



**Universidad
Zaragoza**

Trabajo Fin de Grado

**INFECCIÓN SARS-COV-2 DURANTE LA GESTACIÓN:
FACTORES DE RIESGO, MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y
RESULTADOS PERINATALES**

**SARS-COV-2 INFECTION DURING PREGNANCY:
RISK FACTORS, CLINICAL MANIFESTATIONS AND
PERINATAL OUTCOMES**

AUTOR:

Cristina Tomás Grasa

DIRECTOR:

Cristina Paules Tejero

Facultad de Medicina

Curso 2020/2021

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	
1. Infección por SARS-COV-2	3
2. Factores de riesgo	4
3. Manifestaciones clínicas	5
4. Complicaciones obstétricas y resultados perinatales	
4.1 Complicaciones obstétricas	6
4.2 Transmisión vertical	7
4.3 Resultados perinatales	8
MATERIAL Y MÉTODOS	
1. Hipótesis	9
2. Objetivo del estudio	9
3. Diseño del estudio	10
4. Variables analizadas	11
5. Análisis estadístico	12
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	
1. Hallazgos principales. Diferencias y similitudes con estudios previos ...	29
2. Hipótesis	30
3. Implicaciones clínicas	31
4. Fortalezas y limitaciones	31
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFÍA	34
ANEXO	37

RESUMEN

Introducción. Al inicio de la pandemia de COVID-19, el alcance exacto de los riesgos en la gestación era incierto. Por ello, estudios sobre el impacto del COVID-19 y de la pandemia en la gestación han sido necesarios.

Objetivo. Evaluar el riesgo de resultado perinatal adverso y de complicaciones obstétricas en gestantes diagnosticadas de COVID-19 durante la gestación. Evaluar el impacto del año 2020 en los resultados perinatales.

Material y métodos. Estudio observacional analítico de cohortes realizado en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza). En este estudio hemos analizado las complicaciones obstétricas y los resultados perinatales de las gestantes con infección por COVID-19 confirmada (n=135) (por olas, por trimestres y por gravedad) y además hemos comparado dichos resultados con un grupo de gestantes no expuestas al COVID-19 durante la pandemia (n=2002) y otro grupo de gestante no expuestas al COVID-19 pre-pandemia (n=29048).

Resultados. De las 135 gestantes, la mayoría de los contagios tuvieron lugar en el 3º trimestre y solo un 5,2% presentó sintomatología severa-crítica. Las gestantes expuestas a COVID-19 tuvieron casi 6 veces más riesgo de presentar trastornos hipertensivos del embarazo y aproximadamente 9 veces más riesgo de presentar preeclampsia; independientemente de la severidad de la infección. Sin embargo, no se objetivaron diferencias en otras patologías como la prematuridad o el retraso de crecimiento intrauterino. En el año 2020, tanto en gestantes expuestas como en no expuestas, se ha observado un incremento significativo de los trastornos hipertensivos (5,5%), de la preeclampsia (2,5%) y de la mortalidad fetal (8,5 por mil) con respecto a los últimos años. Sin embargo, de nuevo, la prematuridad y la restricción del crecimiento fetal se han mantenido estables.

Conclusiones. La infección por COVID-19 se asocia con un mayor riesgo de trastornos hipertensivos durante la gestación, independientemente de la severidad de la infección. El año 2020 ha registrado la incidencia más alta de preeclampsia y de muerte fetal de los últimos 13 años en nuestro centro.

Palabras clave: SARS-COV-2, COVID-19, coronavirus, infección, embarazo.

ABSTRACT

Introduction. At the beginning of COVID-19 pandemic, the exact extent of the risks in pregnancy was uncertain. Therefore, studies of the impact of COVID-19 and the pandemic on pregnancy have been necessary.

Objective. To assess the risk of adverse perinatal outcome and obstetric complications in pregnant women diagnosed with COVID-19 during pregnancy. To assess the impact of 2020 on perinatal outcomes.

Material and methods. Observational analytical cohort study carried out in the Gynecology and Obstetrics service of the Lozano Blesa Clinical University Hospital (Zaragoza). In this study, we have analyzed obstetric complications and perinatal outcomes in pregnant women with confirmed COVID-19 infection (n=135) (by waves, by trimesters and by severity) and we have also compared these results with a group of not exposed pregnant women to COVID-19 during the pandemic (n=2002) and another group of pregnant women not exposed to COVID-19 pre-pandemic (n=29048).

Results. Of the 135 pregnant women, most of the infections took place in the third trimester and only 5,2% presented severe-critical symptoms. Pregnant women exposed to COVID-19 had almost 6 times the risk of presenting hypertensive disorders of pregnancy and approximately 9 times the risk of presenting preeclampsia, regardless of the severity of the infection. However, no differences were observed in other pathologies such as prematurity or intrauterine growth restriction. In 2020, both exposed and not exposed pregnant women had a significant increase in hypertensive disorders (5,5%), preeclampsia (2,5%) and stillbirth (8,5‰) with respect of recent years. Nevertheless, again, prematurity and fetal growth restriction have remained stable

Conclusions. COVID-19 infection is associated with an increased risk of hypertensive disorders during pregnancy, regardless of the severity of the infection. The year 2020 has registered the highest incidence of preeclampsia and stillbirth in the last 13 years in our center.

Keywords: SARS-COV-2, COVID-19, coronavirus, infection, pregnancy

INTRODUCCIÓN

1. Infección SARS-COV-2

El SARS-CoV-2 es un virus emergente responsable de la enfermedad conocida como COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). Se identificó por primera vez, en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan (China), tras la comunicación de varios casos graves de neumonía. La infección por coronavirus se ha convertido en una emergencia de Salud Pública global.

En brotes previos de coronavirus causados por el SARS (Severe acute respiratory síndrome (2003)) y MERS (Middle East respiratory síndrome (2012)), las tasas de ingreso en UCI y de mortalidad en mujeres embarazadas fueron significativamente más altas que en mujeres no embarazadas. De ahí, la preocupación que hay sobre los efectos potenciales del SARS-COV-2 en gestantes y recién nacidos.¹

El embarazo es una condición clínica de vulnerabilidad que merece consideraciones especiales.² Durante el embarazo se producen una serie de cambios anatómicos e inmunológicos que hacen a la embarazada más susceptible de padecer infecciones virales.³

En cuanto a los cambios que tienen lugar en el sistema inmunológico; el embarazo puede considerarse un estado de inmunosupresión ya que el sistema inmune de la embarazada sufre cambios para que el feto no sea rechazado. La interacción entre el sistema inmune materno y la placenta alteran tanto la respuesta innata como la adaptativa ante infecciones.⁴

En cuanto a las variaciones anatómicas; durante la gestación aumenta el diámetro transversal de la caja torácica, se eleva el diafragma, se modifican los volúmenes pulmonares disminuyendo la capacidad total pulmonar, aumenta el consumo de oxígeno, aumenta el edema en las vías respiratorias y el aclaramiento de secreciones es menos efectivo. Todo ello, empeora la tolerancia materna a la hipoxia y compromete la función respiratoria.⁵

Las embarazadas no solo tienen más riesgo de adquirir una infección respiratoria viral, sino que también tienen mayor riesgo de desarrollar neumonía severa por los cambios fisiológicos del sistema inmune y cardiorrespiratorio.⁶

2. Factores de riesgo

El embarazo es una condición clínica de riesgo para contraer infecciones. Sabemos que este agente viral, entra en las células del huésped e interacciona con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina, produciendo un aumento de los niveles de esta enzima en el útero y en la placenta.⁷ Se sabe que en la gestación esta enzima está sobreexpresada, lo que favorece la infección por coronavirus. Asimismo, el sexo, la edad, la raza y las comorbilidades regulan la expresión de la ECA.⁸ Se han observado además signos de arteriopatía decidual en las embarazadas infectadas por COVID-19 que sugieren que podría haber una conexión entre la infección y la alteración de la función placentaria.

En general, los factores de riesgo maternos que se relacionan con la infección por SARS-COV-2 son: la edad, la etnia, las comorbilidades (diabetes, HTA, asma, EPOC), el tabaco, la inmunosupresión, la diabetes gestacional, los desórdenes hipertensivos del embarazo (preeclampsia, hipertensión inducida por el embarazo), la obesidad, la gestación múltiple, la fecundación in vitro, la multiparidad, la edad gestacional, la vía de parto y las alteraciones en los valores del laboratorio.¹

Siendo en particular, la edad materna, el IMC, la raza, las comorbilidades y el tabaco los factores de riesgo maternos que se relacionan con infección severa por COVID-19.⁹

Las comorbilidades más prevalentes asociadas a COVID-19 severa son la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, seguidas de la enfermedad cardiovascular y respiratoria.¹⁰ Sin embargo, son las enfermedades respiratorias concomitantes las que muestran mayor fuerza de asociación con la morbilidad y la mortalidad por COVID-19.¹¹

Cabe destacar un impacto desproporcionado de COVID-19 observado en razas/etnias minoritarias. De hecho, la proporción de casos en embarazadas es entre 2 a 4 veces superior en razas/etnias minoritarias.¹²

Se ha descrito un mayor riesgo de infección de los individuos de la raza negra y las etnias minoritarias que de la raza caucásica y además una mayor probabilidad de desarrollar una infección severa por COVID-19.¹

No se ha documentado todavía si estas disparidades raciales se deben a factores socio-económicos como el tipo de trabajo y de vivienda, o a factores como el acceso al sistema de salud, o a comorbilidades asociadas con la etnia.¹³

Existe también controversia sobre si las tasas de infección en embarazadas se ven incrementadas solo por razones biológicas o son debidas a otros factores como: aumento de la realización de test a este grupo de pacientes, transmisión por convivientes o mayor exposición por trabajar en profesiones que implican un mayor riesgo (sanitarias, educación, sector servicios).¹²

3. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas, analíticas y radiológicas de las embarazadas con infección por SARS-COV-2 son similares a las que encontramos en la población general.¹⁴ Su peculiaridad radica en que el embarazo dificulta el manejo clínico de la infección y compromete el tratamiento.¹⁵

De acuerdo con la severidad clínica, la literatura divide los casos en: asintomáticos, leves-moderados y severos-críticos.

Al comienzo de la pandemia, estudios que realizaban cribado de la infección por SARS-COV-2 en mujeres que ingresaban de parto, reportaron entre el 2 y el 14% de positividad siendo totalmente asintomáticas.¹³

Se ha publicado que más del 80% de las embarazadas infectadas por SARS-COV-2 presentan un cuadro leve. Los casos leves cursan con síntomas locales en vías respiratorias altas y pueden cursar con síntomas inespecíficos como fiebre, tos o dolor muscular. Los síntomas más comunes son la fiebre, la tos, la disnea, el cansancio y las mialgias.⁶ Otros síntomas observados fueron la cefalea y la diarrea.³ Con respecto a los resultados del laboratorio; la linfopenia y la trombocitopenia están presentes en un porcentaje relevante de las embarazadas infectadas. La mayoría de ellas, presenta valores elevados de proteína C reactiva, procalcitonina, D-dímero y ferritina.¹⁶

En un porcentaje bajo de embarazadas, pero que merece especial atención, la infección por SARS-COV-2 se complica con el desarrollo de una neumonía. La neumonía aumenta la morbilidad y la mortalidad en las embarazadas con un mayor porcentaje de ingreso en UCI y es responsable de resultados obstétricos desfavorables.^{10 14}

El embarazo tiene un claro impacto en el curso de la infección severa o crítica por COVID-19. El curso clínico de la infección y la severidad es peor en mujeres embarazadas hospitalizadas frente al de mujeres hospitalizadas no embarazadas. Las embarazadas tienen riesgo aumentado de intubación, ventilación mecánica e ingreso

en UCI.¹⁷ La mayoría de casos de muerte materna se dan en pacientes con síntomas severos y con los parámetros relacionados con la infección por COVID-19 gravemente alterados.¹¹ Cabe subrayar que las embarazadas hospitalizadas tenían patología subyacente como el asma, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo II y la obesidad.¹⁷

4. Complicaciones obstétricas y resultados perinatales

4.1 Complicaciones obstétricas

El COVID-19 en gestantes se ha asociado a importantes complicaciones obstétricas² dependiendo de la severidad clínica de la infección por SARS-COV-2.¹³

Las complicaciones obstétricas más frecuentemente reportadas en las gestantes infectadas por SARS-COV-2 han sido la preeclampsia, la ruptura prematura de membranas y la amenaza de parto pretérmino.^{14 18}

En lo relativo a la ruptura prematura de membranas, la incidencia fue superior en las gestantes asintomáticas al final de gestación que en las gestantes no infectadas.¹³

Por otro lado, las gestantes con infección sintomática por SARS-COV-2 tienen mayores tasas de parto pretérmino mientras que las asintomáticas tienen similares tasas que las no infectadas.¹⁹

Con respecto a los trastornos hipertensivos del embarazo y la preeclampsia, recientes estudios manifiestan que la infección por SARS-COV-2 está asociada con el desarrollo de desórdenes hipertensivos del embarazo.²⁰ Además puntualizan que el COVID-19 y la preeclampsia están fuertemente asociados, sobretodo en nulíparas. Dicen que esta asociación es independiente a factores de riesgo o condiciones pre-existentes.²¹

La infección por COVID-19 no parece aumentar el riesgo de desarrollo de restricción de crecimiento fetal en casos leves, no obstante, en las embarazadas con clínica severa se ha descrito más riesgo de restricción de crecimiento fetal.⁷

Algunos estudios han reportado que alrededor del 11% de las gestantes infectadas por SARS-COV-2 desarrollaron diabetes gestacional.¹

Se ha reportado también un aumento de la tasa de cesárea iatrógena en gestantes infectadas por SARS-COV-2, principalmente debido a la preocupación por la transmisión vertical.^{14 16}

4.2 Trasmisión vertical

Una de las principales preocupaciones de los obstetras en relación a la infección por SARS-COV-2 ha sido la posibilidad de transmisión vertical de la infección de la madre al feto. Existe controversia acerca del tema ya que algunas publicaciones han descartado la posibilidad de infección vertical, mientras que otras han informado de la posibilidad de la misma.²²

Uno de los mecanismos propuestos por el cual el virus podría potencialmente causar infección intrauterina, por transmisión vertical transplacentaria, es la expresión de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), como receptor de superficie de células sensibles para SARS-COV-2 en la placenta humana. La hipoxemia materna en gestantes con COVID-19 causa daño a la barrera placentaria que potencialmente podría conducir a la transmisión vertical de SARS-CoV-2.²² Dicho de otro modo, el daño placentario severo causado por la hipoxia materna en gestantes con COVID-19 puede ser una vía potencial a través de la cual el SARS-COV-2 causa la infección intrauterina.⁶

La carga viral y la severidad de la clínica podrían ser determinantes en la trasmisión del COVID-19.¹⁶ La información que disponemos hasta la fecha, sugiere que la placenta constituye una barrera protectora que impide la infección del feto; la carga viral induce que la placenta sobreexpresen genes implicados en la inmunidad innata antiviral, la quimiotaxis y la cascada de la inflamación.²³

Los pocos casos reportados de infección neonatal fueron de gestantes que se infectaron de SARS-COV-2 antes del parto y que tenían sintomatología severa.⁶

Hay evidencia de transmisión vertical de SARS-COV-2 cuando la infección ocurre durante el tercer trimestre de gestación, aunque se da en una minoría de los casos.²⁴ Por lo que, la transmisión vertical aunque parece posible, no es frecuente.¹⁶

Las embarazadas asintomáticas muestran una respuesta inmunológica menor que las sintomáticas. Los niveles de anticuerpos en la embarazada se correlacionan con la presencia de síntomas maternos y con la inmunidad pasiva de los neonatos.⁴ Es posible que la embarazada produzca los anticuerpos suficientes durante la infección y que estos desempeñen un papel protector en el recién nacido.⁵

En una muestra de 128 neonatos de mujeres infectadas por SARS-COV-2 a los que se le hizo la PCR solo 5 tuvieron resultado positivo (3,91%) y solo 5/8 neonatos tenían elevación de la IgM e IgG.³

4.3 Resultados perinatales

El COVID-19 está asociado un mayor riesgo de parto pretérmino iatrogénico.¹⁴ El parto pretérmino es el evento adverso más frecuente reportado. Se han publicado estudios de series de casos, con alrededor del 15-25% de partos pretérmino en las embarazadas infectadas por SARS-COV-2.^{1 15} Este porcentaje asciende en aquellas que requirieron hospitalización.²⁵

El peso y APGAR de la gran mayoría de los recién nacidos fueron normales, describiéndose Apgar ≥ 8 en el primer minuto en el 97% de los recién nacidos y ≥ 8 a los 5 primeros minutos en el 98,3% de los recién.^{5 3} El porcentaje de neonatos ingresados en UCI nacidos de gestantes infectadas por SARS-COV-2 varía según las publicaciones entre un 2,1% y un 76,9%.²⁶ Puede que esta variabilidad de datos se deba a que hay distintos motivos de ingreso: prematuridad, distress respiratorio o “solo” por protocolo COVID-19.¹³ La mortalidad fetal y neonatal se ha evaluado en distintos estudios que reportan una variabilidad de entre el 0 y el 8% en caso de la mortalidad fetal, y entre el 0 y el 11,7% en el caso de la mortalidad neonatal.²⁶

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Hipótesis

La infección por SARS-COV-2 en gestantes aumenta el riesgo de complicaciones obstétricas y de resultados perinatales adversos.

2. Objetivo del estudio

Objetivo principal

Nuestro objetivo principal es analizar el riesgo de resultado perinatal adverso y de complicaciones obstétricas en gestantes diagnosticadas de COVID-19 durante la gestación.

Objetivo secundario

- Describir las características sociodemográficas, clínicas y perinatales de las gestantes con diagnóstico de COVID-19, para la identificación de los posibles factores de riesgo.
- Describir la probabilidad de sufrir un resultado perinatal adverso y complicaciones obstétricas en gestantes con COVID-19 según el trimestre gestacional donde tuvo lugar la infección o según la gravedad del cuadro.
- Determinar la fuerza de asociación de la infección por SARS-COV2 durante la gestación y las diferentes complicaciones obstétricas.
- Describir la evolución de diferentes variables clínicas y perinatales a lo largo de los últimos 13 años y sobretodo evaluar el impacto del año 2020 en las mismas.

Objetivos personales

- Desempeñar un trabajo de investigación en un campo de estudio de plena actualidad.
- Aprender a trabajar con bases de datos para obtener y organizar datos estadísticos, interpretar adecuadamente los mismos y elaborar argumentos a favor y en contra de una hipótesis de trabajo.
- Revisar fuentes de información de manera crítica para saber que se ha publicado sobre el tema que quiero abordar y para ampliar mis conocimientos sobre el mismo.
- Integrarme en un equipo de investigación que aborda un área de conocimiento de mi máximo interés por su relevancia científica y social.

3. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional analítico de cohortes realizado en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza), que forma parte de un estudio de cohortes multicéntrico llevado a cabo en este hospital junto con otros hospitales españoles.

Incluye tres cohortes de pacientes (Figura 1):

- a) Grupo expuesto: Gestantes con diagnóstico de COVID-19 durante la gestación con parto desde el 1 Marzo de 2020 al 28 Febrero 2021.
- b) Grupo no expuesto: Gestantes sin diagnóstico de COVID-19 durante la gestación con parto desde el 1 Marzo de 2020 al 28 Febrero 2021.
- c) Grupo no expuesto pre-pandemia: Gestantes con parto desde el 1 Enero de 2007 al 28 Febrero 2020.



Figura 1. Diseño del estudio: tres cohortes de pacientes.

Desde Marzo de 2020 a Febrero 2021, se han incluido de forma prospectiva todas las gestantes ≥ 18 años que en cualquier momento de la gestación han sido diagnosticadas de COVID-19 mediante un test de laboratorio (PCR, test de antígeno o test rápido de anticuerpos). Las gestantes se han reclutado en el momento del diagnóstico de COVID-19, al ingreso o en la consulta obstétrica posterior a la resolución del cuadro materno. De todas las pacientes se ha recogido de forma prospectiva la información demográfica y clínica de la gestación, así como los resultados perinatales. Así obtuvimos información sobre la gestación de 135 fetos.

Como grupo no expuesto se han utilizado dos cohortes diferentes de pacientes: a) todas las gestantes con parto en nuestro centro entre Marzo de 2020 y Febrero 2021 que no han sido diagnosticadas de COVID-19 durante la gestación. b) todas las gestantes con parto en nuestro centro desde Enero 2007 a Febrero de 2020. La información demográfica y clínica de los no expuestos se obtuvo mediante una búsqueda retrospectiva en la base de datos del servicio de Ginecología y Obstetricia. La muestra de pacientes fue obtenida de las pacientes que estando embarazadas de un feto único dieron a luz entre el 1 de enero de 2007 y el 28 de Febrero de 2021, siendo la gestación múltiple un factor de exclusión del estudio. Así obtuvimos información sobre la gestación de 31050 fetos únicos.

Todas las pacientes han firmado el consentimiento informado y sus datos han sido anonimizados. El estudio tiene la aprobación por parte del Comité de Ética de la Investigación de la CA de Aragón (CEICA) (HCB/2020/0393). El proyecto se llevará a cabo de acuerdo con los principios que emanan de la Declaración de Helsinki y según la normativa legal vigente (Fortaleza, Brasil, octubre 2013).

4. Variables analizadas

La base de datos analizada en el estudio tenía información sobre datos demográficos de las pacientes, antecedentes obstétricos, datos sobre la gestación actual, datos sobre el diagnóstico, la clínica y la evolución de la infección por COVID-19, datos del parto y del recién nacido e información sobre las ecografías del primer trimestre, de la semana 20, de la semana 28-32 y de la semana 36 de gestación. A continuación, se enumeran:

- Edad materna, índice de masa corporal materno, etnia.
- Nivel de estudios y ocupación laboral, código postal
- Exposición a tabaco u otros tóxicos.
- Antecedentes médicos y presencia de comorbilidades.
- Antecedentes obstétricos, paridad, fecha de última menstruación.
- Edad gestacional al diagnóstico.
- Infección materna grave (incluyendo fiebre > 7 días, infección respiratoria materna severa, neumonía, hipoxemia, sepsis, necesidad de cuidados intensivos, necesidad de soporte respiratorio)

- Complicaciones obstétricas como preeclampsia (definida como inicio de tensión arterial >140/90 mmHg con proteinuria posterior a la semana 20 de gestación), hipertensión gestacional (definida como inicio de tensión arterial >140/90 mmHg sin proteinuria posterior a la semana 20 de gestación), diabetes gestacional, hemorragia de 3º trimestre, ingreso por amenaza de parto prematuro (dinámica uterina regular y acortamiento cervical) o rotura prematura de membranas.
- Resultados perinatales (Fecha de parto, edad gestacional al parto, sexo, peso al nacer, percentil de peso al nacer, apgar a los 5 minutos, acidosis metabólica neonatal, tipo de parto, indicación del tipo de parto). Se definirá como resultado perinatal adverso el parto prematuro (< 37 semanas), cesárea por sospecha de sufrimiento fetal, apgar < 7 a los 5', acidosis metabólica neonatal, ingreso en UCI neonatal).
- Complicaciones neonatales (necesidad de ingreso en UCI, infección vertical o horizontal por COVID-19).

5. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el software IBM® SPSS® Statistics (versión 20.0 IBM, Armonk, NY, EE.UU). Se comprobó si cada una de las variables seguían o no una distribución normal con el test de Kolmogorov-Smirnov.

En primer lugar, se realizó un estudio descriptivo de las características sociodemográficas, clínicas, obstétricas y resultados perinatales. Los datos se presentan como media \pm desviación estándar, mediana (rango intercuartílico) y número de sujetos o porcentaje (%). Se realizaron diferentes comparaciones entre grupos según la gravedad de la infección, el trimestre de gestación o la ola cuando tuvo lugar el contagio. El test de Chi-cuadrado o exacto de Fisher y en análisis de la varianza (ANOVA) o el test de Kruskal Wallis (no paramétricas) se usaron para comparar variables categóricas o continuas entre varios grupos, respectivamente. La prueba de la t de Student o de U de Mann–Whitney fue usada para comparar dos 2 grupos. En todas las pruebas se ha considerado estadísticamente significativo cuando el valor de p sea inferior a 0,05.

La asociación entre el COVID-19 y las diferentes complicaciones de la gestación se evaluó mediante regresión logística ajustando por edad maternal, nuliparidad, HTA previa a la gestación, diabetes pregestacional, expresada mediante Riesgo relativo (RR), manteniendo la significación estadística en $p < 0,05$ y cuando este intervalo de confianza no incluyese la unidad. Del mismo modo se evaluó también la asociación entre

COVID-19 y preeclampsia con las diferentes complicaciones de la gestación y resultados perinatales.

Por último, se describió la evolución de la media de diferentes variables clínicas y perinatales durante los últimos 13 años, mostrándola en diferentes gráficos. Se analizó también la asociación del año 2020 con las diferentes complicaciones de la gestación.

RESULTADOS

Nuestra muestra de gestantes con infección por SARS-COV-2 la componen 135 pacientes. En ocho de esas pacientes se finalizó la gestación de forma temprana por los siguientes motivos: 2 interrupciones voluntarias de la gestación (IVE), 1 interrupción legal de la gestación por cardiopatía fetal, 2 gestaciones ectópicas y 3 abortos espontáneos.

▪ Diagnóstico y sintomatología de la infección por SARS-COV-2

La infección por SARS-COV-2 fue diagnosticada en el 94% de las pacientes por PCR, en el 5,3% de las pacientes por test rápido de anticuerpos y en el 0,8% por test de antígenos.

Durante la primera ola (marzo-junio del 2020) se diagnosticaron el 9,2% de las gestantes, el 54,6% en la segunda ola (julio-septiembre 2020), el 30,8% en la tercera ola (octubre-diciembre 2020) y el 5,4% en la cuarta ola (enero-febrero 2021). (Figura 2)

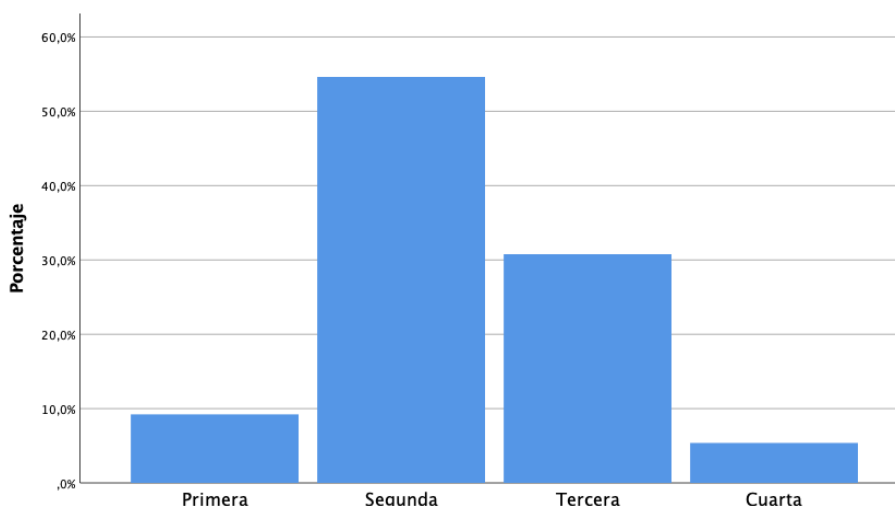


Figura 2. Porcentaje de gestantes diagnosticadas de infección por SARS-COV-2 en las distintas olas de la pandemia.

El 45,2% de las gestantes infectadas por SARS-COV-2 fueron asintomáticas y el 49,6% presentaron síntomas leves-moderados; ambos grupos sumaron un 94,8% de la muestra. Solo el 5,2% de las pacientes tuvo sintomatología severa-crítica. (Figura 3)

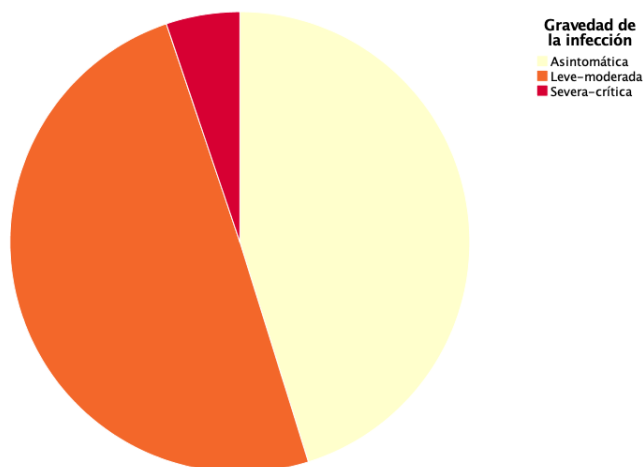


Figura 3. Gravedad clínica de las gestantes infectadas por SARS-COV-2.

En la tabla 1 se enumeran los síntomas más frecuentes documentados en las pacientes. La tos es el síntoma más frecuente en nuestra muestra de gestantes infectadas por SARS-COV-2 (24,8%), seguido de la fiebre (21,1%), de la anosmia/ageusia (19,5%) y de la cefalea (15,8%). Otros síntomas documentados fueron la astenia (12%), la disnea (11,3%), el dolor de garganta (10,5%) y las artralgias/mialgias (9,8%). Los síntomas menos frecuentes fueron la expectoración (4,5%), la neumonía (3,8%) y la diarrea (1,5%). Cabe destacar que no hubo ningún ingreso en UCI en las gestantes infectadas por SARS-COV-2 de la muestra.

La mediana de edad gestacional al diagnóstico de COVID-19 de las gestantes de nuestra muestra fue de 31 semanas (2-41).

Tabla 1. Sintomatología de las gestantes infectadas por SARS-COV-2.

Síntoma	n = 135
EG al diagnóstico (semanas)	31 (2 - 41)
Tos	24,8%
Fiebre	21,1%
Anosmia/ageusia	19,5%
Cefalea	15,8%
Astenia	12%
Disnea	11,3%
Dolor de garganta	10,5%
Artralgias/mialgias	9,8%
Expectoración	4,5%
Neumonía	3,8%
Diarrea	1,5%

Los casos de infección severa-crítica se concentraron en la segunda y tercera ola, no objetivándose ninguna gestante con infección severa-crítica ni en la primera ni en la cuarta ola. (Figura 4)

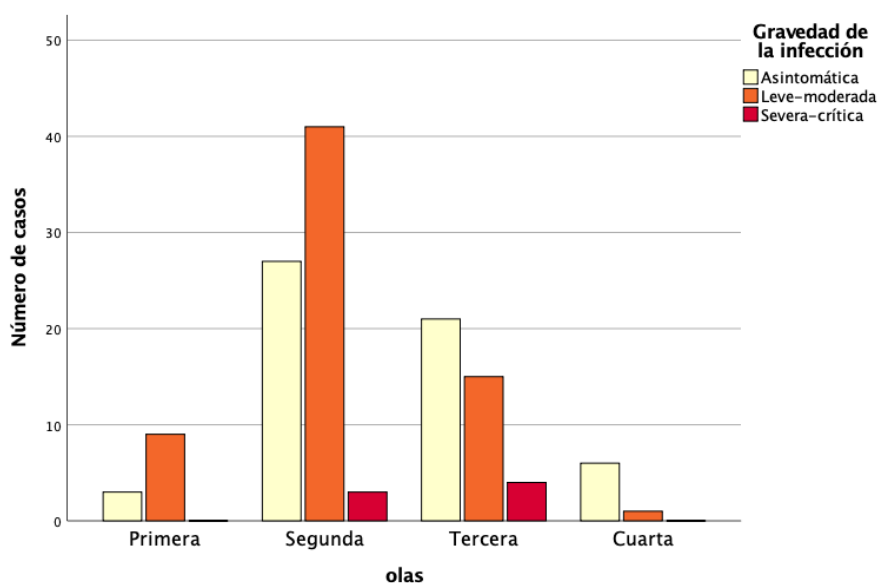


Figura 4. Gravedad de la infección por COVID-19 por olas

- **Características sociodemográficos y clínicas de nuestra población.**

En el Sector 3 de Salud de Zaragoza, las zonas básicas de salud con más casos registrados fueron: en primer lugar, con un 27,4% (37 pacientes) “Bombarda-Universitas” (50017); en segundo lugar, con un 15,6% (21 pacientes) “Delicias Norte” (50010); en tercer lugar, con un 8,9% (12 pacientes) “Oliver-Miralbueno” (50011) y en cuarto posición con un 5,9% (8 pacientes) “Valdefierro” (50012). Fuera del municipio de Zaragoza, cabe destacar la incidencia registrada en Ejea de los Caballeros con un 6,7% (9 pacientes) (50600). (Figura 5)

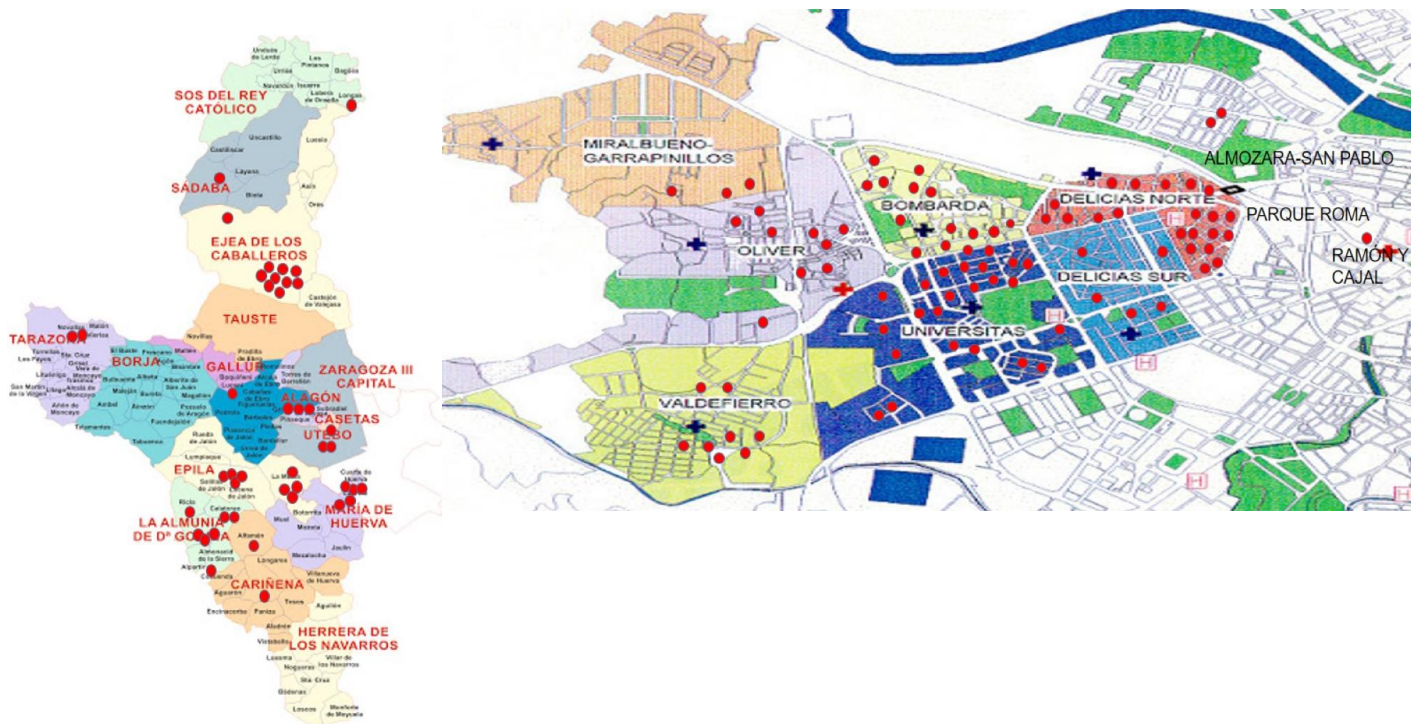


Figura 5. Distribución de las gestantes con diagnóstico de COVID-19 en las diferentes áreas básicas de salud.

En la Tabla 2 se muestran las características sociodemográficas y clínicas de las gestantes. La mediana de edad de nuestra muestra de gestantes fue de 31 años. El 37,8% eran nulíparas, el 8,5% fumadoras y 24,6% obesas. El 11,1% de las gestantes tenían alguna enfermedad de base, siendo la hipertensión arterial en el 1,5% y la diabetes mellitus en el 0,7%

Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas de las gestantes.

	n = 135
Edad materna	31 (16 - 44)
IMC	25,7 (19 - 38,57)
Obesidad	24,6%
Fumadora	8,5%
Enfermedad de base	11,1%
HTA previa	1,5%
DM previa	0,7%
TRA	5,4%
Nulípara	37,8%

El 52,6% de las gestantes infectadas por SARS-COV-2 eran de raza caucásica, el 25,2% de raza latino-americana y el 19,3% de raza negra-africana. Solo un 2,2% eran árabes y un 0,7% asiáticas. (Figura 6)

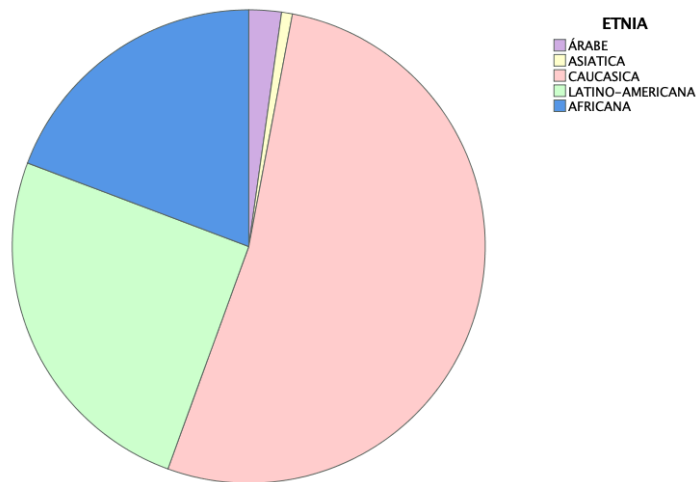


Figura 6. Etnia de las gestantes infectadas por SARS-CoV-2.

En cuanto a nivel de escolarización, el 26,6% de las gestantes tenían estudios primarios, el 46,9% estudios secundarios y sólo un 25,8% de la muestra tenían estudios superiores. (Figura 7)

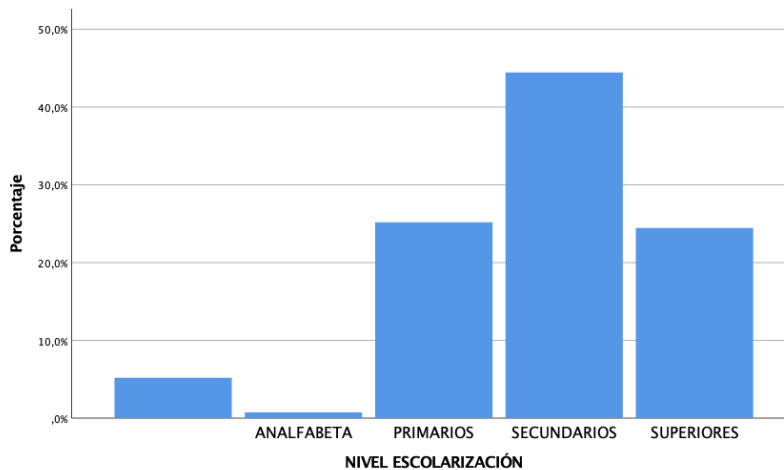


Figura 7. Nivel de escolarización de las gestantes con diagnóstico de COVID-19.

El 40,9 % de las gestantes infectadas por SARS-CoV-2 no trabajaban. El 32,3% tenían un trabajo manual no cualificado y un 14,2% tenían un trabajo manual cualificado. Menos de un 10% de la muestra tenía un trabajo administrativo o directivo. (Figura 8)

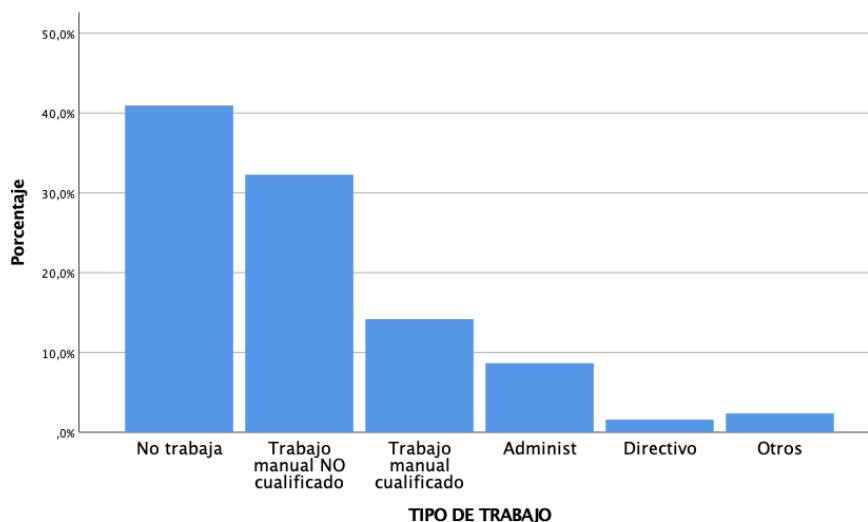


Figura 8. Tipo de trabajo de las Gestantes con diagnóstico de COVID-19.

La mayoría de las gestantes fueron diagnósticas en el tercer trimestre (75,8%), un 16,4% en el segundo trimestre y sólo el 7,8% en el primer trimestre. (Figura 9)

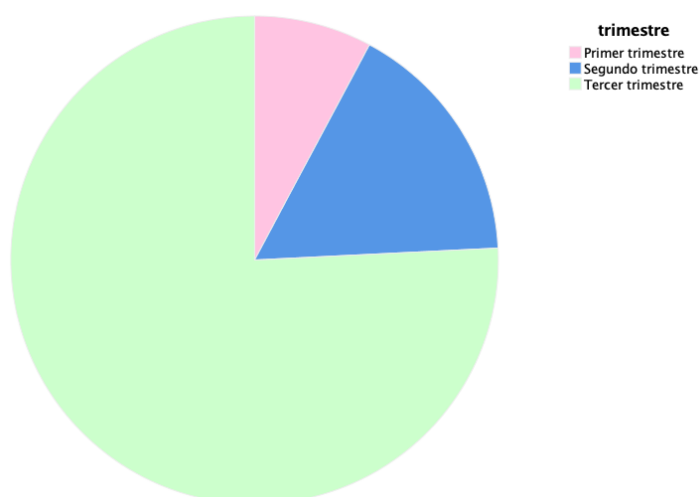


Figura 9. Trimestre de gestación en el que se diagnosticó la infección por COVID-19.

▪ **Complicaciones obstétricas y resultados perinatales**

En la tabla 3 se describen la frecuencia de las complicaciones obstétricas y los diferentes resultados perinatales de las pacientes con diagnóstico de COVID-19 en la gestación. Estos datos reflejan un claro aumento de los trastornos hipertensivos (16%) y en especial de la preeclampsia (10,4%), ya que en la población general, las tasas rondan el 3-5% y el 1-2%. También encontramos un mayor porcentaje de pequeños para la edad gestacional (PEG) (8,8%), sin embargo, la tasa de prematuridad se mantuvo estable (6,4%). El ingreso en UCI neonatal se vio muy aumentado, no tanto por patología grave neonatal, sino por la situación de incertidumbre de evolución de estos neonatos que hizo que se realizarán más ingresos en observación.

Tabla 3. Complicaciones obstétricas y resultados perinatales de las gestantes con diagnóstico de COVID-19

Complicaciones obstétricas	n = 127
Amenaza de parto pretérmino	0,8%
Hemorragia del tercer trimestre	0,8%
Rotura prematura de membranas	2,4%
Trastornos hipertensivos del embarazo	16%
Preeclampsia	10,4%
HELLP	0,8%
HTA gestacional	5,6%
Diabetes gestacional	12,8%
Inducción de parto	33,6%
Tipo parto	
○ Eutócico	60,8%
○ Ventosa	12%
○ Fórceps	3,2%
○ Cesárea	24%
Cesárea urgente (pérdida de bienestar fetal)	1,6%
Episiotomía	14,2%
Sexo (Mujer)	46,4%
EG al parto (semanas)	39 (27-41)
Prematuridad total	6,4%
Prematuridad espontánea	4%
Peso del RN (gramos)	3250 (800-4920)
PEG	8,8%
Ingreso en UCI neonatal	24,8%
Apgar < 7	1,6%
pH < 7,10	1,7%
PCR neonato +	6,9 %
IgG neonato +	59,2%
Lactancia natural	76,9%
Resultado perinatal adverso	24,8%

Tras la obtención de estos resultados, se decidió profundizar en ellos realizando la estratificación por olas, por gravedad o por trimestres de la infección. Asimismo, se decidió realizar la comparación entre los casos diagnosticados de COVID-19, los casos no expuestos a COVID-19 de ese mismo periodo y los casos no expuestos desde 2007 hasta el inicio del COVID-19.

Al realizar el análisis dividiendo por las diferentes olas, no se observan diferencias en los trastornos hipertensivos del embarazo (25,0%;14,1%;15,0%;14,3% p=0,812) ni en el resto de complicaciones obstétricas. Tampoco se observan cambios en los resultados

perinatales entre las diferentes olas. (Tabla 4 - **anexo**) Asimismo, tampoco se observó ninguna diferencia según el trimestre de diagnóstico del COVID-19. (Tabla 5 - **anexo**)

Al realizar el análisis según la gravedad de la infección, cabe destacar que la raza con más casos registrados de infección severa-crítica es la latinoamericana con un 57,1% de los casos, seguida de la caucásica con un 42,9% de los casos. No se registraron casos severos-críticos en gestantes de raza negra-africana. (Figura 10)

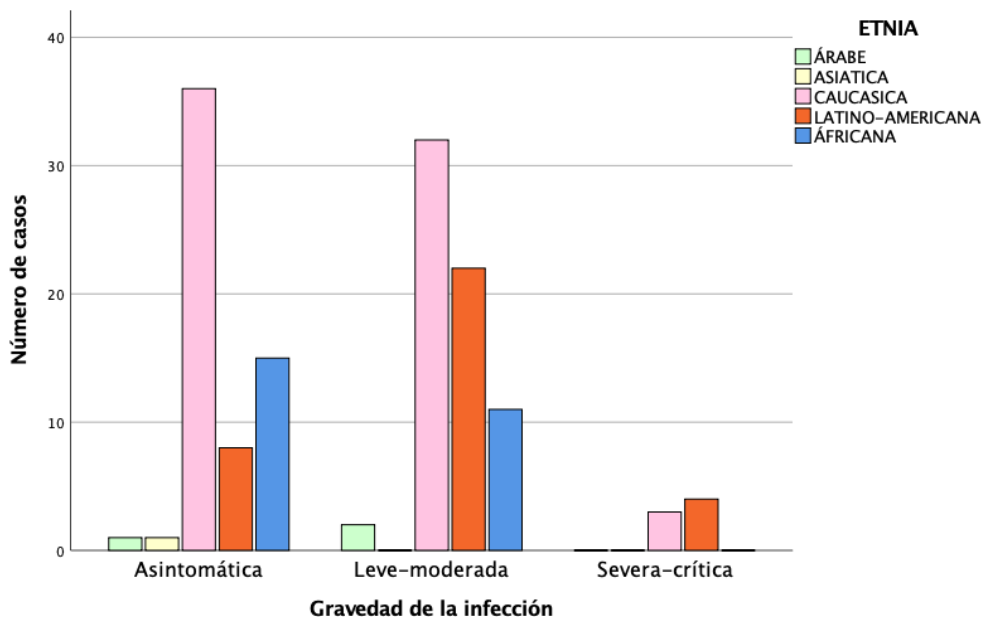


Figura 10. Gravedad de la infección en las diferentes etnias.

El porcentaje de obesidad (IMC > 30) fue del 43% en las gestantes con un cuadro severo-crítico, del 31,6% en asintomáticas y del 16,7% en los casos leves-moderados. (p= 0,082).

La tabla 6 muestra las complicaciones obstétricas y resultados perinatales según la gravedad. No se observan diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las complicaciones obstétricas ni resultados perinatales según la gravedad de la infección, exceptuando el pH inferior a 7 (1,9% asintomáticas, 0% en sintomatología leve, 16,7% en aquellas con sintomatología grave; p 0,011)

Cabe destacar también en los resultados, la positividad de la PCR realizada a los neonatos. Si bien, la “p” no adquiere un valor de significación, se observa que el porcentaje de neonatos que dan positivo a la PCR aumenta conforme aumenta la gravedad; 6,7% de neonatos de gestantes asintomáticas, 7,7% de los neonatos de las gestantes con sintomatología leve y el 33,3% de los neonatos de las gestantes con sintomatología grave.

Tabla 6. Complicaciones obstétricas y resultados perinatales según la gravedad de la infección por SARS-COV-2.

Resultados perinatales	Asintomáticas n= 61	Casos leves- moderados n=67	Casos severos- críticos n=7	p
Amenaza de parto pretérmino	0%	1,5%	0%	0,609
Hemorragia del tercer trimestre	0%	1,5%	0%	0,609
Rotura prematura de membranas	1,7%	3%	0%	0,816
Tr. Hipertensivos del embarazo	14,8%	14,9%	14,3%	0,999
Preeclampsia	11,9%	7,5%	14,3%	0,651
HTA gestacional	3,4%	7,5%	0%	0,483
Diabetes gestacional	13,6%	10,4%	14,3%	0,851
Inducción	34%	43,3%	28,6%	0,480
Tipo de parto				
○ Eutócico	66%	53,7%	85,7%	0,125
○ Cesárea	22,6%	27%	14,3%	0,706
Episiotomía	13,2%	15,2%	0%	0,581
Sexo				
○ Varón	50,9%	56,7%	57,1%	0,810
○ Mujer	49,1%	43,3%	42,9%	
Ingreso en UCI	32%	18,8%	20%	0,256
Apgar < 7	1,9%	3%	0%	0,846
pH < 7	1,9%	0,0%	16,7%	0,011
PCR neonato +	6,7%	7,7%	33,3%	0,281
IgG neonato +	48,8%	67,3%	66,7%	0,190
Lactancia natural	71,4%	78,1%	83,3%	0,702
EG al parto (semanas)	39 (21-41)	39 (27-41)	39 (37-41)	0,560
Peso del RN (gramos)	3245 (440-4070)	3250 (800-4320)	3060 (2735-4920)	0,940
PEG	9,8%	7,5%	0%	0,639
Prematuridad	1,9%	6%	0%	0,457

A continuación se muestran las características de las gestantes, las complicaciones obstétricas y resultados perinatales de los casos diagnosticados de COVID-19, los controles no expuestos a COVID-19 de ese mismo periodo y los controles no expuestos desde 2007 hasta el inicio de la pandemia del COVID-19. (Tabla 7). En cuanto a las características basales, se observa un mayor porcentaje de multiparidad en el grupo con diagnóstico de COVID-19 y un mayor porcentaje de pacientes con HTA previa.

Respecto a las complicaciones obstétricas y resultados perinatales, se observa un gran aumento del porcentaje de los trastornos hipertensivos (3,5% en controles pre-pandemia, 4,6% controles pandemia, 16% casos; $p < 0,001$), de la preeclampsia (1,4% en controles pre-pandemia, 1,9% controles pandemia, 10,4% casos; $p < 0,001$) y de la diabetes gestacional (4,5% en controles pre-pandemia, 7,2% controles pandemia, 12,8% casos; $p < 0,001$).

Se objetivó además una mayor tasa de cesáreas (20% en controles pre-pandemia, 16,9% controles pandemia, 24% casos; $p < 0,001$), de ingreso en UCI del neonato (7,3% en controles pre-pandemia, 8,8% controles pandemia, 24,8% casos; $p < 0,001$) y de mortalidad fetal (0,5% en controles pre-pandemia, 0,7% controles pandemia, 0,8% casos; $p < 0,001$).

Tabla 7. Características de las gestantes, complicaciones obstétricas y resultados perinatales.

Características gestante Complicaciones obstétricas y resultados perinatales	Controles pre-pandemia n = 29048	Controles pandemia n = 2002	Casos COVID-19 n = 125	p
Edad	32 (13-49)	33 (15-49)	31(18-44)	<0,001
Nuliparidad	58,6%	56,7%	39,2%	<0,001
HTA	0,2%	0,5%	1,6%	0,002
Edad gestacional al parto	39 (23-43)	39 (23-41)	39 (27-41)	0,150
Trastornos hipertensivos del embarazo	3,5%	4,6%	16%	<0,001
Preeclampsia	1,4%	1,9%	10,4%	<0,001
Diabetes gestacional	4,5%	7,2%	12,8%	<0,001
Ingreso UCI materno	0,5%	0,2%	0%	0,201
Inicio de parto espontáneo	68,6%	61,6%	60%	<0,001
Parto eutócico	68,6%	67,1%	60,8%	<0,001
Cesárea	20%	16,9%	24%	0,002
Sexo RN (Mujer)	48,4%	49,3%	46,4%	0,522
Peso RN	3270 (300-5190)	3280 (300-4950)	3250 (800-4920)	0,316
APGAR <7	0,8%	1,2%	1,6%	0,066
pH < 7 (RN)	3,6%	3%	1,7%	0,200
Prematuridad	6,6%	6,1%	6,4%	0,709
PEG	6,3%	6%	8,8%	0,441
Ingreso UCI (RN)	7,3%	8,8%	24,8%	<0,001
Mortalidad fetal	0,5%	0,7%	0,8%	<0,001
Score de resultado perinatal adverso	12,1%	12,1%	28,4%	<0,001

Se estudió la asociación entre COVID-19 y las distintas complicaciones de la gestación (Tabla 8). Cabe destacar que las gestantes expuestas a COVID-19 tienen casi 6 veces más riesgo de presentar trastornos hipertensivos del embarazo y aproximadamente 9 veces más riesgo de presentar preeclampsia.

Tabla 8. Asociación entre COVID-19 y las diferentes complicaciones de la gestación.

n=31311	
<i>Prematuridad</i>	
No expuestos al COVID-19 del 2007-2019	Ref.
No expuestos al COVID-19 del 2020-2021	0.92 (0.76, 1.12)
Expuestos al COVID-19 del 2020-2021	0.99 (0.48, 2.04)
<i>Pequeño para la edad gestacional</i>	
No expuestos al COVID-19 del 2007-2019	Ref.
No expuestos al COVID-19 del 2020-2021	0.96 (0.79, 1.16)
Expuestos al COVID-19 del 2020-2021	1.66 (0.89, 3.11)
<i>Trastornos hipertensivos</i>	
No expuestos al COVID-19 del 2007-2019	Ref.
No expuestos al COVID-19 del 2020-2021	1.30 (1.05, 1.62)*
Expuestos al COVID-19 del 2020-2021	5.95 (3.65, 9.69)*
<i>Preeclampsia</i>	
No expuestos al COVID-19 del 2007-2019	Ref.
No expuestos al COVID-19 del 2020-2021	1.31 (0.93, 1.83)
Expuestos al COVID-19 del 2020-2021	9.32 (5.17, 16.8)*
<i>Mortalidad fetal</i>	
No expuestos al COVID-19 del 2007-2019	Ref.
No expuestos al COVID-19 del 2020-2021	1.50 (0.86, 2.61)
Expuestos al COVID-19 del 2020-2021	1.66 (0.23, 12.0)

Ajustado por edad materna, nuliparidad, HTA previa a la gestación, diabetes pregestacional. *p<0,05

A continuación, se analizó la evolución de diferentes variables clínicas y perinatales a lo largo de los últimos 13 años y sobretodo se evaluó el impacto del año 2020 en las mismas. Se observó que mientras que la nuliparidad se ha mantenido estable, la edad materna ha experimentado un aumento importante pasando de un 25% a un 35% de gestantes mayores de 35 años y de un 3,6% a un 9% de gestantes con más de 40 años (Figura 11).

Sin embargo, la prematuridad y la restricción de crecimiento fetal siguen una evolución relativamente estable con ciertos picos (Figura 12). Se objetivó que desde 2018 los trastornos hipertensivos y la preeclampsia se incrementan de manera espectacular y como en 2020 se objetivó la cifra claramente más alta de los últimos 13 años (Figura 13). Por último, se visualiza como la mortalidad fetal registra su máximo histórico entre el año 2020 (Figura 14).

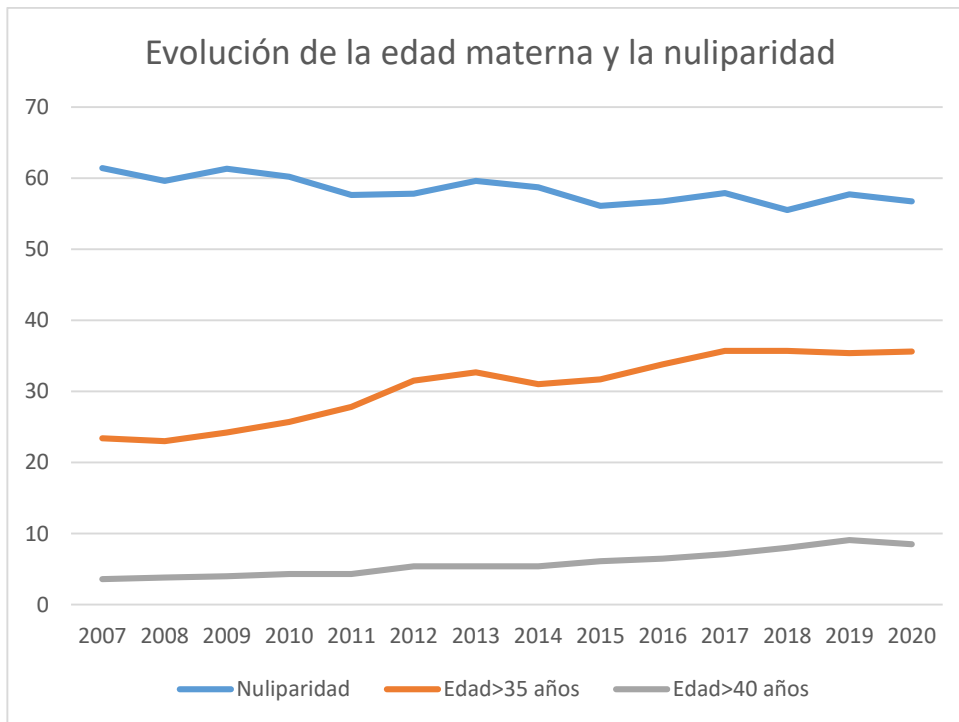


Figura 11. Evolución de la edad materna y la nuliparidad desde 2007 a 2020

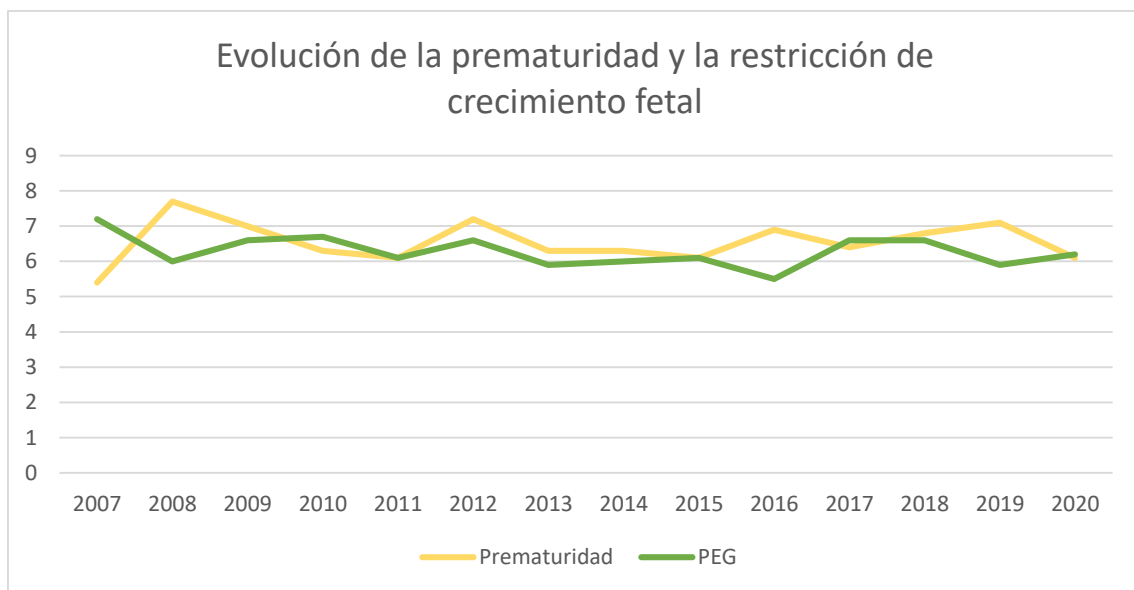


Figura 12. Evolución de la prematuridad y la restricción de crecimiento fetal desde 2007 a 2020

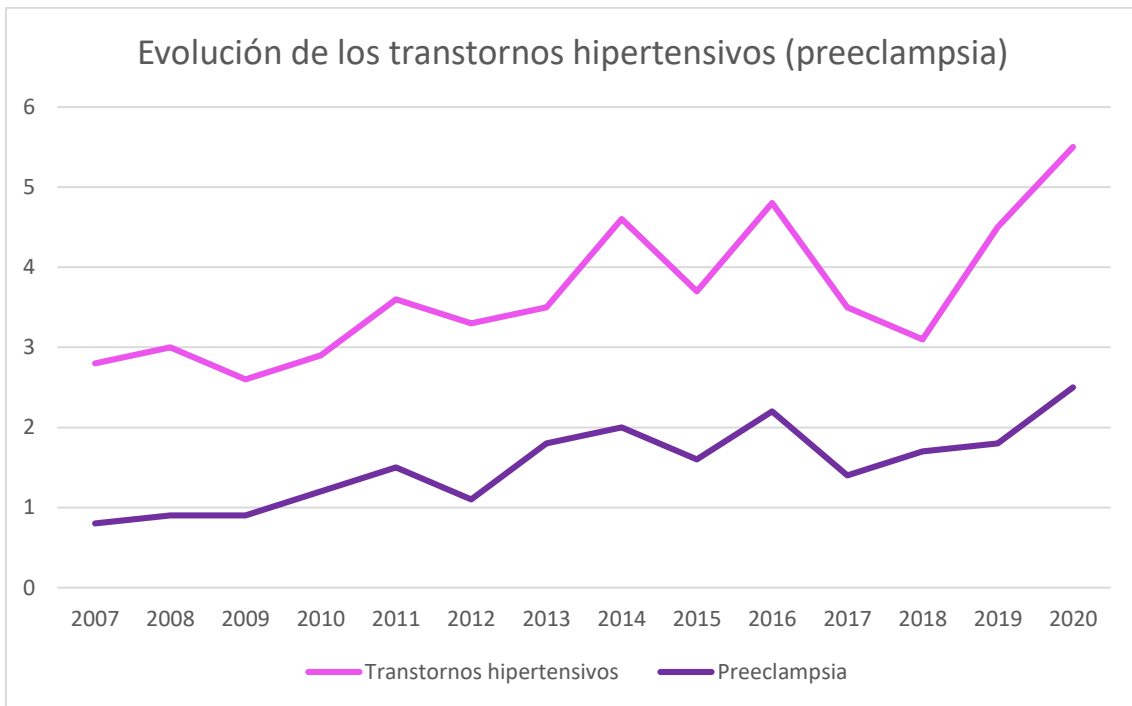


Figura 13. Evolución de los trastornos hipertensivos y preeclampsia desde 2007 a 2020.

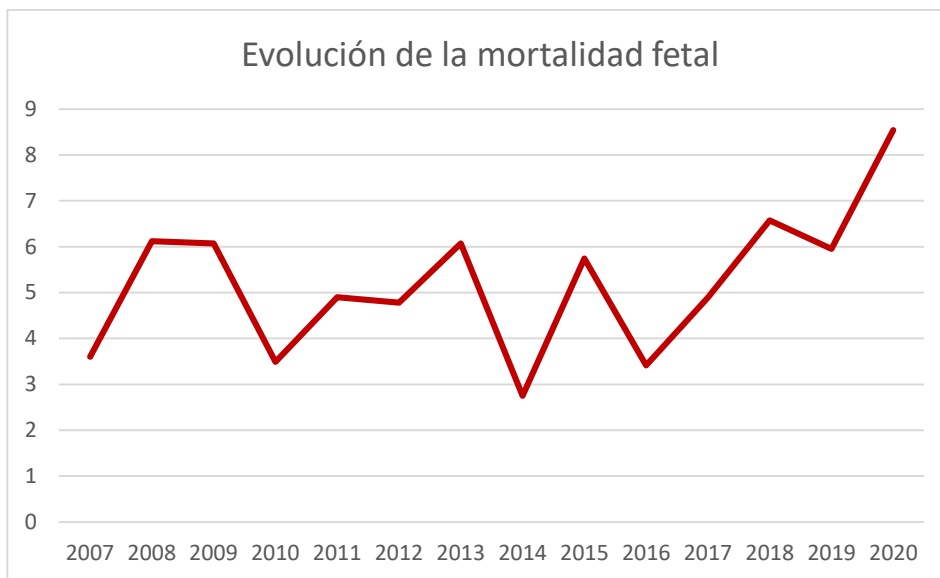


Figura 14. Evolución de la mortalidad fetal desde 2007 a 2020.

Posteriormente, realizamos un análisis de la asociación del año 2020 y las distintas complicaciones de la gestación. Cabe destacar que las gestantes del año 2020, tanto las que fueron diagnosticadas de COVID-19 como las que no, tuvieron 1,55 veces más riesgo de presentar trastornos hipertensivos, 1,77 veces más riesgo de presentar preeclampsia y un 1,88 veces más riesgo de mortalidad fetal.

Tabla 9. Asociación del año 2020 y las diferentes complicaciones de la gestación.

n=31311	
<i>Prematuridad</i>	
Años 2007-2019	Ref.
Año 2020	0.92 (0.75, 1.12)
<i>Pequeño para la edad gestacional</i>	
Años 2007-2019	Ref.
Año 2020	0.99 (0.81, 1.20)
<i>Trastornos hipertensivos</i>	
Años 2007-2019	Ref.
Año 2020	1.55 (1.25, 1.93)*
<i>Preeclampsia</i>	
Años 2007-2019	Ref.
Año 2020	1.77 (1.30, 2.42)*
<i>Mortalidad fetal</i>	
Años 2007-2019	Ref.
Año 2020	1.85 (1.08, 3.16)*

Ajustado por edad maternal, nuliparidad, HTA previa a la gestación, diabetes pregestacional.

*p<0,05

Por último, se decidió realizar un subanálisis incluyendo 4 grupos: controles (con y sin preeclampsia) y casos de COVID-19 (con y sin preeclampsia). (Tabla 10).

Se observa un mayor porcentaje de nulíparas, de prematuridad y de PEG en los grupos de preeclampsia como era de esperar. Se observa además una mayor tasa de cesáreas y de resultado perinatal adverso.

Tabla 10. Características de las gestantes, complicaciones obstétricas y resultados perinatales comparando los casos (con y sin preeclampsia) y controles (con y sin preeclampsia)

	Controles		Casos = COVID-19		P
	Sin PE n=30734	Con PE n=452	Sin PE n=112	Con PE n=13	
Edad materna	32 (13-49)	33 (17-49)	31,5 (8-44)	30 (20-39)	<0,001
Nuliparidad	58,4%	67,5%	35,7%	69,2%	<0,001
Ingreso UCI materno	0,4%	7,3%	0%	0%	<0,001
EG al parto	39 (23-43)	37 (24-43)	39 (27-41)	37 (35-39)	<0,001
Inicio de parto espontáneo	69%	10,8%	64,3%	23,1%	<0,001
Cesárea	19,4%	46,7%	22,3%	38,5%	<0,001
Sexo RN (Mujer)	48,5%	46%	46,4%	46,2%	0,944
Peso RN	3275 (300-5190)	2802,5 (325-4640)	3285 (800-4920)	2735 (1875-3320)	<0,001
APGAR <7	0,8%	1,3%	1,8%	0%	0,366
pH < 7,10	3,6%	4%	0%	18,2%	0,120
Prematuridad	6,2%	33,2%	4,5%	23,1%	<0,001
PEG	6,1%	18,1%	6,3%	30,8%	<0,001
Ingreso UCI (RN)	7,1%	29,2%	23,5%	36,4%	<0,001
Mortalidad fetal	0,5%	0,4%	0,9%	0%	0,630
Score de resultado adverso	11,7%	41,2%	23,2%	38,5%	<0,001

Tomando como referencia a las gestantes no expuestas a COVID-19 y sin preeclampsia, vemos que la prematuridad es 7,5 veces mayor en los neonatos de las gestantes no expuestas al COVID-19 con preeclampsia y 4,5 veces mayor en gestantes expuestas COVID-19 con preeclampsia.

Con respecto a los pequeños para la edad gestacional, se muestra que está condición es algo más de 3 veces mayor en los neonatos de gestantes no expuestas al COVID-19 con preeclampsia y 6,5 veces mayor en gestantes expuestas al COVID-19 con preeclampsia.

Las gestantes expuestas a COVID-19 con preeclampsia tienen 6 veces más riesgo de tener un pH menor a 7,10 con respecto a las gestantes de referencia.

Por último, con respecto al resultado perinatal adverso, vemos que las gestantes no expuestas a COVID-19 con preeclampsia tienen aproximadamente 5 veces más riesgo de resultado perinatal adverso con respecto a las gestantes de referencia; las gestantes expuestas a COVID-19 sin preeclampsia algo más 2 veces más riesgo y las gestantes expuestas a COVID-19 con preeclampsia de 4,5 veces más riesgo. (Tabla 11).

Tabla 11. Asociación entre COVID-19 y preeclampsia con las diferentes complicaciones de la gestación y resultados perinatales.

n=31311	
<i>Prematuridad</i>	
No expuestos al COVID-19 sin preeclampsia	Ref.
No expuestos al COVID-19 con preeclampsia	7.45 (6.09, 9.12)*
Expuestos al COVID-19 sin preeclampsia	0.73 (0.30, 1.79)
Expuestos al COVID-19 con preeclampsia	4.49 (1.23, 16.3)*
<i>Pequeño para la edad gestacional</i>	
No expuestos al COVID-19 sin preeclampsia	Ref.
No expuestos al COVID-19 con preeclampsia	3.21 (2.51, 4.10)*
Expuestos al COVID-19 sin preeclampsia	1.21 (0.56, 2.61)
Expuestos al COVID-19 con preeclampsia	6.51 (1.99, 21.3)*
<i>pH < 7.10</i>	
No expuestos al COVID-19 sin preeclampsia	Ref.
No expuestos al COVID-19 con preeclampsia	1.05 (0.62, 1.781)
Expuestos al COVID-19 sin preeclampsia	3.62 (2.04, 6.45)*
Expuestos al COVID-19 con preeclampsia	6.01 (1.29, 28.1)*
<i>Resultado perinatal adverso</i>	
No expuestos al COVID-19 sin preeclampsia	Ref.
No expuestos al COVID-19 con preeclampsia	5.12 (4.23, 6.20)*
Expuestos al COVID-19 sin preeclampsia	2.42 (1.56, 3.76)*
Expuestos al COVID-19 con preeclampsia	4.66 (1.52, 14.3)*
<i>Mortalidad fetal</i>	
No expuestos al COVID-19 sin preeclampsia	Ref.
No expuestos al COVID-19 con preeclampsia	0.91 (0.22, 3.69)
Expuestos al COVID-19 sin preeclampsia	1.75 (0.24, 12.7)
Expuestos al COVID-19 con preeclampsia	-

Ajustado por edad maternal, nuliparidad, HTA previa a la gestación, diabetes pregestacional.

*p<0,05

DISCUSIÓN

1. Hallazgos principales. Diferencias y similitudes con estudios previos.

Al principio de la pandemia, los grandes estudios que se publicaron apuntaban que la infección por SARS-COV-2 no tenía gran impacto en la gestación. Estudios como el de Crovetto et al, un estudio multicéntrico de cohortes prospectivo realizado en Barcelona, con una n=874 gestantes con infección por SARS-COV-2, señalaban que las complicaciones del embarazo en gestantes con infección por SARS-COV-2 eran similares a las de gestantes no infectadas.¹⁹

En abril de 2021, se publica el estudio INTER-COVID, con participación de 43 instituciones en 18 países. Este estudio con datos de gestantes a nivel mundial, apuntó que las gestantes con COVID-19 tenían más riesgo de resultados maternos adversos que las gestantes no infectadas. Entre los resultados maternos adversos destacaron, la preeclampsia; este estudio establece que el COVID-19 en el embarazo y la preeclampsia están fuertemente asociados; y la mortalidad materna.²¹ Los resultados de nuestro trabajo apuntan igualmente hacia una clara asociación entre COVID-19 y preeclampsia. Sin embargo, no podemos valorar de manera consistente la mortalidad materna al contar con una n de 135 gestantes infectadas por COVID-19; para evaluar un evento infrecuente como es la mortalidad materna sería preciso un mayor número de casos.

El año 2020 ha sido un año marcado por la pandemia del COVID-19, hasta la fecha no se ha publicado ningún estudio que establezca qué evolución han experimentado las diferentes variables clínicas y perinatales de la gestación durante el 2020 con respecto a años anteriores. Nuestro estudio ha realizado esta comparativa. Hay variables que aumentan como la preeclampsia y la mortalidad fetal y otras que se mantienen estables como la prematuridad y la restricción del crecimiento fetal. El incremento de mortalidad fetal y de preeclampsia en el 2020 con respecto a años anteriores merecen una reflexión, ya que sería interesante establecer si además de la infección por SARS-COV-2, se han dado más circunstancias que lo hayan favorecido.

Por último, cabe mencionar la controversia que se ha mantenido durante todo este tiempo a cerca de la posibilidad de transmisión vertical de la infección gestante-feto. Las PCR que se realizaron a los neonatos en el HCU Lozano Blesa de Zaragoza, se hicieron al recién nacido nada más nacer y sin haber tenido contacto con la madre. La tasa de posibilidad que se obtuvo fue de 6,7% de neonatos de gestantes asintomáticas, 7,7%

de los neonatos de las gestantes con sintomatología leve y el 33,3% de los neonatos de las gestantes con sintomatología grave. Con estos datos, nuestro estudio señala que la transmisión vertical es posible.

2. Hipótesis

Con respecto al COVID-19 y la preeclampsia, podemos pensar que esta asociación fuerte que se establece entre ambas entidades puede deberse a los mecanismos fisiopatológicos similares que tienen ambas patologías. Tanto la preeclampsia como la infección por COVID-19 tienen como sustrato el sistema vascular.

Con respecto al año 2020 y el incremento de la preeclampsia, cabe hacer la siguiente observación: como se desconocía la asociación de COVID-19 y preeclampsia, no se realizaba cribado de la preeclampsia en el primer trimestre. Como no se detectaba el riesgo de preeclampsia, se manejaban a las gestantes como “embarazos de bajo riesgo”. Probablemente los datos de preeclampsia de 2020 hubieran sido inferiores si se hubiera hecho cribado en el primer trimestre de esta patología y se hubieran adoptado un seguimiento acorde al “alto riesgo de preeclampsia”.

Por otro lado, con respecto al año 2020 y el incremento de la mortalidad fetal, de entrada, no parece que podamos achacar exclusivamente a la infección por COVID-19 este incremento por varios motivos: en primer lugar, en los datos se incluyen tanto gestantes infectadas como gestantes no infectadas; en segundo lugar, es un año con unas circunstancias muy particulares: La forma de vida de las embarazadas cambió radicalmente, vivir un embarazo en confinamiento, llevar una vida sedentaria, gran desinformación, miedo e incertidumbre con la situación en general y con el desarrollo de su embarazo... Además de todo lo mencionado, cabe decir que las embarazadas hicieron un menor uso de las urgencias lo que ha podido contribuir a ese aumento de la mortalidad fetal.

3. Implicaciones clínicas

En primer lugar, debemos insistir en la importancia de la prevención del contagio. La autoprotección es fundamental (uso de mascarilla y distancia social). Asimismo, debemos promover la educación sanitaria de la embarazada; es necesario que las gestantes adopten medidas de protección en el ámbito laboral (teletrabajo, valorar incapacidad temporal si no se puede garantizar un ambiente seguro para ellas), ya que hay evidencias que respaldan que las gestantes con COVID-19 tienen más riesgo de resultados perinatales adversos que las gestantes no infectadas. En relación también con la educación sanitaria, debemos hacer hincapié en que la embarazada debe acudir a urgencias ante síntomas de alarma como la disminución o ausencia de movimientos fetales. Ante esta situación es vital acudir a urgencias para comprobar el bienestar fetal.

En segundo lugar, hay que informar a la gestante con infección por COVID-19 sin alarmarla de las potenciales complicaciones que puede conllevar esta infección en el embarazo. Debemos explicarles que la severidad de la infección no es determinante para el desarrollo de complicaciones obstétricas. De esta forma, ser asintomática no descarta que se vayan a producir complicaciones, ni tener una infección severa implica necesariamente que las vaya a haber.

En tercer lugar, sería muy recomendable incluir el cribado de la preeclampsia en el primer trimestre para detectar a las gestantes con alto riesgo de preeclampsia. A estas gestantes les podrían recomendar que hicieran un control de la tensión arterial de manera ambulatoria y les podríamos pautar profilaxis con AAS desde el primer trimestre.²⁷ Se observa una reducción de hasta el 70% de las preeclampsias precoces en poblaciones que hacen esta profilaxis.²⁸

4. Fortalezas y limitaciones

Una de las principales fortalezas de este estudio es la forma en la que se ha realizado el reclutamiento de los casos de gestantes con COVID-19 (cada día se revisaba a través de la historia clínica electrónica qué gestantes con cartilla del embarazo abierta, tenían una PCR con resultado positivo para incluirlas en la base de datos, permitiendo la detección del 100% de las gestantes con cartilla gestacional y un test positivo) y otra de las fortalezas es haber trabajado con un base de datos muy completa.

Pero sin duda, la principal fortaleza de este estudio es el hecho de que hayamos trabajado con 3 cohortes. Hemos comparado los datos de los casos (gestantes con diagnóstico de COVID-19 desde el 1 de marzo de 2020 al 28 de febrero de 2021), no solo con un grupo de no expuestas a COVID-19 durante las mismas fechas (desde el 1 de marzo de 2020 al 28 de febrero de 2021); sino que también, hemos comparado los datos de los casos con 29048 gestantes que fueron atendidas en el HCU Lozano Blesa de Zaragoza desde el 1 de enero de 2007 al 28 de febrero de 2020 (13 años). La obtención de una base retrospectiva de un grupo no expuesto tan numeroso de gestantes pre-pandemia, en la que estamos seguros que no se han incluido pacientes no diagnosticadas o mal diagnosticadas de COVID-19 hace que las comparaciones que hemos realizado, se hayan hecho en unas condiciones óptimas (n grande y sin sesgos de inclusión).

En cuanto a las limitaciones de este estudio cabe subrayar que en la base de datos retrospectiva de gestantes no expuestas a COVID-19 pre-pandemia no disponíamos de datos sociodemográficos o clínicos como el IMC, raza nivel socioeconómico...Por otra parte y ya comentado con anterioridad, este estudio no ha podido valorar la mortalidad materna de las gestantes con COVID-19 porque al ser un evento infrecuente con una n de 135, no se pueden llegar a conclusiones consistentes a este respecto.

CONCLUSIONES

- La infección por SARS-COV-2 está asociada con el desarrollo de trastornos hipertensivos del embarazo. Las gestantes expuestas a COVID-19 de nuestro estudio tuvieron casi 6 veces más riesgo de presentar trastornos hipertensivos del embarazo y aproximadamente 9 veces más riesgo de presentar preeclampsia.
- El desarrollo de los trastornos hipertensivos y de la preeclampsia no estuvo determinado por la severidad de la infección por SARS-COV-2.
- En el año 2020 se ha observado un incremento de los trastornos hipertensivos y la preeclampsia así como de la mortalidad fetal en comparación con los 13 años anteriores. No ocurre lo mismo con la prematuridad y la restricción del crecimiento fetal que permanecen estables a lo largo de estos últimos 13 años.
- Es muy recomendable que se instaure un cribado de preeclampsia en el primer trimestre de la gestación, para detectar riesgo alto de preeclampsia en las gestantes y adoptar profilaxis con AAS en el primer trimestre, lo cual se estima que reduce hasta en un 70% la aparición de las preeclampsia precoz.

CONCLUSIÓN PERSONAL

Realizar un proyecto de investigación en formato de Trabajo de Fin de Grado ha tenido un doble impacto beneficioso. Por un parte, he tenido la oportunidad de conocer un gran equipo de ginecólogos y obstetras que conjugan experiencia profesional y calidad humana, han hecho que comprenda cómo se trabaja en un equipo de investigación para la consecución de un fin y he adquirido una metodología que me servirá para enfrentarme a futuras investigaciones. Por otra parte, finalizar el grado en medicina desde la perspectiva de la investigación ha sido el colofón a mi formación universitaria. Por todo ello, puedo decir que gracias a este Trabajo de Fin de Grado he descubierto que la investigación y el crecimiento profesional es un binomio que necesariamente tiene que ir de la mano. Seguro que todo este aprendizaje me acompañará en mi trayectoria profesional que está a punto de comenzar.

BIBLIOGRAFÍA

- (1).** Yap M, Debenham L, Kew T, Chatterjee SR, Allotey J, Stallings E, et al. Clinical manifestations, prevalence, risk factors, outcomes, transmission, diagnosis and treatment of COVID-19 in pregnancy and postpartum: a living systematic review protocol. *BMJ Open*. 2020 Dec 2;10(12):e041868.
- (2).** Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 May;222(5):415-426.
- (3).** Chi J, Gong W, Gao Q. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and the risk of vertical transmission: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Feb;303(2):337-345.
- (4).** Kubiak JM, Murphy EA, Yee J, Cagino KA, Friedlander RL, Glynn SM, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 serology levels in pregnant women and their neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Jan 23:S0002-9378(21)00053-3.
- (5).** Medeiros KS, Sarmiento ACA, Martins ES, Costa APF, Eleutério J Jr, Gonçalves AK. Impact of SARS-CoV-2 (COVID-19) on pregnancy: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*. 2020 Nov 3;10(11):e039933.
- (6).** Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Jul;56(1):15-27.
- (7).** Rizzo G, Mappa I, Maqina P, Bitsadze V, Khizroeva J, Makatsarya A, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection during the second half of pregnancy on fetal growth and hemodynamics: A prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 Feb 18:10.1111/aogs.14130.
- (8).** WAPM (World Association of Perinatal Medicine) Working Group on COVID-19. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Feb;57(2):232-241.
- (9).** la Cour Freiesleben N, Egerup P, Hviid KVR, Severinsen ER, Kolte AM, Westergaard D, et al. SARS-CoV-2 in first trimester pregnancy: a cohort study. *Hum Reprod*. 2021 Jan 1;36(1):40-47.
- (10).** DeBolt CA, Bianco A, Limaye MA, Silverstein J, Penfield CA, Roman AS, et al. Pregnant women with severe or critical coronavirus disease 2019 have increased composite morbidity compared with nonpregnant matched controls. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 May;224(5):510.e1-510.e12.
- (11).** Di Guardo F, Di Grazia FM, Di Gregorio LM, Zambrotta E, Carrara G, Gulino FA, et al. Poor maternal-neonatal outcomes in pregnant patients with confirmed SARS-Cov-2 infection: analysis of 145 cases. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Jun;303(6):1483-1488.

- (12).** Lokken EM, Taylor GG, Huebner EM, Vanderhoeven J, Hendrickson S, Coler B, et al. Higher severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection rate in pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Feb 16:S0002-9378(21)00098-3.
- (13).** Cruz-Lemini M, Ferriols Perez E, de la Cruz Conty ML, Caño Aguilar A, Encinas Pardilla MB, Prats Rodríguez P, et al. Obstetric Outcomes of SARS-CoV-2 Infection in Asymptomatic Pregnant Women. *Viruses.* 2021 Jan 15;13(1):112.
- (14).** Islam MM, Poly TN, Walther BA, Yang HC, Wang CW, Hsieh WS, et al. Clinical Characteristics and Neonatal Outcomes of Pregnant Patients With COVID-19: A Systematic Review. *Front Med (Lausanne).* 2020 Dec 3;7:573468.
- (15).** Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2020 Sep 4;25(1):39.
- (16).** Bellos I, Pandita A, Panza R. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women infected by SARS-CoV-2: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Jan;256:194-204.
- (17).** Lokken EM, Huebner EM, Taylor GG, Hendrickson S, Vanderhoeven J, Kachikis A, et al. Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Jan 27:S0002-9378(21)00033-8.
- (18).** Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG.* 2020 Oct;127(11):1374-1380.
- (19).** Crovetto F, Crispi F, Llorba E, Pascal R, Larroya M, Trilla C, et al. Impact of SARS-CoV-2 Infection on Pregnancy Outcomes: A Population-Based Study. *Clin Infect Dis.* 2021 Feb 8:ciab104.
- (20).** Rosenbloom JI, Raghuraman N, Carter EB, Kelly JC. Coronavirus disease 2019 infection and hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Mar 3:S0002-9378(21)00150-2.
- (21).** Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2021 Apr 22:e211050.
- (22).** Agarwal M, Basumatary S, Kant B, Kumar S. Intrauterine Transmission of SARS-CoV-2 (COVID-19 Virus). *J Obstet Gynaecol India.* 2021 Mar 3:1-3.

- (23).** Cribiù FM, Erra R, Pugini L, Rubio-Perez C, Alonso L, Simonetti S, et al. Severe SARS-CoV-2 placenta infection can impact neonatal outcome in the absence of vertical transmission. *J Clin Invest.* 2021 Mar 15;131(6):e145427.
- (24).** Martinez-Portilla RJ. Vertical transmission of coronavirus disease 2019. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Mar;224(3):328-329.
- (25).** Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 May;55(5):586-592.
- (26).** Vergara-Merino L, Meza N, Couve-Pérez C, Carrasco C, Ortiz-Muñoz L, Madrid E, et al. Maternal and perinatal outcomes related to COVID-19 and pregnancy: An overview of systematic reviews. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021 Feb 9:10.1111/aogs.14118.
- (27).** Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 May;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33.
- (28).** Sentilhes L, Azria E, Schmitz T. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017 Dec 14;377(24):2399-400.

ANEXO

Tabla 4. Complicaciones obstétricas y resultados perinatales según la ola en la que tuvo lugar la infección por SARS-COV-2.

Resultados perinatales	Primera ola n= 12	Segunda ola n=70	Tercera ola n=40	Cuarta ola n=7	p
Amenaza de parto pretérmino	0%	1,4%	0%	0%	0,838
Hemorragia del tercer trimestre	0%	0%	2,5%	0%	0,524
Rotura prematura de membranas	16,7%	1,4%	0%	0%	0,007
Tr. Hipertensivos del embarazo	25%	14,1%	15%	14,3%	0,812
Preeclampsia	8,3%	8,6%	12,5%	14,3%	0,894
HTA gestacional	16,7%	5,7%	2,5%	0%	0,258
Diabetes gestacional	16,7%	11,4%	15%	0%	0,682
Inducción	75%	35,7%	35%	42,9%	0,068
Tipo de parto					
○ Eutócico	50%	64,7%	56,4%	66,7%	0,558
○ Cesárea	33,3%	23,5%	23,1%	16,7%	
Episiotomía	8,3%	14,5%	17,1%	0%	0,659
Sexo					
○ Varón	50%	54,4%	59%	33,3%	0,683
○ Mujer	50%	45,6%	41%	66,7%	
Ingreso en UCI	16,7%	23,9%	32,3%	0%	0,335
Apgar < 7	0%	4,4%	0%	0%	0,462
pH < 7	0%	0%	2,6%	0%	0,569
PCR neonato +	0%	5%	12,5%	0%	0,508
IgG neonato +	70%	66%	43,3%	66,7%	0,201
Lactancia natural	60%	76,6%	76,3%	100%	0,497
EG al parto (semanas)	38 (35-40)	39 (21-41)	39 (35-41)	38 (37-39)	0,140
Peso del RN (gramos)	3230 (2250-3925)	3257 (440-4920)	3250 (2370-4320)	3092 (2500-3650)	0,845
PEG	0%	9,9%	10%	0%	0,561
Prematuridad	16,7%	1,5%	5,1%	0%	0,089

Tabla 5. Complicaciones obstétricas y resultados perinatales según el trimestre en el que se diagnosticó la infección por SARS-COV-2

Resultados perinatales	Primer trimestre n=9	Segundo trimestre n=21	Tercer trimestre n=97	p
Amenaza de parto pretérmino	0%	0%	1%	0,856
Hemorragia del tercer trimestre	0%5	4,8%	0%	0,079
Rotura prematura de membranas	0%	0%	3,1%	0,622
Tr. Hipertensivos del embarazo	11,1%	9,5%	16,5%	0,649
Preeclampsia	11,1%	4,8%	10,3%	0,722
HTA gestacional	0%	4,8%	1%	0,420
Diabetes gestacional	0%	19%	12,4%	0,351
Inducción	33,3%	38,1%	32%	0,863
Tipo de parto				
o Eutócico	66,7%	76,2%	56,3%	0,784
o Cesárea	16,7%	14,3%	27%	
Episiotomía	14,3%	19%	12%	
Sexo				
o Varón	66,7%	52,4%	54,2%	0,819
o Mujer	33,3%	47,6%	45,8%	
Ingreso en UCI	12,5%	14,3%	28,2%	0,295
Apgar < 7	16,7%	0%	11,3%	0,247
PCR neonato +	0%	0%	7,3%	0,692
IgG neonato +	25%	64,3%	59,5%	0,355
Lactancia natural	83,3%	84,2%	73,6%	0,691
EG al parto (semanas)	38 (21-40)	39 (35-41)	39 (27-41)	0,074
Peso del RN (gramos)	3442 (440-4405)	3075 (2290-4920)	3255 (800-4320)	0,845
PEG	10%	4,8%	9,3%	0,788
Prematuridad	0%	4,8%	3,1%	0,836