal).

Los resultados maternos adversos ocurrieron en un 12,1%, en total 47 de las 388 gestantes. De estas; 43 precisaron ingreso en UCI, un 11%, y 36 requirieron soporte ventilatorio, un 9,3%.

En este estudio hubo 3 muertes maternas; lo que supone una tasa de mortalidad del 0,8%. La primera de ellas fue una paciente de 33 años con una diabetes mellitus tipo 2. Ingresa a las 33 semanas de gestación con un feto muerto intrauterino, febril e inconsciente. A nivel radiológico, llama la atención unos infiltrados pulmonares bilaterales y atelectasias junto con una elevación del hemidiafragma derecho. La paciente ingresa en UCI, es intubada y fallece tras un paro cardíaco junto con un fallo hepático grave. La segunda paciente tenía 27 años de edad, ingresa en el hospital con 34 semanas de gestación y una disnea severa. Se realizó una cesárea urgente mientras se procedió a administrar oxigenoterapia a presión positiva, finalmente tras lograr ser intubada falleció. Por último, la tercera paciente tenía 31 años de edad, y 38 semanas de gestación. Ingresó con una sintomatología de mialgias, fatiga, dolor de garganta e hipertensión severa. Se realizó una cesárea urgente ante la imposibilidad de controlar el cuadro hipertensivo, finalmente desarrolló una pre-eclampsia severa, ingresó en UCI para la recuperación quirúrgica, precisó de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) por fallo agudo respiratorio, con un neumotórax y una hemorragia pulmonar severa derecha, falleció a los 8 días de la cesárea.

Como conclusiones; la mortalidad materna por infección debida al SARS-CoV-2 en la gestante apareció con una frecuencia del 0,8%, y el 11% precisaron de ingreso en UCI. Sólo hubo un único caso de posible transmisión vertical.

Como limitaciones del estudio; sigue a una cohorte de forma retrospectiva. Solo incluye paciente con origen mediano y alto nivel económico del país, por tanto, los resultados no serían extrapolables a las gestantes con origen en países de menor nivel económico (o países de bajos ingresos).

Es posible que haya cierta heterogenicidad en el manejo de pacientes pues provienen de diferentes centros, y no queda reflejada la uniformidad de criterios en manejo médico. Además, en cuanto al análisis de la tasa de cesáreas, en este estudio tampoco están recogidas las indicaciones de las mismas.

No se realizó screening (PCR para SARS-CoV-2) a todas las gestantes, sólo a las sintomáticas, de forma que, aunque el porcentaje de asintomáticas en la cohorte fue

baja, los resultados perinatales y maternos serían mejores en una cohorte que hubiera sido cribada de forma universal para el virus, ya que la tasa de asintomáticas puede ser muy elevada.

No tiene grupo control Covid negativo para comparar.

No incluyeron las Covid positivas en el primer o segundo trimestre, cuya PCR se negativizó en el ingreso.

Otra limitación es el uso del conjunto de resultados maternos adversos (o un score de resultados adversos compuesto), dada la baja prevalencia del resultado adverso por separado. Se eligió utilizar este score compuesto para que no se viera disminuida la potencia del análisis. Pero supone que no se puede analizar por subgrupos la incidencia de cada una de las variables efecto.

Por último; no estudiaron sangre de cordón, placenta ni líquido amniótico para corroborar el único posible caso de transmisión vertical.

Como puntos fuertes del estudio; es una cohorte amplia que proviene de 72 hospitales de 22 países.

Análisis de calidad;

Según la Declaración STROBE alcanza un valor de 21, siendo los apartados con mejor puntuación el diseño del estudio, con amplio tamaño muestral, buena definición de variables, y buena descripción de los datos de forma descriptiva. En cuanto a los puntos menos fuertes destaca, como ya he comentado previamente, la posible cierta heterogeneidad de los grupos, pues las pacientes provienen de diferentes centros, y 22 países, no queda reflejada la uniformidad en cuanto al criterio en los protocolos médicos. Por otro lado, la ausencia de cribado poblacional con PCR a todas las pacientes hace que pueda haber cierto sesgo de inclusión en los grupos. Sin embargo, se da por hecho que el cribado poblacional al inicio de la pandemia, durante la primera ola, no fue posible en todos los centros, debido a la sobrecarga asistencial y a la ausencia de métodos diagnósticos.

La evaluación del nivel de evidencia según los criterios SIGN es de 2+ dado que se trata de un estudio de cohortes bien realizado, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.

El WAPM (World Association of Perinatal Medicine) Working Group on COVID-19; con Gabriele Saccone, Cihat Sen y Daniele Di Mascio, como principales autores, publican el

estudio **Perinatal mortality and morbidity of SARS-COV-2 infection during pregnancy in European countries: Findings from an international study**(19).

La fecha de publicación es 2021. Este estudio es un análisis secundario del ya comentado, internacional WAPM. Una vez evaluados los objetivos primarios y secundarios en la cohorte inicial, se separaron en dos grupos; gestantes europeas y no europeas; y en alto nivel económico del país y medio nivel.

El diseño es el mismo, una cohorte, retrospectiva. Con una muestra, 257 gestantes SARS-CoV-2 positivas, seleccionadas de forma aleatoria y separadas en dos grupos; europeas (203) y no europeas (54). Originadas de 72 centros de 22 países diferentes.

Las variables efecto estudiadas son las mismas que en el WAMP, al igual que el tipo de test utilizados para su análisis.

Los resultados son una tasa de pérdida gestacional en el grupo de europeas menor, comparada con el de No-europeas (1,0% vs 7,4%, OR: 0,12 p=0,02).

La tasa de necesidad de ingreso en UCI neonatal fue menor en el grupo de europeas (23,9 % vs 42%, OR: 0,43%, p=0,01).

No hay diferencias en cuanto a restricción de crecimiento intrauterino en ambos grupos, tampoco en bajo peso ni en posible transmisión vertical.

En conclusión, las europeas tienen mejores resultados perinatales comparadas con el grupo de No-europeas, pese a ser más mayores (edad) de forma significativa (p<0,0001) y pese a tener mayor tasa de enfermedades crónicas de base (p = 0,003).

Es posible que la diferencia en los sistemas de salud, la economía del país, la heterogeneidad en el manejo de ambos, madre y feto, así como los diferentes criterios de admisión en la UCI neonatal puedan afectar de forma independiente a los resultados perinatales.

Análisis de calidad;

Al ser un estudio secundario del WAMP, por mi parte según la Declaración STROBE alcanza un valor similar al análisis primario; 21 puntos, por diseño y limitaciones iguales.

La evaluación del nivel de evidencia según los criterios SIGN es de 2++; es un estudio de alta calidad, arroja datos interesantes en cuanto a la variabilidad en función de los países.

El WAPM (World Association of Perinatal Medicine) Working Group on COVID-19; con Gabriele Saccone, Cihat Sen y Daniele Di Mascio, como principales autores, publica el estudio **Risk factors associated with adverse fetal outcomes in pregnancies affected by Coronavirus disease 2019 (Covid-19): a secondary analysis of WAPM study on COVID-19(20)**.

Este es un análisis secundario de la cohorte utilizada en el WAMP.

De igual forma, se seleccionó la cohorte de 388 gestantes (gestaciones únicas) PCR SARS-CoV-2 positivas.

En este análisis secundario el objetivo era evaluar un conjunto de resultados perinatales adversos, entre los que se encontraban estos: aborto (<22sem), muerte fetal intrauterina (>22sem), muerte neonatal y muerte perinatal.

Otras variables estudiadas: parto prematuro, transmisión vertical, vía de parto (Cesárea) y bajo peso al nacer. Los tests utilizados fueron los mismos que en el WAMP.

Los resultados fueron una tasa de parto por cesárea: del 54,2% (48,0-60,2). Tasa de parto prematuro: 26,3% (21,4-31,9). Tasa de bajo peso al nacer 20,7% (16,2-26,2) y una posible transmisión vertical: 0,4% (0,4-3,3). Señalar, que la tasa de resultados perinatales adversos fue significativamente mayor cuando la infección tuvo lugar en el primer trimestre (35,3 vs 2%,  $p < 0,001$ ).

Como conclusiones; en gestaciones complicadas por Covid-19 la tasa de muerte perinatal fue del 4%, asociada en la mayoría de los casos a la prematuridad. La tasa de transmisión vertical fue inexistente. De los 250 recién nacidos vivos, sólo uno (0,4%) fue positivo para PCR SARS-CoV-2 tras el nacimiento. Este único recién nacido con PCR positiva tras el nacimiento, provenía de una madre que resultó positiva en el III trimestre de la gestación. El recién nacido fue asintomático en todo momento, y se le realizó una PCR a los 14 días, cuyo resultado fue negativo.

Finalmente; la infección a edad gestacional precoz, la necesidad materna de ventilación mecánica y el bajo peso al nacer son los mayores determinantes de los resultados perinatales adversos en fetos con infección materna por COVID-19.

Análisis de calidad;

Al ser un estudio secundario del WAMP, por mi parte según la Declaración STROBE alcanza un valor similar al análisis primario. 21 puntos, por diseño y limitaciones iguales.

La evaluación del nivel de evidencia según los criterios SIGN es de 2+; dado que lo considero un estudio de cohortes bien realizado, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal. Arroja datos interesantes que provienen de la cohorte más amplia publicada hasta la fecha.

**Marian Knight, publica el estudio Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study (21).**

Es un estudio de cohortes prospectivo donde la población diana son las gestantes PCR SARS-CoV-2 positivo. Se seleccionaron de forma aleatoria 427 gestantes.

Se evaluaron las siguientes variables; la tasa de mortalidad materna, la tasa de mortalidad fetal, la necesidad de ingreso en UCI, el parto prematuro, la pérdida fetal, la vía de parto / tasa de cesárea, la necesidad de ingreso en UCI neonatal.

Otras variables evaluadas fueron: obesidad, la edad materna, raza / etnicidad y las comorbilidades maternas

La forma de recogida de datos fue mediante el UKOSS plataforma de búsqueda nacional poblacional de 194 hospitales de UK. Señalar que excluye de la cohorte aquellas gestantes que provienen de los barrios de London, West Midlands y North West, para conocer la proporción de mujeres de raza negra y otras etnias minoritarias que ingresan. En cuanto al análisis, aporta datos acerca de la incidencia, tantos por cien, y riesgo relativo, con los IC al 95%.

Los resultados fueron; la tasa de cesárea fue del 59%. La tasa de parto prematuro fue de 12%. Además; El 10% de las gestantes necesitaron soporte ventilatorio. La tasa de mortalidad materna fue del 1%, y el 34% de las gestantes tenían comorbilidades médicas. Recaltar que el 41% tenían una edad materna de 35 años o más. Como dato importante; el 69% tenían sobrepeso u obesidad. El 56% de las embarazadas ingresadas era de raza negra o de otro grupo de etnia minoritaria.

En cuanto a los recién nacidos; un 5% de los recién nacidos fueron positivos PCR SARS-CoV-2, la mitad de ellos en las primeras 12 horas de vida.

Son limitaciones del estudio que no recoge datos acerca de evolución de las pacientes, tampoco de las pacientes que consultaron y fueron dadas de alta. Faltan datos acerca del aislamiento de madres y neonatos positivos, para verificar esa posible tasa de transmisión vertical.

Como puntos fuertes del estudio recoge datos acerca de una amplia cohorte obtenida de una base de datos nacional UKOSS, base de datos fiable poblacional, diseñada desde 2012, y activa frente a otras pandemias como H1N1 o Zika.

Análisis de calidad;

Según la Declaración STROBE alcanza un valor de 16, siendo los apartados con mejor puntuación el diseño por la forma de recogida de datos de una base poblacional nacional, por tanto, ofrece una amplia cohorte para su seguimiento, limitada por participar hasta 194 hospitales de Inglaterra donde los protocolos y los criterios médicos pueden ser diferentes, y no queda reflejado. De igual forma hay información que no queda reflejada en las bases de datos poblacionales. Maneja bien los datos, tanto la pérdida de datos por ausencia de respuesta como los duplicados. Asume las limitaciones del mismo. Recordemos que es un estudio diseñado en 2012, que se ha mantenido a la espera de activación ante una nueva pandemia.

La evaluación del nivel de evidencia según los criterios SIGN es de 2+, estudio de cohorte o de caso control bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.

**Rasha Khoury, MD. publica el estudio Characteristics and Outcomes of 241 Births to Women With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection at Five New York City Medical Centers (22).**

Es un estudio de cohortes prospectivo. La población diana son gestantes con PCR positiva para SARS-CoV-2, 241 en total. La muestra se seleccionó de forma aleatoria. La PCR para el SARS-CoV-2 se realizó a las gestantes al ingreso del parto. Posteriormente fueron separadas en dos grupos; asintomáticas y sintomáticas.

Se estudiaron las siguientes variables a estudio; la vía de parto, tasa de cesárea, la tasa de parto prematuro, la mortalidad neonatal y la mortalidad materna.

También se recogieron las siguientes variables sociodemográficas; datos demográficos, comorbilidades médicas, complicaciones maternas, datos de laboratorio y severidad de la enfermedad de las pacientes.

Los tests utilizados fueron Chi-cuadrado, Test Cochrane-Armitage y el p valor  $<0.05$  se consideró estadísticamente significativo. Para el control de los sesgos, se estratificó con variables sociodemográficas.

En cuanto a los resultados, referente a la vía de parto; la tasa general de cesárea fue de 41,5%, de 46,2% en el grupo de nulíparas. La tasa fue diferente en función de la severidad de la enfermedad de la paciente; fue del 52,4% en las Covid-19 en cuadros severos, y de 91,7% en las que su estadio era crítico. De forma que; hay una tendencia estadísticamente significativa entre la severidad del cuadro COVID-19 y la tasa de cesáreas; de forma que la tasa aumenta a medida que aumenta la severidad de la enfermedad. RR de cesárea es de 2,8 (95% CI 2,0-3,8) para el estado crítico de COVID-19, y de 1,6 (95% CI 1,1-2,3) para el estado severo.

En cuanto al parto prematuro; la tasa de parto prematuro fue de 14,6%. De igual modo ocurre que hay una tendencia significativa con el riesgo de parto prematuro y la severidad del cuadro ( $P<0,01$ ). RR de parto pretérmino es de 5,4 (2,6 – 11,3) para los casos críticos.

La tasa de pacientes asintomáticas positivas para SARS-CoV-2 fue del 62,7%.

La necesidad de ingreso en UCI fue del 7,1%, de ellas el 3,7% necesitaron de ventilación mecánica. No hubo muertes maternas.

El IMC mayor o igual a 30 se asoció con casos de COVID-19 más severos ( $p=0,01$ ). Por tanto la obesidad y sobrepeso se asociaron con cuadros severos.

El 97,5% de los recién nacidos fue negativo para el SARS-CoV-2 al nacer.

En conclusión; Los cuadros severos se asociaron a tasas más altas de cesárea y de parto prematuro. La obesidad, con IMC mayor de 30 se asoció con cuadros más severos de enfermedad por COVID-19.

En cuanto a las limitaciones; no se realizó cribado universal en todos los hospitales, aunque sí a la mayoría, participaron 5 hospitales de Nueva York, 3 de ellos

hicieron cribado a todas, uno de ellos utilizaba sintomatología típica y/o historia de contacto de riesgo para inclusión, y posteriormente pasó al cribado con PCR, el quinto sólo utilizó clínica e historia de riesgo, esto supone una posible errónea clasificación de las pacientes, sobretodo teniendo en cuenta que obtuvieron una tasa de asintomáticas positivas del 62,7%.

Como punto fuerte recoge todas las indicaciones de las cesáreas.

Análisis de calidad;

Según la Declaración STROBE alcanza un valor de 21, siendo los apartados con mejor puntuación el diseño, amplia cohorte prospectiva. Buena exposición de resultados, incluyendo las limitaciones. Discusión interesante.

La evaluación del nivel de evidencia según los criterios SIGN es de 2++; es un estudio de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar, y una alta probabilidad de que la relación, o los resultados obtenidos sea causal.

Monica Cruz-Lemini, publica en 2021 el artículo **Obstetric Outcomes of SARS-CoV-2 Infection in Asymptomatic Pregnant Women** (23).

Este estudio español de cohortes también utiliza como población diana a las gestantes con PCR para SARS-CoV-2 positiva al ingreso. La selección fue aleatoria, de un total de 604, se dividieron en 2 grupos. 174 asintomáticas con PCR positiva y 430 negativas. El periodo de inclusión fue desde el 23 de marzo de 2020 al 31 de mayo de 2020. Se excluyeron por tanto las pacientes sintomáticas, tanto durante el periodo antenatal, como durante el parto, y en el postparto.

Se estudiaron las siguientes variables; la vía de parto, la rotura prematura de membranas, las pérdidas gestacionales, la rotura prematura de membranas pretérmino, la necesidad de UCI neonatal y por último el parto prematuro.

De igual forma se recogieron las siguientes variables para posterior análisis estratificado por grupos; edad gestacional, edad materna, raza, IMC – Obesidad, paridad, patología de base (enfermedad cardíaca, pulmonar, Asma, trombofilia, anemia) y hábito tabáquico.

Para el análisis de los datos se utilizaron; el test Kolmogorov-Smirnov o Test de Shapiro-Wilk, media y porcentajes, el test de Mann-Whitney's U, el test de Pearson Chi cuadrado o Test de Fisher. El P valor  $<0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

Buena selección y manejo del grupo control, para evitar que se incluyan asintomáticas positivas en el grupo negativo. Control de otras variables asociadas con análisis de regresión logística multivariable.

En cuanto a los resultados; no hubo diferencias significativas en la tasa de parto prematuro; 7,5% en grupo infectadas y 6,5% en no infectadas; OR= 1,16, 95% CI 0,59-2,29; no significativo. Tampoco las hubo en cuanto a la tasa de cesáreas; 20,7% en infectadas, frente a 17,2% de no infectadas; (OR 1,25, 95% CI 0,81-1,95); no significativo. Incluso a la hora de comparar pérdidas fetales, sin diferencias entre ambos grupos.

En cuanto a la rotura prematura de membranas a término, llama la atención una mayor tasa para las infectadas (17,8% infectadas frente a 10,2% no infectadas, (OR ajustada 1,90, 95% IC 1,16-3,13;  $p = 0,011$ ). Este hallazgo de mayor tasa de rotura prematura de membranas fue aún más llamativo en el grupo de gestantes nuligestas, que no tienen factores de riesgo para aumentar la tasa de bolsa rota, como lo son el antecedente de parto prematuro, cesárea o resultados perinatales adversos como la preeclampsia. Sin embargo, pese a este hallazgo, no parece haber una asociación con aumento de riesgo de parto pretérmino u otros riesgos neonatales.

En cuanto a los resultados maternos; destaca que en este estudio no hubo muertes maternas.

Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre la necesidad de ingreso en UCI neonatal de los recién nacidos entre ambos grupos, más elevada en el grupo de infectadas (6,9% vs 1,6% no infectadas, OR 4,48, 95% CI 1,73-11,55;  $p = 0,001$ ).

La tasa de positividad de SARS-CoV-2 fue del 2,4%.

No hubo diferencias en las variables antropométricas.

El grupo de asintomáticas mostró un pequeño incremento con origen Latino América ( $p=0,002$ ) y etnia negra ( $p=0,003$ ) comparado con el grupo de no infectadas.

Las comorbilidades maternas en ambos grupos fueron similares. La historia obstétrica en ambos grupos fue similar. La tasa de ingreso antenatal para el grupo de asintomáticas fue mayor de un 35,6%, comparada con el grupo de pacientes no infectadas (11,4%), con un p valor  $<0,001$ .

Como conclusiones; las madres asintomáticas SARS-CoV-2 positivas tienen una mayor tasa de RPM a término, sin aumento de complicaciones perinatales, comparado con las negativas (OR ajustada 1,88, 95% IC 1,13-3,11;  $p = 0,015$ ).

Como puntos fuertes; es un estudio multicéntrico, en el que intervienen 42 hospitales. Se llevó a cabo screening con PCR para SARS-CoV-2 al ingreso a todas las pacientes. En el grupo control, se exigió que las pacientes fueran negativas de síntomas hasta 6 semanas postparto, y se les realizó PCR seriadas. La selección de controles en el mismo periodo temporal que los casos, y de los mismos hospitales.

Por último, aporta datos del ingreso, del parto y del postparto hasta 6 semanas (el único). Al seguirlas hasta 6 semanas postparto, descartaron a aquellas que ingresaron siendo negativas y se positivizaron en estas 6 semanas (ello habría supuesto una mala clasificación de las negativas).

Análisis de calidad;

Según la Declaración STROBE alcanza un valor de 22, siendo los apartados con mejor puntuación el diseño del estudio, prospectivo, por ser de los pocos que compara los resultados materno-fetales entre positivas asintomáticas y no infectadas, por la buena definición de variables, por la selección estricta del grupo no infectadas para evitar sesgos de inclusión, y buena descripción de los resultados de forma descriptiva. Por último, es de los pocos, que considera que sus resultados, dado su diseño, pueden generalizarse, ser aplicados al resto de la población.

La evaluación del nivel de evidencia según los criterios SIGN es de 2++; es un estudio de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar, y una alta probabilidad de que la relación, o los resultados obtenidos sea causal.

Ioannis Bellou, publica el estudio **Maternal and perinatal outcomes in pregnant women infected by SARS-CoV-2: A meta-analysis**(24).

Este metaanálisis; incluye 16 estudios observacionales y 44 series de casos. Aporta información sobre gestantes SARS-CoV-2 positivas y sus recién nacidos. La muestra total analizada supone 920 recién nacidos, nacidos de madres infectadas con SARS-CoV-2. De ellos 158 provienen de estudios de series de casos. En general la mayoría de la cohorte de este estudio proviene de artículos chinos.

Se evaluaron los resultados maternos y neonatales de las pacientes infectadas por SARS-CoV-2, entre ellos vía de parto, parto prematuro, rotura prematura de membranas, muerte materna y fetal, distress fetal...

Para el análisis de los datos separó en dos grupos, los que provenían de series de casos, pues daban información individual de cada paciente, y los que provenían de estudios observacionales. Así se compararon los resultados perinatales y maternos en ambos grupos.

Para evitar los sesgos de inclusión, dos fueron los buscadores de datos, y se llevó a cabo un control exhaustivo para evitar duplicidades de casos.

Se utilizó el test de Mann-Whitney U para las diferencias entre las medias. Para comparar variables categóricas se utilizó el test de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. Finalmente se realizó un análisis multivariado por regresión logística, en función de los diferentes factores maternos. Se utilizaron índice de inconsistencia para calcular la heterogeneidad de ambos grupos. El p valor fue de <0,10 significativo.

Los resultados fueron: el 15% de las pacientes infectadas fueron asintomáticas. La vía de parto fue en un 83,5% la cesárea (series de casos) 66% en estudios observacionales. La tasa de cesárea fue superior en los estudios con origen China; 88% vs 30%.

Se observó enfermedad severa en el 11% de los casos, documentada de los estudios de series de casos, y un 7% (95% CI: 4-10%) en los estudios observacionales. En cuanto a mortalidad materna reportan 2 casos.

La tasa de transmisión neonatal no fue diferente entre los grupos con y sin enfermedad severa; (OR: 1,94, 95% CI: 0,50-7,60). El parto prematuro ocurrió en el 29,7% y el 16% (95% CI: 11-21%) datos obtenidos según origen, series de casos y estudios observacionales, respectivamente. La pérdida gestacional ocurrió en 3 casos y 2 muertes neonatales se observaron.

La transmisión vertical diagnosticada en 4 casos; mediante positividad PCR SARS-CoV-2 en líquido amniótico y/o en la placenta o mediante IgM positivos en la sangre neonatal tras el parto. Hubo 6 casos de sospecha además; que no pudieron ser estudiados de forma correcta por la sospecha con retraso y no aislamiento.

Como conclusiones; el curso clínico materno y neonatal suele ser típicamente leve, asociando tasas de mortalidad bajas. El riesgo de transmisión vertical se sospecha que es bajo, y puede no estar asociado a la enfermedad severa materna.

El hipotiroidismo materno se presentó en este estudio como el único factor materno que asoció mayor riesgo de transmisión vertical; pero el tamaño muestral fue muy pequeño, es preciso ampliar la muestra. De las 6 gestantes con hipotiroidismo, 4 tuvieron recién nacidos con PCR positiva para SARS-CoV-2. Esta asociación se mostró estadísticamente significativa en el análisis de regresión multivariada. Es posible que las hormonas tiroideas ejerzan un papel protector en la placenta, de forma que su déficit pueda suponer un mayor riesgo de transmisión vertical del virus.

Se necesitan más estudios para aclarar cuales son los factores de riesgo asociados a la transmisión viral y la enfermedad severa en la población neonatal.

Análisis de calidad;

Según la Declaración STROBE alcanza un valor de 21, siendo los apartados con mejor puntuación el diseño de comparativa entre resultados obtenidos de estudios de serie de casos, y los que provienen de observacionales, importante establecer diferencias y conocer las limitaciones cuando el tamaño muestral es bajo. Conoce las limitaciones y la exposición de los datos es correcta e interesante.

La evaluación del nivel de evidencia según los criterios SIGN es de 2++; es un estudio de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar, y una alta probabilidad de que la relación, o los resultados obtenidos sea causal.

Carrasco publica en 2021 el artículo **SARS-COV-2 infection in pregnant women and newborns in a Spanish cohort (GESNEO-COVID) during the first wave**(25).

Es un estudio de cohortes, prospectivo y multicéntrico, que proviene de la cohorte española GESNEO-COVID.

Fueron seleccionadas para ser incluidas en este estudio las gestantes con PCR para SARS-CoV-2 positivas y/o la positividad para anticuerpos IgG y/o IgM en suero, y/o aquellas con muy alta sospecha de enfermedad COVID-19 pero con ambas pruebas, tanto PCR como anticuerpos negativos. En total una cohorte de 105 gestantes, con sus 107 recién nacidos (2 gemelares).

El periodo de selección de las participantes fue desde el 15 de marzo de 2020 al 31 de julio de 2020. Fueron excluidas de este estudio las gestantes con abortos, pérdidas fetales o muerte neonatal.

Durante el primer mes de la primera ola no hubo cribado sistemático con PCR a todas las gestantes, sólo se cribó a las sintomáticas. Pero a partir del 15 de abril se estableció el cribado a todas las gestantes, y por tanto pasaron a formar parte del estudio aquellas asintomáticas positivas.

Como métodos estadísticos utilizados; las variables continuas las expresaron mediante IQR. Las variables categóricas se expresaron mediante la cifra total o un porcentaje (%). Se utilizaron el test de Chi-cuadrado o el Test de Fisher, para comparar variables categóricas, y el Test de U Mann-Whitney para comparar variables continuas. Por último, se comprobó la asociación entre la sintomatología clínica, los datos de laboratorio y las variables sociodemográficas con la neumonía durante la gestación, la tasa de cesárea y el parto prematuro usando un análisis multivariante.

El p valor considerado estadísticamente significativo fue menor de 0,05.

Como resultados;

La media de edad entre las embarazadas al parto fue de 34,1 (IQR: 28,8-37,1) años. Se observó que un 59,6% de la muestra eran de raza caucásica, y un 28,8% latinoamericanas.

En cuanto al momento del diagnóstico, no hubo gestantes del primer trimestre, la mayoría un 93,3% fueron pacientes infectadas durante el tercer trimestre, y apenas un 6,7% del segundo trimestre.

En cuanto a las comorbilidades de las pacientes; un 34,3% las presentaba; 6,7% obesidad, 1,9% hipertensión, 1,9% asma, 6,7% diabetes gestacional, 10,5% hipotiroidismo gestacional, 1,9% inmunosupresión, y el 10,5% restante otras comorbilidades. No hubo ningún caso de preeclampsia. Más de dos tercios, el 64,8% de las pacientes infectadas tuvieron síntomas típicos de COVID-19, por tanto, una tasa de asintomáticas del 34,2%.

La vía de parto fue la cesárea para el 36,2% de las pacientes, y el motivo de la indicación de la cesárea fue por patología materna derivado de neumonía severa en el 28,9% de los casos. Por tanto, las gestantes con neumonía tenían 5 veces más de riesgo de finalizar en una cesárea, y de tener un parto prematuro que aquellas sin neumonía (OR: 5,0 (2,0 – 12,2) p-valor <0,001). La neumonía y la gestación pretérmino al nacimiento fueron variables asociadas con cesárea en el análisis multivariado. Todas

las pacientes que precisaron ingreso en UCI por severidad del cuadro respiratorio finalizaron en cesárea electiva por patología materna.

En cuanto a los resultados perinatales;

El 53,3% de los recién nacidos tuvieron un peso medio de 3.050kg (IQR: 2780-3455) con una tasa de pequeños para edad gestacional de 5,6%. La tasa de parto prematuro fue del 20,2%. De todos los recién nacidos el 16,8% precisó ingreso en UCI neonatal con una media de ingreso de 3 días (IQR:1,0-8,0).

Todos los recién nacidos fueron asintomáticos, la mayoría de las complicaciones reportadas fueron secundarias a la prematuridad. Se produjeron 2 muertes de recién nacidos, la primera de ellas secundaria a la prematuridad extrema, pues se trataba de una gestación de 24 semanas, falleció a los 20 días de vida. El segundo recién nacido, tras un embarazo a término, falleció en las primeras 24 horas debido a una muerte súbita del lactante. Ambos recién nacidos provenían de madres con diagnóstico de neumonía severa e ingreso en UCI.

En el análisis multivariado se encontró que la PCR positiva para SARS-CoV-2 en el momento del parto y la presencia de neumonía por COVID-19, son potentes factores de riesgo para un parto prematuro.

En cuanto al riesgo de transmisión vertical; no se detectó ningún caso. Se realizó una PCR a todos los recién nacidos entre las 24 y las 48 horas del nacimiento, y se repitió a los 15 días. Ninguno resultó positivo al nacimiento, y sólo uno de ellos (1,6%) fue positivo en la PCR de los 15 días. El caso de este recién nacido se consideró una transmisión intrafamiliar, pues fue separado de la madre al nacimiento, se alimentó con lactancia artificial, y estuvo al cuidado de otro familiar asintomático.

Como conclusiones; la gestante con neumonía por COVID-19 tiene más riesgo de finalizar en una cesárea ( $p=0,007$ ; OR 4,20, IC 95%: 1,47-11,99) y en un parto prematuro ( $p=0,002$ ; OR = 6,97, IC95% 2,34-22,75) comparada con aquella que no presenta neumonía. La neumonía por COVID-19 se ha asociado a la edad gestacional al diagnóstico de la misma, de forma que a mayor edad gestacional al diagnóstico menor riesgo de desarrollar una neumonía. En este estudio muestran que cada semana de diagnóstico, el riesgo de desarrollar una neumonía disminuye un 21%. La tasa de neumonía severa fue del 33%; esta mayor tasa concuerda con el no cribado de las pacientes asintomáticas durante el primer mes, lo que supuso incluir a una mayor cantidad de pacientes con estados moderados o severos de patología respiratoria por COVID-19.

Como puntos fuertes; es un estudio español que centra la selección de la cohorte durante el global de la primera ola de la pandemia en nuestro país. Llama la atención los criterios de inclusión de las gestantes, pues es el primero que selecciona no sólo por PCR positiva sino también por positividad de anticuerpos, así como por clínica muy sugestiva, pese a negatividad de los previos. Periodo de exposición prolongado, origen multicéntrico.

Como limitación no hay que olvidar que presenta una tasa de asintomáticas menor que otras series, sabemos que es consecuencia a la pérdida de este tipo de pacientes durante el primer mes de la primera ola pues no se cribaron las asintomáticas.

Análisis de calidad;

Según la Declaración STROBE alcanza un valor de 21, siendo los apartados con mejor puntuación el diseño del estudio, prospectivo, y con un largo periodo de exposición, durante toda la primera ola en nuestro país. Limitado por el sesgo del no cribado durante el primer mes, reconocen que perdieron participantes asintomáticas positivas, pero aun así obtienen resultados relevantes, en cuanto a la asociación con severidad de la enfermedad y el parto prematuro y la cesárea.

La evaluación del nivel de evidencia según los criterios SIGN es de 2++; es un estudio de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar, y una alta probabilidad de que la relación, o los resultados obtenidos sea causal.

**Torri D. Metz, MD.** publica el estudio **Maternal and neonatal outcomes of pregnant patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multistate cohort (26).**

Este estudio de cohortes selecciona de forma aleatoria 1219 gestantes PCR SARS-CoV-2 positivas.

Evalúa en ellas la tasa de resultados perinatales adversos; como muerte fetal, cesárea como vía de parto, hemorragia postparto, hipertensión gestacional y parto prematuro.

Otras variables que analiza son: la obesidad; IMC, grado de severidad de la infección respiratoria, y otras comorbilidades como DM, Asma, enfermedades hepáticas. También recoge raza hispánica y la edad materna.

Para el análisis de datos ofrece el RR y el RR ajustado. El Cochran Armitage test para variables binarias, y el Jonckheere- Tempstra para variables continuas.

Los resultados son; tasas de IMC para enfermedad severa/ crítica fue de 32,3 % (27,1-37,5), comparado con la de moderada (29,0 (25,2-34,2)) o en asintomáticas con 28,3% (24,6-33,0). Con un p-valor de <0,01. La tasa de transmisión perinatal fue muy baja.

Las conclusiones son que aquellas pacientes con enfermedad severa presentaban mayor edad materna, mayor IMC, y mayor probabilidad de presencia de comorbilidades (Asma, DM, HTA, enfermedad hepática, trastorno convulsivo).

Análisis de calidad;

Según la Declaración STROBE alcanza un valor de 18, siendo los apartados con mejor puntuación la exposición de los resultados, faltan datos acerca de selección de participantes y control de sesgos.

La evaluación del nivel de evidencia según los criterios SIGN es de 2-; estudio de cohortes con alto riesgo de confusión, sesgos o azar, y una significativa probabilidad de que la relación no sea causal.

## **5.2. Resultados en relación a los objetivos formulados.**

### **1º Vía de parto, tasa de cesáreas.**

Con las primeras publicaciones de las series chinas se observó una mayor tasa de cesárea en el grupo de pacientes SARS-CoV-2 positivas, con tasas que se elevaban hasta el 61% en el grupo de Chen y colaboradores (27), y hasta el 80% en el grupo de positivas en la serie de Rong Yang (14). En la mayoría de los artículos chinos no figura la indicación de las cesáreas realizadas, pero se asume que la indicación de las mismas fue debido al desconocimiento acerca de la posible transmisión vertical del virus durante la terrible primera ola.

Poco a poco, se fueron publicando más series, con tamaños muestrales más amplios y de otras localizaciones del mundo con tasas algo inferiores; las americanas con tasas de 45-46 % en positivas (17), pero con tasas más elevadas del 52,4% en estadios severos, y preocupantes de hasta el 91,7% en críticos en la serie de Rasha Khoury (22). La serie turca de Reihaneh Pirjani con datos que rondan el 53%, y más elevada de hasta el 71,2% de Mehmet Yekta Oncel (16) y finalmente las españolas; Mónica Cruz-Lemini publica en su estudio que no haya diferencias; 20,7% en infectadas, frente a 10,2% de no infectadas (OR 1,25, 95% CI 0,81-1,95); y el reciente publicado artículo de Itz'iar Carrasco informa de una tasa del 36,2%, y puntualiza que la tasa de cesárea se vio claramente asociada con el riesgo de neumonía durante la gestación y la baja edad gestacional. De forma que; las gestantes con neumonía tenían 5 veces más de riesgo de finalizar en una cesárea, y de tener un parto prematuro que aquellas sin neumonía. Esto último coincide con la serie americana de Rasha (22), que asocia severidad en patología materna y riesgo de parto por cesárea.

Reflejar aquí que la mayoría de estudios no recogen la indicación de las cesáreas, excepciones de esto es el americano de Rasha et al. (22)

Si comparamos las tasas de cesáreas en los dos estudios españoles analizados, con los datos estadísticos que nos ofrece el Instituto Nacional de Estadística; INE, la tasa de cesárea en el año 2018 fue de un 26,23%; por tanto, la mayoría de estudios salvo de español de Cruz-Lemini (23) ofrecen datos por encima de la tasa de 2018. Sin embargo, me parece especialmente relevante los datos del estudio de I. Carrasco (25) pues revelan que la tasa de cesárea fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con patología respiratoria severa e ingreso en UCI.

Esta variabilidad en el manejo de la gestante en su última etapa nos hace ver la falta de evidencia científica a la que nos vimos expuestos durante las primeras etapas de la pandemia. La falta del conocimiento acerca de cómo evitar la transmisión vertical del virus, y cómo conseguir un óptimo manejo de la gestante infectada supuso un aumento de la tasa de cesáreas en general, hoy podemos afirmar que, sin estar claramente indicada, salvo en determinados subgrupos de pacientes, como el de patología respiratoria severa materna.

No debemos olvidar que la cesárea se asocia a un incremento de la morbilidad en el posparto inmediato ya que aumenta la pérdida sanguínea, el riesgo trombótico, y las infecciones, y además supone un riesgo añadido para futuras gestaciones. Actualmente no hay evidencia de que la cesárea mejore los resultados materno-fetales de las

pacientes con Covid-19. De hecho, las Sociedades Científicas defienden el parto vaginal sobre todo en aquellas pacientes con enfermedad respiratoria, para minimizar las complicaciones postparto.

### **2º Parto prematuro.**

El parto prematuro vía cesárea electiva por patología materna es el que se ha visto asociado a las pacientes SARS-CoV-2 positivas, por tanto, el parto prematuro yatrogénico, no el espontáneo. Se han publicado tasas elevadas de parto prematuro de hasta el 26,3% (18), 26,4% (16), sin embargo otras series ofrecen datos mucho menores como la americana Rasha Khoury 14,6% (22), 12% la inglesa Marian Knight (21), y un 10% en el metaanálisis de Bellosa (24). Las series españolas hablan algunas de una tasa elevada de hasta el 20,2% en la serie de Carrasco (25) y finalmente otras, no hallaron diferencias significativas entre ambos grupos ;7,5% en grupo infectadas y 6,5% en no infectadas en la serie española (23). Si se comparan las cifras de parto prematuro con las que nos ofrece el INE en España para el año 2016, fue del 6,62%. En Europa oscila la cifra entre el 5 y el 7%.

Por tanto, aunque en la actualidad no hay evidencias claras de que la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo se asocie con mayor riesgo de parto prematuro espontáneo, hay series que sí que reportan tasas superiores asociadas a estados maternos más severos, se debe por tanto mantener la alerta en el manejo y seguimiento de la gestante pretérmino positiva para SARS-CoV-2.

### **3º Resultados maternos.**

En general las tasas de mortalidad materna fueron bajas en la mayoría de los estudios (con tasas entre 0 y 3,3%), con variaciones importantes en función del origen del país.

El equipo del WAPM (World Association of Perinatal Medicine) Working Group on COVID-19, analiza de forma amplia los resultados materno-fetales de las pacientes positivas dentro de su amplia cohorte con origen en 22 países diferentes. En su cohorte la tasa de mortalidad fue baja del 0,8%, con una tasa de ingreso en UCI del 11%. Presentan 3 casos de fallecimientos en gestantes con COVID-19, y concluyen que los casos de enfermedad severa precisan mayores tasas de soporte ventilatorio e ingreso en UCI, como ocurre en la población general. Interesante es uno de los análisis secundarios del WAMP (19), pues compara la mortalidad y la morbilidad entre dos grupos de la cohorte, las Europeas y las no europeas. Encuentra que las europeas tienen menores tasas de pérdidas gestacionales comparadas con las no europeas (1,0%

vs 7,4%, OR: 0,12,  $p=0,02$ ); pese a que la tasa de muerte neonatal fue similar entre ambas si solo tenían en cuenta los embarazos con feto vivo. La tasa de ingreso en UCI neonatal también fue menor en el grupo de europeas (23,9% vs 42%, OR: 0,43,  $p=0,001$ ). Concluye que las pacientes infectadas con el SARS-CoV-2 europeas tienen mejores resultados perinatales que las que provienen de países no europeos, a pesar de ser algo mayores (de edad) y pese a tener una tasa de enfermedades o comorbilidades médicas mayor.

Otras series arrojan tasas más altas de necesidad de soporte ventilatorio; como son un 7,1% en la serie de Rasha (22), 6,4% en la serie de Mehmet (16), pacientes todas con enfermedad severa.

Algunas series iniciales, con bajos tamaños muestrales, ofrecen datos muy preocupantes, como la serie iraní de Sedigheh Hantoushzadeh que publica los datos acerca de 9 gestantes con enfermedad severa por COVID-19, con 7 fallecidas (28). Este artículo nos habla del MERS y el SARS y su influencia negativa en la evolución de las gestantes, y alerta de que el nuevo coronavirus puede poner en riesgo la salud de la paciente ocasionando complicaciones cardiopulmonares y muerte. Es importante recalcar que las participantes de este estudio eran gestantes con diagnóstico de neumonía severa en segundo y tercer trimestre de la gestación. Llama la atención que encontraron una diferencia estadísticamente significativa con la evolución y la edad materna, ya que 5 del total eran mayores de 35 años, y dos de ellas tenían más de 40 años.

Pese a que en general los resultados materno-fetales de las pacientes infectadas por el SARS-CoV-2 son buenos, se ha observado que el puerperio es un periodo vulnerable para estas pacientes, al igual que el momento del parto. Diferentes mecanismos coinciden durante estas fases del parto, entre ellos los cambios fisiológicos típicos del postparto pueden condicionar a la gestante a desarrollar cuadros respiratorios severos debido a los cambios bruscos tanto de volúmenes como de resistencias que tienen lugar durante este periodo. Además, la cascada de citoquinas que se libera en los cuadros severos de las pacientes infectadas hace que puedan aparecer de forma más frecuente las fiebres intraparto y postparto. Esta elevación de la temperatura en condiciones normales sería un indicativo de posible infección intrauterina o corioamnionitis, sin embargo, en estas pacientes puede ser un indicativo de la existencia de la activación de la cascada de citoquinas, y por tanto no considerase una fiebre de origen infeccioso intrauterina. Por tanto, es preciso hacer un seguimiento estricto de estas pacientes durante su ingreso, pues se ha visto que pueden evolucionar

durante el parto de forma rápida a peores estadios, requiriendo soporte ventilatorio e ingreso en UCI. De igual forma se beneficiarán de un seguimiento y control en el puerperio, tanto en el inmediato como en el domiciliario, tras el alta hospitalaria, pues se ha visto un aumento en la tasa de reingresos en las pacientes infectadas. (17)

Con los datos que disponemos en la actualidad sabemos que la proporción de embarazadas con enfermedad grave es similar a la población general, y que un gran porcentaje de ellas (más del 50%) cursan de forma asintomática en el momento del parto.

#### **4º Resultados neonatales.**

Se ha observado en los estudios publicados una mayor necesidad de ingreso en UCI neonatal de los recién nacidos de madres infectadas con SARS-CoV-2, aunque algunas series iniciales muestran ausencia de diferencias entre los recién nacidos, como la serie de Chen et al (27) limitada por un bajo tamaño muestral, sólo 9 neonatos, al igual que la de Rong Yang (14), que habla de buenos resultados neonatales sin diferencias entre ambos grupos, otras series como la turca de Mehmet (16), habla de un 75% de ingreso en UCI neonatal de sus recién nacidos, datos también limitados por el bajo tamaño muestral, pues hablamos de 3 sobre 4 recién nacidos.

El WAMP (19) para el análisis de los resultados perinatales utiliza un score compuesto de resultados adversos recogiendo los siguientes datos; pérdidas gestacionales, parto prematuro posible transmisión vertical, muertes neonatales, necesidad de UCI neonatal, bajo peso al nacer y restricción del crecimiento intrauterino. Si nos centramos en sus datos, cohorte amplia con origen en 22 países diferentes (incluida España), revela una tasa de ingreso en UCI neonatal del 27,5%; y añade que la tasa de resultados perinatales adversos fue significativamente mayor cuando la infección tuvo lugar en el primer trimestre (35,3 vs 2%,  $p < 0,001$ ). El WAMP concluye que la edad gestacional al diagnóstico y el bajo peso al nacer son los principales determinantes de los malos resultados perinatales de los fetos en las pacientes infectadas por SARS-CoV-2.

Sin embargo, en cuanto a las limitaciones de este gran estudio, es importante recalcar que el uso del conjunto de resultados materno-fetales adversos en forma de un score compuesto, supone la imposibilidad de analizar la incidencia de cada resultado adverso por separado. En el diseño del estudio, se eligió el utilizar un score compuesto dada la baja prevalencia de cada uno de los resultados adversos por separado, con el objetivo de no ver disminuida la potencia del análisis. En este estudio no se incluyeron

a las pacientes SARS-CoV-2 positivas durante el primer y segundo trimestre, cuya PCR se negativizó al ingreso. Además; es posible una heterogenicidad en el manejo de las pacientes pues provienen de diferentes centros, y los protocolos varían en función del país origen. Por último, solo incluye pacientes que provienen de países con medianos y altos ingresos, por tanto, los resultados no serían extrapolables a las gestantes con origen en países de menor nivel económico.

### **5º Factores de riesgo maternos.**

Obesidad y sobrepeso; tema importante el IMC de la paciente gestante, sobretodo por los datos que asocian en la población general una peor evolución del cuadro respiratorio a los pacientes con IMC mayores. En los estudios analizados, vemos como (21) habla de que el 34% de las gestantes tenían comorbilidades médicas y recalca que el 41% tenían una edad materna de 35 años o más. Como dato importante; el 69% tenían sobrepeso u obesidad.

El sobrepeso y la obesidad también aparecen como peores factores pronósticos en las series americanas (22) “La obesidad, con IMC mayor de 30 se asoció con cuadros más severos de enfermedad por COVID-19”.

(26) puntualiza que aquellas pacientes con enfermedad severa presentaban mayor edad materna, mayor IMC, y mayor probabilidad de presencia de comorbilidades (Asma, DM, HTA, enfermedad hepática, trastorno convulsivo).

La serie iraní de Sedigheh Hantoushzadeh, como ya he comentado, refleja la edad materna elevada (mayor de 35 años) asociada a esos dramáticos resultados, 7 de 9 fallecidas.

El hipotiroidismo materno se presentó en (24) como el único factor materno que asoció mayor riesgo de transmisión vertical; limitado por el pequeño tamaño muestral. De las 6 gestantes con hipotiroidismo, 4 tuvieron recién nacidos con PCR positiva para SARS-CoV-2. Esta asociación se mostró estadísticamente significativa en el análisis de regresión multivariada. Es posible que las hormonas tiroideas ejerzan un papel protector en la placenta, de forma que su déficit pueda suponer un mayor riesgo de transmisión vertical del virus.

## **6º Raza negra y otras etnias minoritarias**

El estudio inglés de Marian Knight (21) requiere especial mención pues se diseñó en el año 2012 y se ha mantenido en un estado de hibernación pendiente de ser activado ante una nueva pandemia. En su diseño llama la atención que como criterios de exclusión quedaron fuera del estudio las pacientes que provenían de algunos barrios de Londres (Londres Centro, Este y Noreste de Inglaterra); para así poder conocer la proporción de pacientes de raza negra y otras etnias minoritarias afectas por la infección SARS-CoV-2.

Este estudio demuestra una mayor comorbilidad debida al COVID-19 entre las gestantes con comorbilidades médicas y también en aquellas gestantes de raza negra u otras etnias minoritarias. El 56% de las embarazadas ingresadas era de raza negra o de otro grupo de etnia minoritaria.

Las diferencias de incidencia de infección por SARS-CoV-2 entre diferentes razas o etnias entre la población no gestante han sido publicadas en otros estudios, sobre todo de origen americano, pero también el español de Cruz-Lemini (23). Para estas diferencias de incidencias son varias las hipótesis que se han barajado, como los diferentes comportamientos a nivel social, las comorbilidades, hábitos, e influencias genéticas. Este grupo de población supone una cohorte de pacientes que afronta un riesgo superior a la infección, y por tanto es un grupo vulnerable al que se le debe prestar una especial atención. Otras hipótesis que se barajan son los diferentes niveles asistenciales que puede haber en algunos países en función del nivel económico, sobre todo en Estados Unidos, donde no hay un acceso universal al sistema sanitario, sin embargo, dado que estas diferencias en cuanto a la incidencia del virus en estos subgrupos de pacientes aparecen también en países donde hay sistemas de salud universales gratuitos hace que haya que buscar otras explicaciones u otras hipótesis.

## **7º Trombos-placenta- estado protrombótico de la Covid-19:**

De especial relevancia son los datos relacionados con las alteraciones de la coagulación en la gestante y la infección por el SARS-CoV-2.

En el estudio de Prabhu et al (17) se llevó a cabo el estudio anatomopatológico de las placentas. En los resultados; pese que el análisis de la placenta no fue ciego, pues el patólogo conocía el diagnóstico de Covid-19 previo al estudio de la pieza, se observó un incremento de la mala perfusión vascular fetal (48,3% en grupo Covid-19 +, frente a 11,3% del grupo negativo,  $p > 0,001$ ).

Una lesión placentaria caracterizada por la presencia de trombosis en los vasos fetales y necrosis avascular en las vellosidades, así como un incremento en la frecuencia de la presencia de meconio en el análisis de la placenta. La mala perfusión fetal vascular está asociada a muerte fetal, restricción del crecimiento intrauterino, oligohidramnios y encefalopatía neonatal. Aunque los datos de este estudio a nivel de resultados perinatales son tremendamente tranquilizadores, nos falta conocer mucho acerca de cómo afecta el virus al feto cuando la infección tiene lugar en los primeros trimestres de la gestación (sobretudo durante el primero), faltan estudios que arrojen información al respecto pues la mayoría de los estudios son del tercer trimestre. No hubo diferencias en cuanto a la incidencia de hallazgos compatibles con corioamnionitis entre ambos grupos;  $p = 0,92$ ).

A continuación se expone la Tabla número 2 con los datos más relevantes de los estudios analizados acerca de la tasa de cesárea, parto prematuro, mortalidad materna con necesidad de soporte ventilatorio e ingreso en UCI, transmisión vertical, necesidad de ingreso en UCI neonatal , y por último, nivel de evidencia con puntuación para los Criterios STROBE (12) y SIGN (13).



TABLA 2. COMPARATIVA DE LOS DATOS MÁS RELEVANTES:

	Tasa Cesárea	Parto prematuro	Mortalidad materna/ necesidad de soporte ventilatorio/ ingreso UCI	Transmisión vertical  / UCI Neonatal	Nivel de evidencia
(14)  <b>CHINA</b>	<b>80%</b> en el grupo +  <b>54,66%</b> en el grupo -	<b>13,84%</b> en el grupo +  <b>5,2%</b> en grupo -	<b>0</b>	<b>0</b>	STROBE 19  SIGN 2+
(15)  <b>TURQUÍA</b>	53,76%;	<b>No diferencias entre ambos grupos</b>	<b>0</b> Mayor necesidad soporte ventilatorio p valor de <0,001.	<b>Sólo 1 caso +</b>	STROBE 22  SIGN2++
(16)  <b>TURQUÍA</b>	<b>71,2%</b>	<b>26,4%</b>	<b>4,8%</b>  <b>UCI 6,4%</b>	<b>3,3%</b>  <b>UCIN 75%</b>	STROBE 18  SIGN 2-
(17)  <b>EEUU. Nueva York</b>	<b>46,7%</b> sintomáticas +, <b>45,5%</b> en asintomáticas Covid-19 -, y <b>10,9 %</b> en negativas (p=0,044)	<b>No diferencias</b>	<b>0</b>  <b>0</b>	<b>0</b>  <b>0</b>	STROBE 21  SIGN 2++
<b>WAMP;</b>  (18) (19) (20)  <b>22 países</b>	<b>54,2%</b> (48,0-60,2)	26,3% (21,4-31,9).	<b>0,8%</b>  <b>11% UCI</b>	0,4% (0,4-3,3).  <b>27,5% UCIN</b>	STROBE 21 SIGN 2+ 2++ 2+
(21)	<b>59%</b>	<b>12%</b>	<b>1%</b>	<b>5%</b>	STROBE 16

Inglaterra			<b>10% Soporte ventilatorio</b>	<b>0</b>	SIGN 2+
(22)  <b>EEUU Nueva York</b>	<b>41,5%</b>  <b>52,4% en severos, y de 91,7% en críticos.</b>	<b>14,6%</b>	<b>0</b>  <b>UCI 7,1% Ventilación mecánica 3,7%</b>	<b>2,5%</b>  <b>0</b>	STROBE 21 SIGN 2++
(23)  <b>España</b>	<b>No diferencias;</b> 20,7% en infectadas, frente a 10,2% de no infectadas;	<b>No diferencias;</b> 7,5% en grupo infectadas y 6,5% en no infectadas;	<b>0</b>	<b>2,4%.</b>  <b>UCIN 6,9%</b> (vs 1,6% no infectadas)	STROBE 22 SIGN 2++
(24)	<b>83,5%</b> ( <i>series de casos</i> ) <b>66%</b> <i>estudios observacionales</i>	<b>16%</b>	<b>2 muertes (0,25%)</b>	<b>4 casos confirmad os / 6 sospecha</b>	STROBE 21 SIGN 2++
(25)  <b>España</b>	<b>36,2%</b>	<b>20,2%</b>	<b>0</b>	<b>0</b>  <b>16,8%</b> UCIN	STROBE 21 SIGN 2++

## 6. Conclusiones.

### - Vía de parto.

En relación con el objetivo relacionado con la vía de parto, en general hay diferencias en cuanto a los resultados, las series Chinas muestran unas tasas de cesáreas muy superiores al resto de series; sin embargo las series estadounidenses, así como las europeas no ofrecen muchas diferencias, salvo cuando hay un estado materno severo/crítico, subgrupo en el que sí que se ve aumentada la tasa de cesárea, cuya indicación es la finalización de la gestación por patología materna respiratoria grave. En este subgrupo de pacientes también se vería aumentada la tasa de parto prematuro.

Con los datos actuales la Covid-19 no es indicativo de cesárea como vía de parto, incluso si se confirmara una posible transmisión vertical, no sería indicación pues supone un incremento del riesgo quirúrgico materno, así como un riesgo en el resultado perinatal (mayor frecuencia de distress respiratorio). (29)

### - Parto prematuro.

Si hablamos del parto prematuro, de igual forma, en general no está aumentada la tasa en el grupo de pacientes Covid-19, salvo en el subgrupo de pacientes con patología materna severa o crítica, en el que aparece una mayor tasa de cesáreas pretérmino por indicación materna, yatrogénicas por tanto. No hay asociación entre restricción del crecimiento intrauterino e infección por COVID-19. El bajo peso al nacer va asociado a la prematuridad.

### - Rotura prematura de membranas.

No parece haber diferencias en cuanto a la tasa de RPM en general; por lo menos no las hay en el grupo de gestaciones pretérmino. El único estudio que habla de un aumento de la tasa de rotura prematura a término es el español (23) en el que ofrecen datos de mayor RPM a término en las gestantes positivas.

### - Transmisión vertical del SARS-CoV-2.

Las evidencias hasta la fecha es que la probabilidad de transmisión vertical es muy baja, casi inexistente. La mayoría de los estudios coinciden en este dato. Algunos de los casos publicados (15) (18) podrían corresponder a falsos positivos del test PCR, o pueden ser debidos a un contacto precoz tras el nacimiento (29). Los datos que disponemos en la actualidad de nula transmisión vertical concuerdan con los conocidos

en el pasado acerca de la transmisión de otros coronavirus (SARS y MERS) en la paciente embarazada (30). Sin embargo, todos opinan que es preciso nuevos estudios en los que haya una correcta toma de muestras intraparto, tanto de sangre de cordón, como estudio de la placenta, para establecer si realmente el riesgo es ínfimo, y confirmar que se han excluido otras formas de contagio.

**- Obesidad y Covid-19.**

Los estudios hasta la fecha, como ocurre en la población general, muestran peores resultados maternos y perinatales en las pacientes con sobrepeso y obesidad.

**- Raza negra y otras etnias minoritarias.**

Hay datos iniciales de que podrían resultar factores de riesgo para peor pronóstico perinatal y materno, por tanto, es posible que deban ser considerados grupos más vulnerables, sin embargo, son precisos más estudios.

**- Mortalidad materna.**

En la actualidad, puesto que tenemos a nuestro alcance muchos más datos acerca de influencia del SARS-CoV-2 en la embarazada, la mayoría de ellos de origen chino, sabemos que la proporción de embarazadas con enfermedad grave es similar a la población general, y que más de la mitad afrontarán la infección de forma asintomática. (31).

La infección por SARS-CoV-2 en la paciente gestante incrementa el riesgo trombótico; por tanto, es preciso un adecuado seguimiento y tratamiento con la pertinente pauta anticoagulante, además de otras medidas para prevenir las complicaciones derivadas de este estado de hipercoagulabilidad. (20)

La asociación entre mayor edad materna, estadios más severos de la enfermedad, mayores comorbilidades médicas, y menor acceso a sistemas de salud con adecuada capacidad de ingreso y manejo en UCI, hace que en algunas series se vea algo incrementada la tasa de ingreso en UCI, la necesidad de soporte ventilatorio, así como la mortalidad materna.

- **Adecuación de las recomendaciones sanitarias** sobre protección del embarazo y exposición a SARS-COV-2 a la evidencia científica existente.

Para conocer si hay una correcta adecuación de las recomendaciones sanitarias sobre la protección del embarazo teniendo en cuenta los conocimientos actuales acerca del virus y los efectos sobre la gestación, me he basado en el Documento técnico

publicado por el Ministerio de Sanidad acerca del Manejo de la mujer embarazada y el recién nacido con COVID-19 en su versión de mayo de 2020. (31)

La Guía del Ministerio de Sanidad en relación al cribado poblacional de todas las gestantes al ingreso, concuerda con lo identificado por la evidencia científica en estos artículos; toda paciente embarazada que ingrese en un centro hospitalario debe ser cribada con PCR para SARS-CoV-2, para así poder realizar un buen manejo y seguimiento en función de su resultado, y una óptima protección del personal sanitario que la atiende, así como del recién nacido por parte del Servicio de Pediatría.

En cuanto a la transmisión vertical del virus; la Guía del Ministerio recomienda, para su correcto estudio recoger muestra de placenta (en caso de parto vaginal) o de líquido peritoneal (en caso de cesárea); ya que existe evidencia de posible presencia del virus en ambos lugares; esto posibilitará un correcto estudio del caso. Esto concuerda con los hallazgos descritos en los artículos revisados, la carencia de la correcta toma de muestras en los casos en los que se sospecha posible transmisión vertical, nos imposibilita el verdadero conocimiento de la posible incidencia de la transmisión del virus.

En cuanto a los datos de prematuridad y bajo peso al nacer, la Guía expone que no hay evidencia de asociación con el SARS-CoV-2. Sin embargo, informa de algunas series con resultados opuestos, en su mayoría de origen chino. También expone los resultados de la base de datos española Red Covid-19 SEGO, en la que muestra una tasa de prematuridad del 10,5%, por debajo de las 34 semanas de gestación, lo que podría plantear la relación entre el cuadro agudo infeccioso o inflamatorio y el parto prematuro, ambas pueden compartir vías fisiopatológicas comunes. Estos hallazgos concuerdan con los obtenidos en la revisión, pues en función de las series revisadas, y el país de origen, así como de las semanas de gestación, las tasas de parto prematuro varían, con un cierto ascenso en el subgrupo de gestantes pretérmino con patología respiratoria más severa.

Si nos centramos en las evidencias de mortalidad materna y neonatal, la Guía del Ministerio de Sanidad expone que las evidencias actuales nos indican que el SARS-CoV-2 no se comporta del mismo modo que sus parientes, el SARS-CoV y el MERS-CoV, pues en alrededor del 80% las gestantes pasarán la enfermedad de forma leve o asintomática, al igual que la población general. Pese a esto, informa igualmente de las series publicadas hasta la fecha, americanas, que ofrecen, como ya comenté en la revisión, datos menos optimistas. (28)

La Guía insiste en que la COVID-19 produce una alteración en la coagulación de las gestantes; que se añade al estado de hipercoagulabilidad propio del embarazo, por tanto, la recomendación de pauta antitrombótica y estricto seguimiento concuerda con las evidencias obtenidas en la revisión.

Algunas series publicadas describen una mayor incidencia de complicaciones durante el embarazo o el parto de mujeres afectadas por COVID-19. Con los datos que tenemos hasta la fecha, estas complicaciones no se pueden justificar aún por el cuadro de infección por COVID-19, serán preciso más estudios.

Finalmente, la Guía recomienda, en cuanto al manejo de las gestantes en el centro hospitalario, además del cribado poblacional con PCR, evitar la movilidad de la paciente positiva en las diferentes áreas del Servicio ingresada para minimizar así el riesgo de contagios y proveer de adecuados sistemas de protección a todos los trabajadores sanitarios que intervengan en el cuidado de la gestante.

Pese a que los datos obtenidos en la revisión acerca de la influencia del SARS-CoV-2 en los resultados materno-infantiles son en general tranquilizadores, y hasta que haya una evidencia más amplia aportada por estudios con mayor tamaño muestral, es preciso que las Autoridades Sanitarias se muestren prudentes y se proteja en el ámbito laboral a la gestante, considerándola un grupo vulnerable. Será preciso, por tanto, el correcto estudio de la sensibilidad a la infección por SARS-CoV-2 de la mujer trabajadora embarazada. Así lo refleja el Ministerio de Sanidad, en el documento: PROCEDIMIENTO DE ACTUACIÓN PARA LOS SERVICIOS DE PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES FRENTE A LA EXPOSICIÓN AL SARS-CoV-2 de 15 de febrero de 2021, informa que, con la evidencia científica disponible hasta la fecha del 15 de enero de 2021, el embarazo queda incluido dentro de los grupos vulnerables para COVID-19, al igual que otros colectivos como las personas con enfermedad cardiovascular, incluida hipertensión, enfermedad pulmonar crónica, diabetes, insuficiencia renal crónica, inmunodepresión, cáncer en fase de tratamiento activo, enfermedad hepática crónica severa, obesidad mórbida (IMC>40) y mayores de 60 años". (32)

## 7. DISCUSIÓN.

Se conoce que la tasa de pacientes asintomáticas para SARS-CoV-2 pueden variar, e incluso pueden llegar hasta el 80% de la población. El metaanálisis de Bellosa (24) informa que obtuvo una proporción de asintomáticas del 15% (95% CI: 9-20), sin embargo otros como la serie americana arroja datos de hasta el 78,6% de asintomáticas (17). Dada esta variabilidad, es preciso asegurar para el futuro un screening para SARS-CoV-2 a todas las pacientes a su ingreso.

La mayoría de los estudios analizados llama la atención la ausencia de cribado poblacional con PCR para SARS-CoV-2 al ingreso de todas sus participantes, probablemente por la no disponibilidad al inicio del método diagnóstico, y por la carga asistencial tan severa a la que se expusieron durante la primera ola, así resultó que sólo se realizó la PCR SARS-CoV-2 a las pacientes sintomáticas, o a aquellas con una prueba de imagen compatible con la enfermedad. Esto supone en general una posible mala clasificación de algunas pacientes en sus grupos, pues la tasa de asintomáticas en el grupo control la desconocemos.

Para obtener resultados sólidos de las publicaciones científicas es muy importante la buena clasificación de los grupos control, siendo estricto en los criterios de inclusión y de exclusión.

El estudio de Cruz-Lemini (23) destaca por el diseño, pues compara dos grupos, las asintomáticas con PCR positivas y las no infectadas, ósea negativas (grupo control). Y llama la atención que es muy estricto para la inclusión en el grupo de control, criba a todas las pacientes al ingreso, pero al grupo de negativas las sigue con PCR seriadas hasta las 6 semanas postparto. Esto da consistencia a las diferencias halladas entre ambos grupos.

En cuanto a la vía de parto, comentar que, de acuerdo con la Guía del Manejo de la mujer embarazada y el recién nacido con COVID-19 publicada a fecha de Mayo de 2020 por el Ministerio de Sanidad, la vía y el momento del parto debe ser siempre evaluada de forma individual y multidisciplinar, siguiendo siempre el criterio obstétrico y asegurando que todo el personal que interviene en el parto esté provisto de los adecuados equipos de protección individual, cuando se trate de manejar pacientes positivas para el SARS-CoV-2.

Al inicio de la pandemia, los primeros datos de publicaciones que vieron la luz fueron los de origen chino, pues ellos fueron los primeros en sufrir los efectos del nuevo coronavirus. Hay aquí un importante sesgo de país de origen que poco a poco a medida

que hemos podido comparar con los datos de otras publicaciones de diferentes países, obtenemos una comparativa adecuada y extraemos datos relevantes para incorporar a nuestros protocolos clínicos.

Llama la atención la elevada tasa de cesárea en sus series, que ronda desde el 80% en el grupo de positivas (14) al 61% en otras series como la de Chen et al (33).

Estas tasas tan elevadas se pueden explicar por el desconocimiento inicial acerca del posible riesgo de transmisión vertical intraparto, por falta de evidencias científicas, y el recuerdo pasado de que en otros coronavirus recientes como el MERS y SARS, la mortalidad y la morbilidad de las pacientes gestantes era superior a las de la población general.

Posteriormente, a medida que la pandemia se fue extendiendo, se fueron acumulando artículos, y la evidencia en cuanto al improbable riesgo de transmisión vertical fue en ascenso. Aparecen entonces más publicaciones con series de otros países en las que se observa tasas de cesáreas más bajas.

No debemos olvidar, que el parto por cesárea está asociado a un incremento en la morbilidad en el periodo del posparto inmediato debido a un aumento en el riesgo de enfermedad tromboembólica, la pérdida sanguínea, las infecciones, incluso supone un aumento del riesgo en futuras gestaciones, debido a la cicatriz uterina (34).

Como limitación en los estudios publicados, en la mayoría de ellos no se refleja las indicaciones de las cesáreas, dato interesante a la hora de conocer cuáles de ellas se indicaron exclusivamente por patología materna, y no por otros motivos. Sólo algunos de ellos dejan claro que los protocolos internos del manejo de la gestante no variaron con el estado de positividad frente al SARS-CoV-2. Si profundizamos en este tema es cierto que, durante la primera hora, debido a la falta de medios de protección personal, y el desconocimiento acerca de la forma de transmisión del virus, en los paritorios se hizo complicado manejar las inducciones de los partos sin los EPIS correspondientes. Suponen en algunos casos la monitorización y seguimiento de la gestante durante 24 horas. En estos casos, es entendible que, dada la falta de información y la escasez de medios de protección, se optara por finalizar algunas gestaciones mediante cesárea electiva, si las condiciones obstétricas no eran favorables.

Actualmente, tanto la Guía del Manejo de la mujer embarazada y el recién nacido con COVID-19 como las sociedades científicas avalan que la Covid-19 no es indicativo de cesárea como vía de parto, incluso si se confirmara una posible transmisión vertical, pues supone un incremento del riesgo quirúrgico materno, así como un riesgo en el

resultado perinatal. Además, la vía vaginal está aún más recomendada en aquellas pacientes con patología respiratoria, para minimizar las complicaciones en el postparto (35).

No hay evidencias actuales de que el parto por cesárea mejore los resultados materno-fetales de las pacientes con COVID-19. (36)

A la vista de las evidencias científicas actuales, parece que, al igual que sus otros hermanos coronavirus (SARS y MERS), el riesgo de transmisión vertical del SARS-CoV-2 es, por el momento, mínimo, casi inexistente. Los casos publicados en la bibliografía hasta la fecha se cuentan con los dedos de una mano, y todos ellos sufren de pequeñas limitaciones en cuanto al correcto estudio del caso.

Recordemos que a la hora del estudio de la posible transmisión vertical es de vital importancia la toma de las siguientes muestras en el momento del nacimiento o cesárea; cultivo de sangre de cordón, estudio anatomopatológico de la placenta, así como toma de muestra de nasofaringe del recién nacido, como así figura en la Guía del Manejo del embarazo y Recién Nacido, en el apartado 4 (muestras recomendadas para el diagnóstico). Destacar aquí la importancia que tiene remitir la placenta para el estudio anatomopatológico, y que el análisis por parte del patólogo sea un análisis ciego, sin conocer el diagnóstico asociado de COVID-19.

Por otro lado, es preciso ahondar en el conocimiento de los anticuerpos IgM, dado que los pocos casos publicados descritos se ha visto este tipo de anticuerpos en los casos en los que se pudieron obtener las muestras, positivizarse en los recién nacidos de madres infectadas. Son tres las hipótesis que se barajan, una de ellas es la del paso transplacentario de IgM (improbable, salvo en casos de infección donde la inflamación de los tejidos de la placenta pudiera permitir este paso de moléculas extremadamente grandes), otras es el paso de IgM de la madre al neonato en el momento del parto, y por último una producción por parte del neonato, en cuyo caso hablaríamos de un verdadero posible caso de paso transplacentario del virus.

Por otro lado; dados los hallazgos anatomopatológicos encontrados en las placentas de los recién nacidos infectados, los llamados microtrombos, así como en general, la mayor tendencia a la hipercoagulabilidad que ocasiona en la paciente gestante, es interesante la evaluación del Doppler de las arterias uterinas y umbilical en el momento del pico máximo de la enfermedad materna y comprobarlo tras la recuperación materna, estos datos serán de máximo interés a la hora de compararlos con los resultados neonatales en futuros estudios. Para así poder evaluar y comparar la asociación con

tasas de resultados perinatales adversos, sobre todo aquellos retrasos en el crecimiento intrauterinos o las pérdidas fetales.

En cuanto al diseño de los estudios, es obvio decir que es preciso ampliar el tamaño de las muestras. Que los estudios sean preferiblemente prospectivos, y en su diseño, se elaboren a ser posible tres grupos; positivas sintomáticas, positivas asintomáticas y negativas. Pues sólo aquellos con un tamaño muestral adecuado y un diseño óptimo que evite sesgos y mala clasificación de los grupos nos ofrecerán una evidencia científica sólida, con la que poder manejar, asesorar y proteger a nuestras pacientes.

Otro dato a resaltar, es que es preciso incluir en los estudios a pacientes con la infección durante primer y segundo trimestre, y ampliar nuestro conocimiento acerca de cómo influye el virus en etapas precoces de la gestación, donde el embrión y el feto son aún más vulnerables.

Debemos estar alerta con la posible rápida progresión del estado de las pacientes infectadas con el SARS-CoV-2. El ingreso de la paciente en estadio asintomático no impide que pueda haber una progresión rápida a cuadros severos durante el parto; puede aparecer fiebre, hipoxia, respiración acortada, o una combinación de estas. De ahí la importancia del cribado a todas las pacientes al ingreso y la adecuada monitorización a las asintomáticas, para identificar de forma rápida aquellas que progresen, y para establecer las adecuadas medidas de protección tanto a los recién nacidos y a los familiares, como a todos los trabajadores y trabajadoras del centro hospitalario.

Por último, dar especial importancia al estado hipercoagulativo al que está expuesta la gestante SARS-CoV-2 positivas, incluso las asintomáticas tienen mayor riesgo que la población general de sufrir fenómenos tromboembólicos, y es preciso asegurar una cobertura anticoagulante, como así queda reflejado en la guía del Ministerio de Sanidad.

La embestida del SARS-CoV-2 asociado al síndrome respiratorio agudo severo, se ha apoderado del mundo ocasionando la pandemia actual, que ha desafiado la cultura, la economía y la infraestructura sanitaria de su población. Se ha vuelto cada vez más importante que los sistemas de salud y sus médicos adopten un marco consolidado universal para reconocer la progresión por etapas de la enfermedad COVID-19 para desplegar e investigar la terapia dirigida que probablemente salve vidas.

Actualmente, dada la vulnerabilidad de las mujeres gestantes trabajadoras hacia el SARS-CoV-2, es preciso identificar, limitar y proteger a aquellas pacientes

embarazadas cuya actividad laboral se desarrolle en puestos con mayor riesgo de contagio. Sólo de esta manera lograremos obtener unos buenos resultados maternos - infantiles, eliminando el posible riesgo de transmisión vertical y otros efectos derivados de la repercusión de la situación clínica de la trabajadora sobre el feto.



## 7. Bibliografía.

1. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin*. 2010;135(11):507–11.
2. World Health Organization. Rolling updates on coronavirus disease (Covid-19). [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>.
3. KATIA ABARCA V. Infecciones en la mujer embarazada transmisibles al feto. *Rev Chil Infect*. 2003;20((Supl 1)):S41–6.
4. Dashraath P. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *AM J Obs Gynecol*. 2020;222:521–31.
5. Schwartz D. Potential maternal and infant outcomes from Coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses*. 2020;12:194.
6. Wong S. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obs Gynecol*. 2004;191:292–7.
7. Jamicson D. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009;374:451–8.
8. Luteijn J. Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2014;29:809–23.
9. Clinic Barcelona. Infecciones Torch y por parvovirus B19 en la gestación [Internet]. Available from: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/infecciones-torch.html>
10. Lassen J. Parvovirus B19 infection in the first trimestre of pregnancy and risk of fetal loss: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 2012;176:803–7.
11. Ley de Prevención de Riesgos Laborales. Artículo 26; Protección de la maternidad [Internet]. Available from: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-1995-24292#a26>

12. Von Elm E. Declaración de la Iniciativa STROBE. *Gac Sanit.* 2008;22(2):144–50.
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [Internet]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/>
14. Yang R, Mei H, Zheng T, Fu Q, Zhang Y, Bu S, et al. Pregnant women with COVID-19 and risk of adverse birth outcomes and maternal-fetal vertical transmission: a population-based cohort study in Wuhan, China. *BMC Medicine.* 2020.
15. Reihaneh Pirjani M. Maternal and neonatal outcomes in COVID-19 infected pregnancies: a prospective cohort study. *J Travel Med.* 2020;1–7.
16. Oncel MY. A multicenter study on epidemiological and clinical characteristics of 125 newborns born to women infected with COVID-19 by Turkish Neonatal Society. *Eur J Pediatr.* 2021;180:733–42.
17. Prabhu M, Cagino K, Matthews KC, Friedlander RL, Glynn SM, Kubiak JM, et al. Pregnancy and postpartum outcomes in a universally tested population for SARS-CoV-2 in New York City: a prospective cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2020;127(12):1548–56.
18. The WAPM. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Ultrasound Obs Gynecol.* 2021;57:232–41.
19. Di Mascio D. Perinatal mortality and morbidity of SARS-COV-2 infection during pregnancy in European countries: Findings from an international study. *Eur J Obstet Gynecol Biol.* 2021;256:502–26.
20. Di Mascio D. 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;48(9):950–8.
21. Knight M. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ.* 2020;369:m2107.
22. Rasha Khoury M. Characteristics and Outcomes of 241 Births to Women With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection at Five New York City Medical Centers. *Obstet Gynecol.* 2020;136(2):273–82.
23. Cruz-Lemini M. Obstetric Outcomes of SARS-CoV-2 Infection in Asymptomatic

- Pregnant Women. *Viruses*. 2021;13:112.
24. Bellosa I. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women infected by SARS-CoV-2: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2021;256:194–204. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.11.038>
  25. Carrasco I. SARS-COV-2 infection in pregnant women and newborns in a Spanish cohort (GESNEO-COVID) during the first wave. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2021;21:326. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03784-8>
  26. Torri D. Metz M. Maternal and neonatal outcomes of pregnant patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multistate cohort. *Am J Obs Gynecol*. 2021;(January):2020–2.
  27. Chen. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Elsevier*. 2020;395.
  28. Hantoushzadeh S. Maternal death due to COVID-19. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;(July):109.e1.
  29. Uptodate.
  30. Schwartz D. An Analysis of 38 pregnant Women With COVID-19, their newborn infants, and maternal- fetal transmission of SARS-CoV-2. *Maternal Coronavirus and pregnancy outcomes. Arch Pathol Lab Med*. 2020;144.
  31. Ministerio de Sanidad. Manejo de la mujer embarazada y el recién nacido con COVID-19. 2020;
  32. Ministerio de Sanidad. PROCEDIMIENTO DE ACTUACIÓN PARA LOS SERVICIOS DE PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES FRENTE A LA EXPOSICIÓN AL SARS-CoV-2. 2021.
  33. Chen L. Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 en Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020;382 (25)(e100):696.
  34. J S. Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. *Lancet*. 2018;392(0):1349–57.
  35. Middleton P. Task Force statement on the management of reproduction and pregnancy in women with airways diseases. *Eur Respir J*. 2020;55(0).

36. Zaigham M. Maternal and perinatal outcomes with Covid-19: a systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obs Scand.* 2020;99:823–9.



## 8.Anexos.

### 8.1. Identificación de la referencia en la revisión: (14)

<p><b>DATOS DE LA PUBLICACION:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primer autor.</li> <li>• Año de la publicación.</li> <li>• Título</li> <li>• Referencia de la publicación: revista, vol, etc...</li> </ul>	<p><b>Rong Yang, Hui Mei</b> 2020 <b>Pregnant women with COVID-19 and risk of adverse birth outcomes and maternal-fetal vertical transmission: a population-based cohort study in Wuhan, China.</b> BMC Medicine (2020) 18:330</p>
<p><b>DATOS METODOLOGICOS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de Estudio.</li> <li>• Población Estudiada</li> <li>• Muestra (especificar si es o no aleatoria)</li> <li>• Variables efecto (y método de estudio: pruebas analíticas, funcionales, cuestionario, etc.) (Outcomes)</li> <li>• Variables factores (y método de evaluación: cuestionario, toma de muestras ambientales, marcadores, etc)</li> </ul> <p>RECOGIDA DE DATOS</p>	<p>Cohortes Gestantes (gestación única); Aleatoria. 11078 gestantes. 2 grupos; 65 Covid-19 positivas y 11013 No Covid-19.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sexo del recién nacido</li> <li>- Asfixia neonatal</li> <li>- RPM</li> <li>- Parto prematuro</li> <li>- Vía de parto</li> <li>- Diagnóstico de Covid-19 positivo: Al menos 2 PCR + para SARS-CoV- 2 (Desde 4.Feb.20).</li> <li>- Sexo del recién nacido</li> <li>- Edad materna.</li> <li>- Nivel educativo de la madre</li> <li>- Ocupación / trabajo</li> <li>- Número de embarazo</li> <li>- Paridad</li> <li>- Historia de abortos</li> <li>- Hipertensión gestacional, preeclampsia, Diabetes gestacional.</li> <li>- Llamadas <b>telefónicas</b> para valorar recién nacidos al alta.</li> <li>- Datos maternos extraídos de <b>base de datos</b> del hospital.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de sesgos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Control factores de confusión &gt;&gt;&gt; Variables: Edad materna, ocupación, educación, número de embarazo, paridad,</li> </ul>

	Hipertensión gestacional, preeclampsia, diabetes gestacional y rotura prematura de membranas.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Análisis realizado (test estadístico, riesgo relativo, odds ratio, incidencia, prevalencia, etc)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Análisis univariado con Chi-cuadrado</li> <li>Modelo de regresión logístico multivariado para evaluar la asociación entre Covid-19 y resultados adversos perinatales.</li> <li>OR</li> </ul>
<p><b>RESULTADOS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indicadores epidemiológicos: Prevalencia o Incidencia</li> <li>Medidas de Asociación: OR, RR, RS, y sus IC</li> <li>Tests Estadísticos y valor de la significación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>I de parto prematuro en grupo de madres No Covid-19: <b>5,2%</b></li> <li>I de parto prematuro en grupo de madres Covid-19 +: <b>13,84%</b>.</li> <li>I de Cesárea en grupo No Covid-19: <b>54,66%</b>.</li> <li>I de Cesárea en grupo Covid-19: del <b>80%</b>; 52 de 65 terminaron en cesárea.</li> <li>Incidencia de recién nacidos SARS-CoV-2 test positivo: <b>0%</b>.</li> <li>1 caso de diarrea de los 58 analizados.</li> <li>3 casos de fiebre de los 58 analizados (<b>5,17%</b>).</li> </ul> <p>Tabla 2: Resultados de análisis multivariante de regresión logística entre Covid-19 materno y resultados adversos perinatales. Muestra una tasa mayor de parto prematuro y cesárea.</p> <p>Tabla 3: Asociación entre Covid-19 materno y parto prematuro entre gestantes con cesárea como vía de parto. OR comparada con las gestantes no Covid-19 es de 3,71 (95% CI 1,70- 8,03).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Análisis univariado con Chii-cuadrado</li> <li>Modelo de regresión logístico multivariado para evaluar la asociación entre Covid-19 y resultados adversos perinatales.</li> </ul>
<p><b>CONCLUSIONES / DISCUSION</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evidencias relevantes que responden a la pregunta de la investigación (PICO).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gestantes Covid-19 tienen mayores tasas de parto prematuro y cesárea.</li> <li>Todos los Rn prematuros de este estudio fueron nacimientos prematuros yatrogénicos.</li> <li>En este estudio las madres Covid-19 tenían un mayor nivel de estudios/ocupacional que las madres Covid-19 negativas; esto se explica en el contexto de China porque las madres con mayor nivel educacional tienen acceso a mejores trabajos, y utilizan con mayor frecuencia al transporte público para llegar al trabajo. Esta exposición supone mayor probabilidad de entrar en contacto con el virus (comparado con aquellas que no precisan salir de casa para trabajar).</li> <li>No hay diferencias entre asfixia perinatal, bajo peso al nacer y RPM.</li> <li>Las gestantes Covid-19 positivas tenían un mayor nivel estudios-ocupación.</li> <li>No hubo muertes maternas.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No hay evidencia de transmisión vertical. De los 58 recién nacidos de madres Covid-19 positivas; ninguno presentó PCR positiva ni imágenes anormales en TC pulmonar. 3 de ellos tuvieron fiebre y uno presentó diarrea.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitaciones de los estudios.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Periodo del 13.1.20 al 4.2.20; sólo se realizó PCR a las gestantes con clínica típica de Covid-19 (fiebre y tos) y /o hallazgos típicos; en TAC pulmonar. <i>Por tanto no se testearon las asintomáticas; y no se incluyeron en el estudio. POSIBLE SESGO.</i></li> <li>- De los 65 nacimientos, sólo se obtuvo datos telefónicos de 58; pérdida de información de 7 recién nacidos.</li> <li>- Para el estudio real de la posible transmisión vertical es necesario la toma de muestras (placenta, cordón umbilical...) intra parto-cesárea, así como el análisis AP de la placenta, en este estudio no hay datos de este tipo. / Tampoco hay información acerca de niveles de anticuerpos de tipo IgM o IgG fetales.</li> <li>- Tasa de cesáreas muy elevada.</li> <li>- El estudio no recoge la indicación de las cesáreas.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calidad:</li> </ul>	<p>STROBE: &gt;&gt;&gt;<u>19 PUNTOS STROBE.</u></p> <p>Nivel de evidencia. SIGN. &gt;&gt;&gt;<u>2+</u>. Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.</p>

## 8.2 Identificación de la referencia en la revisión: (15)

<p><b>DATOS DE LA PUBLICACION:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primer autor.</li> <li>• Año de la publicación.</li> <li>• Título</li> <li>• Referencia de la publicación: revista, vol, etc...</li> </ul>	<p>Reihaneh Pirjani, MD 2020 Maternal and neonatal outcomes in COVID-19 infected pregnancies: a prospective cohort study. Journal of Travel Medicine, 2020, 1-7</p>
<p><b>DATOS METODOLOGICOS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de Estudio.</li> <li>• Población Estudiada</li> <li>• Muestra (especificar si es o no aleatoria)</li> <li>• Variables efecto (y método de estudio: pruebas analíticas, funcionales, cuestionario, etc.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cohortes PROSPECTIVA</li> <li>- Gestantes</li> <li>- Muestra aleatoria, 199 Gestantes; Grupo sintomático Covid-19 positivas 66 y grupo Covid-19 negativas 133 (grupo control).</li> <li>- Tasa de cesárea</li> <li>- RPM</li> <li>- Pérdida fetal</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variables factores (y método de evaluación: cuestionario, toma de muestras ambientales, marcadores, etc)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Parto prematuro</li> <li>- Bajo peso al nacer</li>   <li>- Edad materna</li> <li>- IMC</li> <li>- Edad gestacional</li> <li>- Paridad</li> <li>- Número de embarazo</li> <li>- Comorbilidades maternas</li> <li>- Historia de cesárea previa</li> <li>- Hiperemesis gravídica</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de sesgos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ajuste para evitar sesgos con IMC, edad materna, tipo de parto previo, edad gestacional, problemas previos gestacionales y problemas médicos previos.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis realizado (test estadístico, riesgo relativo, odds ratio, incidencia, prevalencia, etc)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chi-cuadrado para variables categóricas</li> <li>- T-Student test para variables continuas</li> <li>- Modelo de regresión modificada de Poisson para los resultados adversos materno-fetales.</li> <li>- RR</li> <li>- RR e Intervalos de confianza al 95%</li> </ul>
<p><b>RESULTADOS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicadores epidemiológicos: Prevalencia o Incidencia</li> <li>• Medidas de Asociación: OR, RR, RS, y sus IC</li> <li>• Tests Estadísticos y valor de la significación</li> </ul>	<p>Tablas número 3 y 4.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- El grupo de pacientes infectadas tenía una edad gestacional menor (32,64) comparada con el grupo control 36,57, con un p valor &lt; 0,001.</li> <li>- No hubo diferencias clínicas entre ambos grupos excepto para la hiperemesis gravídica (p&lt;0,001).</li> <li>- Tasa de cesárea 53,76%; mayor tasa de cesárea en el grupo Covid-19 (RR: 1,54 95% CI: 1,04 - ,27, p=0,003). Sin embargo, la indicación más frecuente fue la cesárea anterior.</li> </ul>
<p><b>CONCLUSIONES / DISCUSION</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidencias relevantes que responden a la pregunta de la investigación (PICO).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se encontraron diferencias significativas en la vía de parto entre el grupo Covid-19 y el No Covid, (RR ajustado de 1,31, 95% CI: 1,04 – 1,65 p= 0,024).</li> <li>- No asociación significativa entre Covid-19 y parto prematuro (RR ajustado: 1,16, 95% CI:0,54 -2,48 p= 0,689).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No asociación significativa entre Covid-19 y bajo peso al nacer (RR ajustado: .,13, 95% CI: 0,55 – 2,31, p=0,723).</li> <li>- No asociación significativa entre Covid-19 y diabetes gestacional, restricción intrauterina del crecimiento ni preeclampsia.</li> <li>- No asociación significativa entre Covid-19 y RPM (RR ajustado: 0,19 95% CI 0,02 -2,20, P=0,186).</li> <li>- No asociación significativa entre Covid-19 y pérdida fetal (feto muerto intraútero) (RR ajustado: 1,41, 95% CI: 0,08 – 18,37, p=0,614).</li> <li>- El porcentaje de pacientes que precisaron soporte ventilatorio en UCI fue mayor en el grupo Covid-19 con un p valor de &lt;0,001.</li> <li>- Sólo obtuvieron una PCR+ en un neonato del grupo de +.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitaciones de los estudios.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El único dudoso caso de posible transmisión vertical, faltan datos de cultivo sangre de cordón, muestra nasofaríngea neonatal y estudio de placenta, para corroborar la posible transmisión vertical.</li> <li>- Tuvieron una muerte materna al inicio del estudio de 22 años y 37 semanas que NO incluyeron.</li> <li>- No screening global de todas las embarazadas, sólo las sintomáticas. Es posible que alguna asintomática infectada esté dentro del grupo control (no infectadas). Para evitarlo se fue muy estricto con los criterios de exclusión del grupo de controles, repasando historia previa de contactos de riesgo.</li> <li>- Corto tiempo de exposición en la recogida de participantes, lo que da lugar a una baja N.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puntos fuertes del estudio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diseño prospectivo</li> <li>- Buenos criterios de inclusión y estrictos criterios de exclusión para evitar asintomáticas positivas en el grupo control.</li> <li>- Buena recolección de datos con equipo entrenado.</li> <li>- <b>Pese al bajo tamaño muestral del estudio, es de los de mayor N publicados, sin embargo dado que la incidencia de resultados perinatales adversos es baja, el pequeño tamaño muestral conduce a un amplio intervalo de confianza.</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calidad:</li> </ul>	<p>STROBE: &gt;&gt;&gt;<u>22 puntos.</u></p> <p>Nivel de evidencia. SIGN. &gt;&gt;&gt;<u>2++</u>; ALTA CALIDAD; muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.</p>

### 8.3 Identificación de la referencia en la revisión: (16)

<b>DATOS DE LA PUBLICACION:</b>	
---------------------------------	--

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primer autor.</li> <li>• Año de la publicación.</li> <li>• Título</li> <li>• Referencia de la publicación: revista, vol, etc...</li> </ul>	<p>Mehmet Yekta Oncel 2021 <b>A multicenter study on epidemiological and clinical characteristics of 125 newborns born to women infected with COVID-19 by Turkish Neonatal Society.</b> European Journal of Pediatrics (2021) 180:733-742</p>
<p><b>DATOS METODOLOGICOS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de Estudio.</li> <li>• Población Estudiada</li> <li>• Muestra (especificar si es o no aleatoria)</li> <li>• Variables efecto (y método de estudio: pruebas analíticas, funcionales, cuestionario, etc.)</li> <li>• Variables factores (y método de evaluación: cuestionario, toma de muestras ambientales, marcadores, etc)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cohortes</li> <li>- <b>125 gestantes con PCR + SARS-CoV-2 al ingreso del parto.</b></li> <li>- 2 grupos; recién nacidos con SARS-Cov-2 (4) y recién nacidos negativos (121). Aleatoria.</li> <li>- Prematuridad (&lt;37s)</li> <li>- Bajo peso al nacer (&lt;2500gr)</li> <li>- Mortalidad materna</li> <li>- Mortalidad neonatal</li> <li>- Vía de parto (Cesárea)</li> <li>- Edad gestacional</li> <li>- Apgar neonatal (Min 1 y 5).</li> <li>- Comorbilidades maternas (Diabetes gestacional, preeclampsia, hipertensión, placenta previa)</li> <li>- Tabaco</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de sesgos</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis realizado (test estadístico, riesgo relativo, odds ratio, incidencia, prevalencia, etc)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SPSS Versión 21.0</li> <li>- Shapiro-Wilk test para la normalización de los datos.</li> <li>- t-test para el análisis de variables de distribución normal</li> <li>- Mann-Whitney U-test para las variables de distribución no normal.</li> <li>- Mann-Whitney U-test se utilizó para comparar los dos grupos (+ y -).</li> <li>- Chi-cuadrado se usó para comparar variables categóricas.</li> </ul>
<p><b>RESULTADOS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicadores epidemiológicos: Prevalencia o Incidencia</li> <li>• Medidas de Asociación: OR, RR, RS, y sus IC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tasa de cesárea en las gestantes participantes (125) fue de <b>71,2%</b>.</li> <li>- Tasa de prematuridad <b>26,4%</b>.</li> <li>- Tasa de bajo peso al nacer fue de <b>12,8%</b>.</li> <li>- Tasa de mortalidad materna fue del <b>4,8%</b>. Un <b>6,4%</b> precisaron ingreso en UCI.</li> <li>- Tasa de neonatos positivos fue del <b>3,3%</b> (4 de los 125).</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tests Estadísticos y valor de la significación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- I de prematuros en grupo negativo a SARS-CoV-2: 31%.</li> <li>- I de prematuros en grupo positivo: 2%.</li> <li>- El 75% de los neonatos + precisaron ventilación mecánica (3 de 4).</li> <li>- Test de Apgar a los 5 minutos fue menor en el grupo de los neonatos del grupo positivo. 8 (7-9) vs 9(9-10), 95% CI 0,263-0,998, p=0,039.</li> </ul>
<p><b>CONCLUSIONES / DISCUSION</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidencias relevantes que responden a la pregunta de la investigación (PICO).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tasa de cesárea en las gestantes participantes (125) fue de <b>71,2%</b>.</li> <li>- Tasa de prematuridad <b>26,4%</b>.</li> <li>- Tasa de bajo peso al nacer fue de <b>12,8%</b>.</li> <li>- Tasa de mortalidad materna fue del <b>4,8%</b>. Un <b>6,4%</b> precisaron ingreso en UCI.</li> <li>- Mayores tasas de parto prematuro, cesárea y mortalidad materna.</li> <li>- Sospecha de posible transmisión vertical.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitaciones de los estudios.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En la selección de gestantes sólo testearon a las sintomáticas, y/o con historia de contacto con Covid-19. <i>Posible sesgo de inclusión pues se quedaron fuera las asintomáticas con test + que probablemente hubieran tenido mejores datos en cuanto a resultados perinatales y maternos.</i></li> <li>- <u>Muy bajo tamaño muestral el grupo de neonatos positivos (n=4).</u></li> <li>- Incluye datos de recogida de muestras para estudio de la transmisión vertical; como tejido placentario, líquido amniótico, muestras de aspirado profundo a nivel traqueal, leche materna, sangre de cordón... <i>(aunque con bajo número). Sin embargo, no se obtuvieron valores de Ac específicos (IgM e IgG).</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puntos fuertes del estudio:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La cohorte proviene de un estudio amplio multicéntrico en Turquía.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calidad:</li> </ul>	<p>STROBE): &gt;&gt; <u>18 puntos.</u></p> <p>SIGN. &gt;&gt;&gt;<u>2-</u>.</p>

#### 8.4 Identificación de la referencia en la revisión: (17)

<p><b>DATOS DE LA PUBLICACION:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primer autor.</li> <li>• Año de la publicación.</li> <li>• Título</li> <li>• Referencia de la publicación: revista, vol, etc...</li> </ul>	<p><u>Malavika Prabhu</u>  <u>2020</u>  <b>Pregnancy and postpartum outcomes in a universally tested population for SARSCoV-2 in New York City: A prospective cohort study.</b></p> <p>DOI:10.1111/1471-0528.16403</p>
<p><b>DATOS METODOLOGICOS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de Estudio.</li> <li>• Población Estudiada</li> <li>• Muestra (especificar si es o no aleatoria)</li> <li>• Variables efecto (y método de estudio: pruebas analíticas, funcionales, cuestionario, etc.)</li> <li>• Variables factores (y método de evaluación: cuestionario, toma de muestras ambientales, marcadores, etc)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cohorte prospectiva</li> <li>- Gestantes que ingresan (motivo ingreso; parto)</li> <li>- Muestra aleatoria, 675 gestantes; separadas en 3 grupos (15 Sintomáticas +, 55 Asintomáticas +, y 605 negativas)</li> <li>- Mortalidad materna.</li> <li>- Mortalidad fetal</li> <li>- Complicaciones postparto (fiebre, hipoxia, reingreso)</li> <li>- Vía de parto / cesárea</li> <li>- Edad materna</li> <li>- Raza / Etnia</li> <li>- Nivel socioeconómico</li> <li>- Comorbilidades (HTA; Diabetes pregestacional, Obesidad)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de sesgos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Para minimizar sesgos se recogieron todos los datos obstétricos y neonatales de cada paciente al ingreso.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis realizado (test estadístico, riesgo relativo, odds ratio, incidencia, prevalencia, etc)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- t-test para comparar medias.</li> <li>- Wilcoxon rank-sum test para comparar medianas</li> <li>- Chi-cuadrado test para comparar variables categóricas</li> <li>- Fisher's exact test para cualquier variable con valor <math>\leq 5</math></li> </ul>
<p><b>RESULTADOS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicadores epidemiológicos: Prevalencia o Incidencia</li> <li>• Medidas de Asociación: OR, RR, RS, y sus IC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- De las 675 gestantes el 10,4% fueron positivas para SARS-CoV-2; de esas el 78,6% fueron asintomáticas.</li> <li>- Hubo diferencias en cuanto a la vía de parto (tasa de cesárea entre los 3 grupos); 46,7% en sintomáticas Covid-19 +, 45,5% en asintomáticas Covid-19 negativas, y 10,9 % en negativas, <math>p=0,044</math>. No hubo diferencias en cuanto al motivo de indicación de la cesárea.</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tests Estadísticos y valor de la significación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hubo diferencias en la tasa de incidencia de complicaciones postparto (fiebre, hipoxia, reingreso) en un 12,9% en el grupo Covid-19 +, frente a un 4,5% en el grupo negativo.</li> <li>- No hubo muertes maternas.</li> <li>- Ninguna paciente necesitó soporte ventilatorio.</li> <li>- Entre los 71 recién nacidos, ninguno resultó ser positivo.</li> <li>- Estudio de la anatomía patológica de la placenta mostró un incremento en la frecuencia de la mala perfusión vascular, indicativo de posible existencia de trombos en la circulación fetal (48,3% en grupo Covid-19 +, frente a 11,3% del grupo negativo, <math>p &gt; 0,001</math>).</li> </ul>
<p><b>CONCLUSIONES / DISCUSION</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidencias relevantes que responden a la pregunta de la investigación (PICO).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No hubo diferencias en parto prematuro. (<math>p=0,16</math>).</li> <li>- No hubo diferencias en bajo peso al nacer, Apgar neonatal, necesidad de ingreso en UCI neonatal.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitaciones de los estudios.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Posible infravaloración en el grupo de sintomáticas positivas, (es posible hubiera alguna más sintomática, sin ella saberlo) pues se tuvo en cuenta los síntomas que decía la paciente al ingreso.</li> <li>- No evaluaron la historia de posible contacto de riesgo en las negativas. Conllevaría un test positivo a los días, que aumentaría el número del grupo de pacientes positivas...</li> <li>- El análisis de la placenta no fue ciego, el patólogo conocía el Dx de Covid-19.</li> <li>- Potencia de las evidencias del estudio limitadas por el bajo tamaño muestral dada la baja incidencia de resultados neonatales y maternos adversos.</li> <li>- No hubo cambios en los protocolos del manejo e indicación de las cesáreas. (a diferencia de los estudios chinos).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puntos fuertes del estudio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cohorte prospectiva amplia, origen 3 hospitales (Nueva York)</li> <li>- Estudia la placenta en la mayoría de las pacientes. (no en todas)</li> <li>- Refleja que no hubo diferencias en cuanto al motivo de indicación de la cesárea.</li> <li>- Buen control de sesgos, captura completa de todos los datos.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calidad:</li> </ul>	<p>STROBE:&gt;&gt;&gt; <u>21 PUNTOS</u> SIGN:&gt;&gt;&gt; <u>2++</u></p>

## 8.5 Identificación de la referencia en la revisión: (18)

<p><b>DATOS DE LA PUBLICACION:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primer autor.</li> <li>• Año de la publicación.</li> <li>• Título</li> <li>• Referencia de la publicación: revista, vol, etc...</li> </ul>	<p><b>Di Mascio, Daniele</b>  <b>2021</b>  <b>Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection. The WAPM (World Association of Perinatal Medicine) Working Group on COVID-19.</b>          Ultrasound Obstet Gynecol 2021; 57:232-241</p>
<p><b>DATOS METODOLOGICOS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de Estudio.</li> <li>• Población Estudiada</li> <li>• Muestra (especificar si es o no aleatoria)</li> <li>• Variables efecto (y método de estudio: pruebas analíticas, funcionales, cuestionario, etc.)</li> <li>• Variables factores (y método de evaluación: cuestionario, toma de muestras ambientales, marcadores, etc)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cohortes retrospectivo.</li> <li>- Gestantes SARS-CoV-2 positivas</li> <li>- Aleatoria. 388 gestantes embarazo único, PCR + SARS-CoV-2.</li> <li>- Pérdidas gestacionales</li> <li>- Parto prematuro</li> <li>- Posible transmisión vertical</li> <li>- Muertes neonatales</li> <li>- Necesidad de UCI neonatal</li> <li>- Bajo peso al nacer</li> <li>- Restricción del crecimiento intrauterino</li> <li>- Tabaco</li> <li>- Obesidad; IMC mayor de 30 o más</li> <li>- Enfermedades crónicas pre-existentes</li> <li>- Edad materna</li> <li>- Edad gestacional</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de sesgos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Limitada al diseño del estudio (En limitaciones)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis realizado (test estadístico, riesgo relativo, odds ratio, incidencia, prevalencia, etc)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SPSS v.19.0</li> <li>- Chi-cuadrado</li> <li>- T- de Student's</li> <li>- Wilcoxon y Mann-Whitney U test</li> <li>- Análisis multivariante</li> <li>- OR y OR ajustado</li> <li>- P &lt;0,05 considerado como estadísticamente significativo.</li> </ul>
<p><b>RESULTADOS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicadores epidemiológicos: Prevalencia o Incidencia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La tasa de <b>cesárea fue de 54,2%</b>.</li> <li>- La tasa de <b>parto prematuro fue del 26,3%</b>; de ellas el 80% fue por indicación médica, el 20% restante fueron partos prematuros espontáneos.</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>Medidas de Asociación: OR, RR, RS, y sus IC</li> <li>Tests Estadísticos y valor de la significación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La Tasa de ingreso en Uci neonatal fue de 27,5% (de los 251 recién nacidos vivos). Sólo uno de los 251 (0,4%) tuvo un test PCR positivo para SARS-CoV-2.</li> <li>Hubo un <b>2% de muertes neonatales</b>. (de los nacidos vivos 251)</li> <li>Hubo una tasa de <b>muerte perinatal total de 4,1%</b>, 11 casos, 10 de ellos provenían de madres sintomáticas al ingreso.</li> </ul>
<p><b>CONCLUSIONES / DISCUSION</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evidencias relevantes que responden a la pregunta de la investigación (PICO).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La infección por SARS-CoV-2 en la gestante se asocia a un <b>0,8% de mortalidad materna</b>, y a un <b>11% de tasa de ingreso en UCI</b>.</li> <li>La tasa de posible <b>transmisión vertical parece ser despreciable (1 caso)</b>.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Limitaciones de los estudios.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retrospectiva</li> <li>Solo incluye paciente con origen medianos y alto nivel económico del país, <i>por tanto los resultados no serían extrapolables a las gestantes con origen en países de menor nivel económico. ( o países de altos ingresos)</i></li> <li>Heterogenicidad en el manejo de pacientes pues provienen de diferentes centros, <i>no reflejado</i>.</li> <li>Tampoco están recogidas las indicaciones de cesárea.</li> <li>No se realizó screening a todas las gestantes, sólo a las sintomáticas, de forma que aunque el porcentaje de asintomáticas en la cohorte fue baja, los resultados perinatales y maternos serían mejores en una cohorte que hubiera sido cribada de forma universal para el virus, ya que la tasa de asintomáticas puede ser muy elevada.</li> <li>No tiene grupo control Covid negativo para comparar.</li> <li>No incluyeron las Covid+ en el primer o segundo trimestre, cuya PCR se negativizó en el ingreso.</li> <li>El uso del conjunto de resultados maternos adversos ( o un score de resultados adversos compuesto) , dada la baja prevalencia del resultado adverso por separado, se eligió utilizar el conjunto para que no se viera disminuida la potencia del análisis. Pero supone que no se puede analizar por subgrupos la incidencia de cada una de las variables efecto.</li> <li>No estudiaron sangre de cordón, placenta ni LA para corroborar el único posible caso de transmisión vertical.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Puntos fuertes del estudio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cohorte amplia</li> <li>72 hospitales de 22 países</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Calidad:</li> </ul>	<p>STROBE &gt;&gt;&gt; <u>21 puntos</u></p> <p>SIGN&gt;&gt;&gt; <u>2+</u></p>

- Aclaraciones en cuanto al diseño del estudio;
  - Selección de pacientes, cribaron sólo a las sintomáticas, a las que tenían historia previa de contacto o exposición, o hallazgos de laboratorio típicos. **NO a todas.**
  - Primero evaluaron los objetivos primario y secundario en la cohorte de forma global (388 pacientes), y posteriormente se separaron en dos grupos; sintomáticas y asintomáticas. En un segundo análisis la cohorte se separó en Europeas y no europeas; y en alto nivel económico del país y medio nivel. **(Perinatal mortality and morbidity of SARS-COV-2 infection during pregnancy in European countries: Findings from an international study. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology 256 (2021) 502-526.)**

### 8.6 Identificación de la referencia en la revisión: (19)

<p><b>DATOS DE LA PUBLICACION:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primer autor.</li> <li>• Año de la publicación.</li> <li>• Título</li> <li>• Referencia de la publicación: revista, vol, etc...</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Di Mascio, Daniele</b> <b>2021</b> <b>Perinatal mortality and morbidity of SARS-COV-2 infection during pregnancy in European countries: Findings from an international study.</b> European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology 256 (2021) 502-526.</p> <p><b>Análisis secundario del WAMP</b></p>
<p><b>DATOS METODOLOGICOS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de Estudio.</li> <li>• Población Estudiada</li> <li>• Muestra (especificar si es o no aleatoria)</li> <li>• Variables efecto (y método de estudio: pruebas analíticas, funcionales, cuestionario, etc.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cohortes retrospectivo.</li> <li>- Gestantes SARS-CoV-2 positivas</li> <li>- Aleatoria. 257 gestantes positivas; separadas en dos grupos: europeas (203) y no europeas (54). 72 centros de 22 países diferentes.</li> <li>- Pérdidas gestacionales</li> <li>- Parto prematuro</li> <li>- Posible transmisión vertical</li> <li>- Muertes neonatales</li> <li>- Necesidad de UCI neonatal</li> <li>- Bajo peso al nacer</li> <li>- Restricción del crecimiento intrauterino</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variables factores (y método de evaluación: cuestionario, toma de muestras ambientales, marcadores, etc)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tabaco</li> <li>- Obesidad; IMC mayor de 30 o más</li> <li>- Enfermedades crónicas pre-existentes</li> <li>- Edad materna</li> <li>- Edad gestacional</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de sesgos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los relativos al diseño del estudio.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis realizado (test estadístico, riesgo relativo, odds ratio, incidencia, prevalencia, etc)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SPSS v.19.0</li> <li>- Chi-cuadrado</li> <li>- T- de Student's</li> <li>- Wilcoxon y Mann-Whitney U test</li> <li>- Análisis multivariante</li>   <li>- OR y OR ajustado</li>   <li>- <math>P &lt; 0,05</math> considerado como estadísticamente significativo.</li> </ul>
<p><b>RESULTADOS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicadores epidemiológicos: Prevalencia o Incidencia</li> <li>• Medidas de Asociación: OR, RR, RS, y sus IC</li> <li>• Tests Estadísticos y valor de la significación</li> </ul>	<p><i>(Los mismos que el WAPM)</i></p> <p style="text-align: center; opacity: 0.5;">Biblioteca UNIVERSITAT Miguel Hernández</p>
<p><b>CONCLUSIONES / DISCUSION</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidencias relevantes que responden a la pregunta de la investigación (PICO).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La tasa de pérdida gestacional en el grupo de europeas es menor, comparada con el de no-europeas (1,0% vs 7,4%, OR: 0,12 <math>p=0,02</math>).</li> <li>- La tasa de necesidad de ingreso en UCI neonatal fue menor en el grupo de europeas (23,9 % vs 42%, OR: 0,43%, <math>p=0,01</math>).</li> <li>- No hay diferencias en cuanto a restricción de crecimiento intrauterino en ambos grupos, tampoco en bajo peso ni en posible transmisión vertical.</li> <li>- Las europeas tienen mejores resultados perinatales comparadas con el grupo de No-europeas, pese a ser más mayores (edad) de forma significativa (<math>p &lt; 0,0001</math>) y pese a tener mayor tasa de enfermedades crónicas de base (<math>p = 0,003</math>).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitaciones de los estudios.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faltan datos acerca de infecciones que ocurren en primer y segundo trimestre.</li> <li>- Es posible que la diferencia en los sistemas de salud, así como en la economía del país, así como la heterogenicidad en el</li> </ul>

	<p>manejo de ambos, madre y feto, así como los diferentes criterios de admisión en la UCI neonatal puedan afectar de forma independiente a los resultados perinatales.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- OTROS (ver WAMP original).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puntos fuertes del estudio:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cohorte multicéntrica de gran tamaño, que proviene de 22 países.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calidad:</li> </ul>	<p>STROBE &gt;&gt;&gt; <u>21 puntos</u></p> <p>SIGN&gt;&gt;&gt; <u>2++</u>: Estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.</p>

### 8.7 Identificación de la referencia en la revisión: (20)

<p><b>DATOS DE LA PUBLICACION:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primer autor.</li> <li>• Año de la publicación.</li> <li>• Título</li> <li>• Referencia de la publicación: revista, vol, etc...</li> </ul>	<p>Di Mascio, Daniele 2020</p> <p><b>Risk factors associated with adverse fetal outcomes in pregnancies affected by Coronavirus disease 2019 (Covid- 19): a secondary análisis of de WAPM stugy on COVID-19.</b> <b>J. Perinat. Med. 2020; 48(9): 950-958</b></p>
<p><b>DATOS METODOLOGICOS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de Estudio.</li> <li>• Población Estudiada</li> <li>• Muestra (especificar si es o no aleatoria)</li> <li>• Variables efecto (y método de estudio: pruebas analíticas, funcionales, cuestionario, etc.)</li> <li>• Variables factores (y método de evaluación: cuestionario, toma de</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cohortes multinacional (73 centros de 22 países)</li> <li>- Aleatoria. 388 gestaciones únicas PCR SARS-CoV-2 positivas.</li> </ul> <p>Conjunto de resultados perinatales adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aborto (&lt;22sem)</li> <li>- Muerte fetal intrauterina (&gt;22sem)</li> <li>- Muerte neonatal</li> <li>- Muerte perinatal</li> </ul> <p>Otras estudiadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Parto prematuro</li> <li>- Transmisión vertical</li> <li>- Vía de parto (Cesárea)</li> <li>- Bajo peso al nacer.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad gestacional</li> </ul>

muestras ambientales, marcadores, etc)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Control de sesgos</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Análisis realizado (test estadístico, riesgo relativo, odds ratio, incidencia, prevalencia, etc)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Análisis por regresión logística con OR con IC 95%</li> <li>- SPSS V. 19.0.</li> <li>- Variables continuas: media +- DS</li> <li>- Variables categóricas: número (porcentaje).</li> <li>- Chi- cuadrado</li> <li>- T- Test</li> <li>- Wilconson y Mann-Whitney test</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Resultados:</b></li> <li>Indicadores epidemiológicos: Prevalencia o Incidencia</li> <li>Medidas de Asociación: OR, RR, RS, y sus IC</li> <li>Tests Estadísticos y valor de la significación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tasa de parto por cesárea: 54,2% (48,0-60,2).</li> <li>- Tasa de parto prematuro: 26,3% (21,4-31,9).</li> <li>- Tasa de bajo peso al nacer 20,7% (16,2-26,2).</li> <li>- Posible transmisión vertical: 0,4% (0,4-3,3).</li> <li>- Tasa de resultados perinatales adversos fue significativamente mayor cuando la infección tuvo lugar en el primer trimestre (35,3 vs 2%, <math>p &lt; 0,001</math>).</li> <li>- P valor <math>&lt; 0,05</math> se consideró como estadísticamente significativo</li> </ul>
<p><b>CONCLUSIONES / DISCUSION</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evidencias relevantes que responden a la pregunta de la investigación (PICO).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En gestaciones complicadas por Covid-19 la tasa de muerte perinatal fue del 4%, asociada en la mayoría de los casos a la prematuridad.</li> <li>- La tasa de transmisión vertical fue inexistente. De los 250 recién nacidos vivos, sólo uno (0.4%) fue positivo para PCR SARS-CoV-2 tras el nacimiento. La madre resultó positiva en el III trimestre. El Recién nacido fue asintomático y PCR al 14 día fue negativa. &gt;&gt; No testearon sangre de cordón ni placenta.</li> <li>- La infección a edad gestacional precoz, la necesidad materna de ventilación mecánica y el bajo peso al nacer son los mayores determinantes de los resultados perinatales adversos en fetos con infección materna por COVID-19.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Limitaciones de los estudios.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dado que la incidencia de resultados perinatales adversos es baja en la población, el tamaño muestral del estudio hace imposible arrojar una evidencia consistente.</li> <li>- Sólo selecciona mujeres con PCR positiva.</li> <li>- Sólo selecciona gestantes de países con origen medianos y elevados ingresos. Asumimos que el origen de países con condiciones socioeconómicas más desfavorecidas es posible muestre peores resultados perinatales.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faltaría completar estudio de Rn positivo, con análisis de sangre de cordón y estudio de placenta.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puntos fuertes del estudio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudio con mayor tamaño muestral (WAPM study).</li> <li>- Roma.</li> <li>- Multinacional, diferentes países.</li> <li>- España participa, Galindo del Hospital 12 de Octubre.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calidad:</li> </ul>	<p>Verificación STROBE: &gt;&gt;&gt; De los <u>21 puntos</u>.</p> <p>Nivel de evidencia. SIGN. &gt;&gt;&gt; <u>2+</u>.</p>

### 8.8 Identificación de la referencia en la revisión: (21)

<p><b>DATOS DE LA PUBLICACION:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primer autor.</li> <li>• Año de la publicación.</li> <li>• Título</li> <li>• Referencia de la publicación: revista, vol, etc...</li> </ul>	<p>...</p> <p><u>Marian Knight</u> <u>2020</u> Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study <b>BMJ2020;369:m2107</b></p>
<p><b>DATOS METODOLOGICOS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de Estudio.</li> <li>• Población Estudiada</li> <li>• Muestra (especificar si es o no aleatoria)</li> <li>• Variables efecto (y método de estudio: pruebas analíticas, funcionales, cuestionario, etc.)</li> <li>• Variables factores (y método de evaluación: cuestionario, toma de muestras ambientales, marcadores, etc)</li> </ul>	<p>Biblioteca UNIVERSITAS Miguel Hernández</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cohortes prospectivo</li> <li>- Gestantes PCR SARS-CoV-2 positivo</li> <li>- Aleatoria, 427 gestantes</li> <li>- Tasa de mortalidad materna</li> <li>- Tasa de mortalidad fetal</li> <li>- Necesidad de ingreso en UCI</li> <li>- Parto prematuro</li> <li>- Pérdida fetal</li> <li>- Vía de parto / cesárea</li> <li>- Necesidad de ingreso en UCI neonatal</li> <li>- Obesidad</li> <li>- Edad materna</li> <li>- Raza / Etnicidad</li> <li>- Comorbilidades maternas</li> <li>- Recoge los datos del <b>UKOSS</b> plataforma de búsqueda nacional poblacional de 194 hospitales de UK.</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>Control de sesgos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apenas lo habla</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Análisis realizado (test estadístico, riesgo relativo, odds ratio, incidencia, prevalencia, etc)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Solo usa Incidencias y %.</li> </ul>
<p><b>RESULTADOS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indicadores epidemiológicos: Prevalencia o Incidencia</li> <li>Medidas de Asociación: OR, RR, RS, y sus IC</li> <li>Tests Estadísticos y valor de la significación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incidencias x 1000</li> </ul> <p>“Este estudio demuestra una mayor comorbilidad debida al COVID-19 entre las gestantes con comorbilidades médicas y también en aquellas gestantes de raza negra u otras etnias minoritarias. Además demostró un incremento en la tasa de mortalidad y en la tasa de cesárea, como también, de enfermedad severa, comparada con grupos históricos. “</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No hay, sólo hay %, medias e IC.</li> </ul>
<p><b>CONCLUSIONES / DISCUSION</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evidencias relevantes que responden a la pregunta de la investigación (PICO).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>El 56% de las embarazadas ingresadas era de raza negra o de otro grupo de etnia minoritaria.</b></li> <li>- <b>El 69% tenían sobrepeso u obesidad.</b></li> <li>- El 41% tenían una edad materna de 35 años o más.</li> <li>- <b>En un 34% había comorbilidades maternas.</b></li> <li>- Tasa de mortalidad materna fue del 1%.</li> <li>- Un <b>5%</b> de los recién nacidos fueron +PCR SARS-CoV-2, la mitad de ellos en las primeras 12 horas de vida.</li> <li>- El 10% de las gestantes necesitaron soporte ventilatorio.</li> <li>- La tasa de parto prematuro fue de <b>12%</b>.</li> <li>- Tasa de cesárea del <b>59%</b>.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Limitaciones de los estudios.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No recoge datos acerca de evolución de las pacientes, tampoco de las pacientes que consultaron y fueron dadas de alta.</li> <li>- Faltan datos acerca del aislamientos de madres y neonatos positivos, para verificar esa posible tasa de transmisión vertical..</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Puntos fuertes del estudio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amplia cohorte obtenida de una base de datos nacional UKOSS, base de datos fiable poblacional, diseñada desde 2012, y activa frente a otras pandemias como H1N1 o Zika.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Calidad:</li> </ul>	<p>STROBE:&gt;&gt;&gt; 16 SIGN: 2+.</p>

## 8.9 Identificación de la referencia en la revisión: (22)

<p><b>DATOS DE LA PUBLICACION:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primer autor.</li> <li>• Año de la publicación.</li> <li>• Título</li> <li>• Referencia de la publicación: revista, vol, etc...</li> </ul>	<p><b>Rasha Khoury, MD</b>  <b>2020</b> Characteristics and Outcomes of 241 Births to Women With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection at Five New York City Medical Centers  Obstet Gynecol 2020;136:273-82</p>
<p><b>DATOS METODOLOGICOS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de Estudio.</li> <li>• Población Estudiada</li> <li>• Muestra (especificar si es o no aleatoria)</li> <li>• Variables efecto (y método de estudio: pruebas analíticas, funcionales, cuestionario, etc.)</li> <li>• Variables factores (y método de evaluación: cuestionario, toma de muestras ambientales, marcadores, etc)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cohortes prospectivo</li> <li>- Gestantes PCR +, 241 en total</li> <li>- Aleatoria, Gestantes positivas al ingreso o durante el ingreso del parto. Separadas en dos grupos; asintomáticas y sintomáticas.</li> <li>- Vía de parto, tasa de cesárea.</li> <li>- Parto prematuro</li> <li>- Mortalidad neonatal</li> <li>- Mortalidad materna</li> <li>- Datos demográficos</li> <li>- Comorbilidades médicas</li> <li>- Complicaciones maternas</li> <li>- Datos de laboratorio</li> <li>- Severidad de la enfermedad</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de sesgos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estratifica con variables sociodemográficas</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis realizado (test estadístico, riesgo relativo, odds ratio, incidencia, prevalencia, etc)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chi-cuadrado</li> <li>- Test Cochran-Armitage</li> <li>- P valor &lt;0.05 considerado estadísticamente significativo</li> </ul>
<p><b>RESULTADOS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicadores epidemiológicos: Prevalencia o Incidencia</li> <li>• Medidas de Asociación: OR, RR, RS, y sus IC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hay una tendencia estadísticamente significativa entre la severidad del cuadro COVID-19 y la tasa de cesáreas; de forma que la tasa aumenta a medida que aumenta la severidad de la enfermedad. RR de cesárea es de 2,8 (95% CI 2,0-3,8) para el estado crítico de COVID-19, y de 1,6 (95% CI 1,1-2,3) para el estado severo.</li> <li>- La tasa de parto prematuro fue de 14,6%.</li> <li>- De igual modo ocurre que hay una tendencia significativa con el riesgo de parto prematuro y la severidad del cuadro. P&lt;0.01. RR de parto pretérmino es de 5,4 ( 2,6 -11,3)para los casos críticos.</li> <li>- 62,7% fueron asintomáticas, es una elevada tasa. OJO</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tests Estadísticos y valor de la significación</li> </ul>	
<p><b>CONCLUSIONES / DISCUSION</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidencias relevantes que responden a la pregunta de la investigación (PICO).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>La tasa general de cesárea fue de 41,5%, de 46,2% en el grupo de nulíparas.</b></li> <li>- <b>Tasa de cesárea fue del 52,4% en las Covid-19 con cuadros severos, y de 91,7% en las que su estado era crítico.</b></li> <li>- La necesidad de ingreso en UCI fue del 7,1%, de ellas el 3,7% necesitaron de ventilación mecánica.</li> <li>- No hubo muertes maternas.</li> <li>- <b>El IMC mayor o igual a 30 se asoció con casos de COVID-19 más severos (p=0,01).</b> Por tanto, la obesidad y sobrepeso se asociaron con cuadros severos.</li> <li>- <b>Los cuadros severos se asociaron a tasas más altas de cesárea y de parto prematuro.</b></li> <li>- El 97,5% de los recién nacidos fue negativo para el SARS-CoV-2 al nacer.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitaciones de los estudios.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No cribado universal en todos los hospitales, participaron 5 hospitales de Nueva York, 3 de ellos hicieron cribado a todas, uno de ellos utilizaba sintomatología típica y/o historia de contacto de riesgo para inclusión, y posteriormente pasó al cribado con PCR, el quinto sólo utilizó clínica e historia de riesgo. &gt;&gt; Posible mala clasificación en los grupos.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puntos fuertes del estudio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recoge TODAS las indicaciones de las cesáreas ¡!!!</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calidad:</li> </ul>	<p>STROBE: 21 PUNTOS</p> <p>SIGN: 2++</p>

## 8.10 (23)

<p><b>DATOS DE LA PUBLICACION:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificación de la referencia en la revisión.</li> <li>• Primer autor.</li> <li>• Año de la publicación.</li> <li>• Título</li> <li>• Referencia de la publicación: revista, vol, etc...</li> </ul>	<p>...</p> <p><b>Cruz-Lemini, Mónica</b> <b>2021</b> Obstetric Outcomes of SARS-CoV-2 Infection in Asymptomatic Pregnant Women. Viruses 2021, 13, 112. <a href="https://doi.org/10339/v1310112">https://doi.org/10339/v1310112</a></p>
<p><b>DATOS METODOLOGICOS:</b></p>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de Estudio.</li> <li>• Población Estudiada</li> <li>• Muestra (especificar si es o no aleatoria)</li> <li>• Variables efecto (y método de estudio: pruebas analíticas, funcionales, cuestionario, etc.)</li> <li>• Variables factores (y método de evaluación: cuestionario, toma de muestras ambientales, marcadores, etc)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cohortes</li> <li>- Aleatoria; Gestantes PCR+.</li> <li>- 604 Gestantes 2 grupos; 174 asintomáticas PCR+ y 430 negativas.</li> <li>- Vía de parto</li> <li>- RPM</li> <li>- Pérdidas gestacionales</li> <li>- RPM pretérmino</li> <li>- Necesidad de UCI neonatal</li> <li>- Parto prematuro</li> <li>- Edad gestacional</li> <li>- Edad materna</li> <li>- Raza</li> <li>- IMC – Obesidad</li> <li>- Paridad</li> <li>- Patología de base (enfermedad cardíaca, pulmonar, Asma, trombofilia, anemia..)</li> <li>- Fumadoras</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de sesgos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Buen control del grupo control, para evitar que se metan asintomáticas positivas en el grupo negativo.</li> <li>- Control cofounders con análisis de regresión logística multivariable.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis realizado (test estadístico, riesgo relativo, odds ratio, incidencia, prevalencia, etc)</li> </ul>	<p>Test Kolmogorov-Smirnov o Test de Shapiro-Wilk Media y porcentajes Test de Mann-Whitney's U Pearson Chi cuadrado o Test de Tisher P &lt;0.05 estadísticamente significativo.</p>
<p><b>RESULTADOS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicadores epidemiológicos: Prevalencia o Incidencia</li> <li>• Medidas de Asociación: OR, RR, RS, y sus IC</li> <li>• Tests Estadísticos y valor de la significación</li> </ul>	<p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>RPM a término (OR ajustada 1,88 95% IC 1,13-3,11; p = 0,015). Las madres asintomáticas SARS-CoV-2 positivas tienen una mayor tasa de RPM a término, sin aumento de complicaciones perinatales, comparado con las negativas.</i></li> <li>- <b>La tasa de positividad de SARS-CoV-2 fue del 2,4%.</b></li> <li>- <i>No hubo diferencias en las variables antropométricas.</i></li> <li>- <i>El grupo de asintomáticas mostró un pequeño incremento con origen Latino América (p=0,002) y etnia negra (p=0,003) comparado con el grupo de no infectadas.</i></li> <li>- <i>Las comorbilidades maternas en ambos grupos fueron similares.</i></li> <li>- <i>La historia obstétrica en ambos grupos fue similar.</i></li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>La tasa de ingreso antenatal para el grupo de asintomáticas fue mayor de un 35,6%, comparada con el grupo de pacientes no infectadas (11,4%), con un p valor &lt;0,001.</i></li> </ul>
<p><b>CONCLUSIONES / DISCUSION</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidencias relevantes que responden a la pregunta de la investigación (PICO).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>No hubo diferencias significativas en la tasa de parto prematuro;</b> 7,5% en grupo infectadas y 6,5% en no infectadas; OR= 1,16 95% CI 0,59-2,29; no significativo.</li> <li>- <b>No hubo diferencias en cuanto a la tasa de cesáreas;</b> 20,7% en infectadas, frente a 10,2% de no infectadas; OR 1,90, 95% CI 1,16-3,13; p = 0,011.</li> <li>- <b>RPM a término tasa mayor para las infectadas (17,8% infectadas frente a 1,2% no infectadas, (OR ajustada 1,90, 95% IC 1,16-3,13; p = 0,011).</b></li> <li>- No hubo muertes maternas.</li> <li>- Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre la necesidad de <b>ingreso en UCI neonatal</b> de los recién nacidos entre ambos grupos, más elevada en el grupo de infectadas ( 6,9% vs 1,6% no infectadas, OR 4,48, 95% CI 1,73-11,55; p = 0,001).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitaciones de los estudios.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puntos fuertes del estudio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Multicéntrico, 42 hospitales.</li> <li>- Screening a todas las pacientes.</li> <li>- Grupo control, negativas de síntomas hasta 6 sem postparto, y PCR seriadas negativas.</li> <li>- Selección de controles en mismo periodo temporal que los casos, y de los mismos hospitales.</li> <li>- Aporta datos del ingreso, del parto y del postparto hasta 6 sem. (el único). Al seguirlas hasta 6 semanas postparto, descartaron a aquellas que ingresaron siendo negativas y se positizaron en estas 6 semanas (ello habría supuesto una mala clasificación de las negativas).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calidad:</li> </ul>	<p>STROBE:&gt;&gt;&gt; 22 SIGN 2++</p>

### 8.11(24)

<b>DATOS DE LA PUBLICACION:</b>	...
---------------------------------	-----

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificación de la referencia en la revisión.</li> <li>• Primer autor.</li> <li>• Año de la publicación.</li> <li>• Título</li> <li>• Referencia de la publicación: revista, vol, etc...</li> </ul>	<p>Maternal and perinatal outcomes in pregnant women infected by SARS-CoV-2: A meta-analysis Ioannis Bellosa, Aakash Panditab,*, Raffaella Panzac</p> <p>European Journal of Obstetrics &amp; Gynecology and Reproductive Biology 256 (2021) 194-204</p>
<p><b>DATOS METODOLOGICOS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de Estudio.</li> <li>• Población Estudiada</li> <li>• Muestra (especificar si es o no aleatoria)</li> <li>• Variables efecto (y método de estudio: pruebas analíticas, funcionales, cuestionario, etc.)</li> <li>• Variables factores (y método de evaluación: cuestionario, toma de muestras ambientales, marcadores, etc)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metaanálisis; incluye 16 estudios observacionales y 44 series de casos. Gestantes SARS-CoV-2 positivas y sus recién nacidos. Muestra total 920 recién nacidos, 158 Rn provienen de estudios de series de casos, la mayoría provienen de estudios chinos.</li> <li>- Se evaluaron los resultados maternos y neonatales de las pacientes infectadas por SARS-CoV-2.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de sesgos</li> </ul>	<p>Buen control, Evitar duplicidades, 2 buscadores</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis realizado (test estadístico, riesgo relativo, odds ratio, incidencia, prevalencia, etc)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Para el análisis de los datos separó en dos grupos, los que provenían de series de casos, pues daban información individual de cada paciente, y los que provenían de estudios observacionales. Así se compararon los resultados perinatales y maternos en ambos grupos.</li> <li>- Se utilizó el test de Mann-Whitney U para las diferencias entre las medias</li> <li>- Para comparar variables categóricas se utilizó el Test de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher.</li> <li>- Finalmente se realizó un análisis multivariado por regresión logística, en función de los diferentes factores maternos.</li> <li>- Se utilizaron índice de inconsistencia para calcular la heterogeneidad de ambos grupos.</li> <li>- El p valor fue de &lt;0,10 significativo</li> </ul>
<p><b>RESULTADOS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicadores epidemiológicos: Prevalencia o Incidencia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El 15% de las pacientes infectadas fueron asintomáticas. (95% CI: 9-20)</li> <li>- Vía de parto fue en un 83,5% la cesárea (series de casos).</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>Medidas de Asociación: OR, RR, RS, y sus IC</li> <li>Tests Estadísticos y valor de la significación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>En estudios observacionales; La mayoría de los neonatos nacieron mediante cesárea (66%, 95% CI: 51-80%).</li> <li>La tasa de cesárea fue superior en los estudios con origen China; 88% vs 30%.</li> <li>Enfermedad severa ocurrió en el 11% de los casos documentada de los estudios de series de casos, y un 7% (95% CI: 4-10%) en los estudios observacionales. 2 muertes maternas se recogieron.</li> <li>La tasa de transmisión neonatal no fue diferente entre los grupos con y sin enfermedad severa; (OR: 1,94, 95% CI: 0,50-7,60=.</li> <li>El parto prematuro ocurrió en el 29,7% y el 16% (95% CI: 11-21%) datos obtenidos según origen, series de casos y estudios observacionales, respectivamente.</li> <li>Pérdida gestacional ocurrió en 3 casos y 2 muertes neonatales se observaron.</li> <li>Transmisión vertical diagnosticada en <b>4 casos</b>; mediante positividad PCR SARS-CoV-2 en líquido amniótico y/o en la placenta o mediante IgM positivos en la sangre neonatal tras el parto. Hubo 6 casos de sospecha además; que no pudieron ser estudiados de forma correcta por la sospecha con retraso y no aislamiento.</li> </ul>
<p><b>CONCLUSIONES / DISCUSION</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evidencias relevantes que responden a la pregunta de la investigación (PICO).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>El curso clínico materno y neonatal suele ser típicamente leve, asociando tasas de mortalidad bajas.</li> <li>El riesgo de transmisión vertical se sospecha que es bajo, y puede no estar asociado a la enfermedad severa materna.</li> <li>Se necesitan más estudios para aclarar cuales son los factores de riesgo asociados a la transmisión viral y la enfermedad severa en la población neonatal.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Limitaciones de los estudios.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ojo con efecto origen país del estudio; China.</li> <li>Heterogenicidad en protocolos en función del origen del país.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Puntos fuertes del estudio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gran tamaño muestral.</li> <li>Comparativa entre los resultados en función de su origen (series de casos vs observacionales).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Calidad:</li> </ul>	<p>STROBE: &gt;&gt;&gt;21 SIGN: &gt;&gt;&gt;2++</p>

## 8.12 (25)

DATOS DE LA PUBLICACION:	
--------------------------	--

<ul style="list-style-type: none"> <li>Identificación de la referencia en la revisión.</li> <li>Primer autor.</li> <li>Año de la publicación.</li> <li>Título</li> <li>Referencia de la publicación: revista, vol, etc...</li> </ul>	<p>...</p> <p>Itz'ar Carrasco 2021</p> <p><b>SARS-COV-2 infection in pregnant women and newborns in a Spanish cohort(GESNEO-COVID) during the first wave.</b></p> <p>Carrasco et al. BMC Pregnancy and Childbirth (2021) 21:326</p>
<p><b>DATOS METODOLOGICOS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tipo de Estudio.</li> <li>Población Estudiada</li> <li>Muestra (especificar si es o no aleatoria)</li> <li>Variables efecto (y método de estudio: pruebas analíticas, funcionales, cuestionario, etc.)</li> <li>Variables factores (y método de evaluación: cuestionario, toma de muestras ambientales, marcadores, etc)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cohortes, prospectivo y multicéntrico,</li> <li>Gestantes cohorte española GESNEO-COVID.</li> <li>Muestra aleatoria; Gestantes con PCR para SARS-CoV-2 positivas y/o la positividad para anticuerpos IgG y/o IgM en suero, y/o aquellas con muy alta sospecha de enfermedad COVID-19 pero con ambas pruebas, tanto PCR como anticuerpos negativos.</li> <li>105 gestantes, con sus 107 recién nacidos (2 gemelares).</li> <li>Parto prematuro</li> <li>Feto pequeño para edad gestacional.</li> <li>Vía de parto, tasa de cesárea.</li> <li>Comorbilidades maternas.</li> <li>Muerte neonatal.</li> <li>Transmisión vertical.</li> <li>Necesidad de ingreso en UCI neonatal.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Control de sesgos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Excluidas de este estudio las gestantes con abortos, pérdidas fetales o muerte neonatal.</li> <li>Recogidas variables sociodemográficas.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Análisis realizado (test estadístico, riesgo relativo, odds ratio, incidencia, prevalencia, etc)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Variables continuas las expresaron mediante IQR.</li> <li>Variables categóricas se expresaron mediante la cifra total o un porcentaje (%).</li> <li>Test de Chi-cuadrado o el Test de Fisher, para comparar variables categóricas.</li> <li>Test de U Mann-Whitney para comparar variables continuas</li> <li>p valor estadísticamente significativo fue &lt; de 0,05.</li> </ul>
<p><b>RESULTADOS:</b></p>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>Indicadores epidemiológicos: Prevalencia o Incidencia</li> <li>Medidas de Asociación: OR, RR, RS, y sus IC</li> <li>Tests Estadísticos y valor de la significación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>53,3% de los recién nacidos tuvieron un peso medio de 3.050kg (IQR: 2780-3455) con una tasa de pequeños para edad gestacional de 5,6%.</li> <li>Tasa de parto prematuro fue del 20,2%.</li> <li>De todos los recién nacidos el 16,8% precisó ingreso en UCI neonatal con una media de ingreso de 3 días (IQR:1,0-8,0).</li> <li>2 muertes de recién nacidos.</li> <li>93.3% fueron pacientes infectadas durante el tercer trimestre</li> <li>Comorbilidades en un 34,3% las presentaba.</li> <li>El 64,8% de las pacientes infectadas tuvieron síntomas típicos de COVID-19, una tasa de asintomáticas del 34,2%.</li> <li>Cesárea para el 36,2% de las pacientes. Motivo de la indicación de la cesárea fue por patología materna derivado de neumonía severa en el 28,9% de los casos.</li> </ul>
<p><b>CONCLUSIONES / DISCUSION</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evidencias relevantes que responden a la pregunta de la investigación (PICO).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Análisis multivariado se encontró que la PCR positiva para SARS-CoV-2 en el momento del parto y la presencia de neumonía por COVID-19, son potentes factores de riesgo para un parto prematuro.</li> <li>Gestantes con neumonía tenían 5 veces más de riesgo de finalizar en una cesárea, y de tener un parto prematuro que aquellas sin neumonía (OR: 5,0 (2,0-12,2) p-valor &lt;0,001).</li> <li>La neumonía y la gestación pretérmino al nacimiento fueron variables asociadas con cesárea en el análisis multivariado. Todas las pacientes que precisaron ingreso en UCI por severidad del cuadro respiratorio finalizaron en cesárea electiva por patología materna.</li> <li><b>Transmisión vertical;</b> no se detectó ningún caso</li> <li>Tasas de IMC para enfermedad severa/ crítica fue de 32,3 % (27,1-37,5), comparado con la de moderada ( 29,0 (25,2-34,2)) o en Asintomáticas con 28,3% (24,6-33,0). Con un p-valor de &lt;0,01.</li> <li>Pacientes con enfermedad severa presentaban mayor edad materna, mayor IMC, y mayor probabilidad de presencia de comorbilidades (Asma, DM, HTA, enfermedad hepática, trastorno convulsivo).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Limitaciones de los estudios.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tasa de asintomáticas menor que otras series, consecuencia a la pérdida de este tipo de pacientes durante el primer mes de la primera ola pues no se cribaron las asintomáticas.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Puntos fuertes del estudio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Centra la selección de la cohorte durante el global de la primera ola de la pandemia en nuestro país.</li> <li>Criterios de inclusión de las gestantes, selecciona no sólo por PCR positiva sino también por positividad de anticuerpos, así como por clínica muy sugestiva, pese a negatividad de los previos. Periodo de exposición prolongado, origen multicéntrico.</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>Calidad:</li> </ul>	<b>STROBE alcanza un valor de 21</b> <b>SIGN</b> es de 2++;

### 8.13 (26)

<b>DATOS DE LA PUBLICACION:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Identificación de la referencia en la revisión.</li> <li>Primer autor.</li> <li>Año de la publicación.</li> <li>Título</li> <li>Referencia de la publicación: revista, vol, etc...</li> </ul>	<p>...</p> <p><b>Torri D. Metz</b>  <b>2021</b>  <b>Maternal and neonatal outcomes of pregnant patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multistate cohort.</b></p>
<b>DATOS METODOLOGICOS:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tipo de Estudio.</li> <li>Población Estudiada</li> <li>Muestra (especificar si es o no aleatoria)</li> <li>Variables efecto (y método de estudio: pruebas analíticas, funcionales, cuestionario, etc.)</li> <li>Variables factores (y método de evaluación: cuestionario, toma de muestras ambientales, marcadores, etc)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cohortes EEUU</li> <li>Gestantes PCR SARS-CoV-2 positiva</li> <li>Aleatoria 1219 gestantes embarazadas PCR positiva.</li> </ul> <p>UNIVERSITAT Miguel Hernández</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Resultados perinatales adversos;             <ul style="list-style-type: none"> <li>Muerte fetal</li> <li>Cesárea como vía de parto</li> <li>Hemorragia postparto</li> <li>Hipertensión gestacional</li> <li>Parto prematuro</li> </ul> </li> <li>Obesidad; IMC</li> <li>Grado de severidad de la infección respiratoria</li> <li>Otras comorbilidades como DM, Asma, enfermedades hepáticas.</li> <li>Raza hispánica</li> <li>Edad materna.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Control de sesgos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No figura</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis realizado (test estadístico, riesgo relativo, odds ratio, incidencia, prevalencia, etc)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RR</li> <li>- RR ajustado</li> </ul>
<p><b>RESULTADOS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicadores epidemiológicos: Prevalencia o Incidencia</li> <li>• Medidas de Asociación: OR, RR, RS, y sus IC</li> <li>• Tests Estadísticos y valor de la significación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tasas de IMC para enfermedad severa/ crítica fue de 32,3 % (27,1-37,5), comparado con la de moderada ( 29,0 (25,2-34,2)) o en Asintomáticas con 28,3% (24,6-33,0). Con un p-valor de &lt;0,01.</li> <li>- Para el análisis de datos ofrece el RR y el RR ajustado.</li> <li>- El Cochran Armitage test para variables binarias.</li> <li>- Jonckheere- Tempstra para variables continuas.</li> </ul>
<p><b>CONCLUSIONES / DISCUSION</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidencias relevantes que responden a la pregunta de la investigación (PICO).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aquellas con enfermedad severa presentaban mayor edad materna, mayor IMC, y mayor probabilidad de presencia de comorbilidades (Asma, DM, HTA, enfermedad hepática, trastorno convulsivo).</li> <li>- Las comorbilidades médicas estaban más presentes en aquellos cuadros de enfermedad por COVID-19 más severa.</li> <li>- Las gestantes con cuadros de COVID-19 severo/crítico tuvieron mayor riesgo de resultados perinatales adversos.</li> <li>- La tasa de transmisión perinatal fue muy baja.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitaciones de los estudios.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faltan datos acerca de selección de pacientes y control de sesgos.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puntos fuertes del estudio.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calidad:</li> </ul>	<p>STROBE:&gt;&gt;&gt; alcanza un valor de <u>18 puntos</u>. SIGN: &gt;&gt;&gt;<u>2-</u> estudio de cohortes con alto riesgo de confusión, sesgos o azar, y una significativa probabilidad de que la relación no sea causal.</p>