
IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 EN EL DESARROLLO DE PREECLAMPSIA O PARTO PRETÉRMINO DURANTE EL EMBARAZO. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.

Autora: Cristina Lozano Albert

Tutora: Cristina Martínez Ramos



Facultad de Ciencias de la Salud. Grado en Medicina.

Curso académico 2022-2023.

Castellón de la Plana, 26 de abril de 2023.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar me gustaría expresar mis agradecimientos a mi tutora, Cristina Martínez Ramos, por ayudarme, animarme y guiarme en cada paso de este proceso.

En segundo lugar, dar las gracias a mis padres y a mi hermana Lucía por haber sido un pilar fundamental durante estos seis años de carrera, por siempre haber creído en mí hasta cuando yo dudaba, y por haber estado a mi lado en todas mis versiones a lo largo de mi formación como médica. También agradecer el apoyo recibido por mi pareja estos últimos años, de quien nunca me han faltado ánimos y fuerza para enfrentarme a todo lo que me pusiesen delante.

En tercer lugar, agradecer a mis amigos de Alicante que a pesar de la distancia se han mantenido a mi lado, e incluso se ha fortalecido nuestra relación. Por último, gracias a mis amigas de Castellón, y a mi paso por la UJI, por todos los momentos vividos y los recuerdos que guardaré en mí para siempre.

En definitiva, gracias a todos los que habéis formado parte de mi vida durante estos años por haberme acompañado en este camino de crecimiento personal.

¡GRACIAS, GRACIAS Y MÁS GRACIAS!

ÍNDICE:

ABREVIATURAS.....	1
ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS.....	2
RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
EXTENDED SUMMARY	5
1. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1 PATOGENIA DE LA COVID DURANTE EL EMBARAZO	7
1.2 PARTO PRETÉRMINO	9
1.3 PREECLAMPSIA.....	10
2. JUSTIFICACIÓN	12
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	13
2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	13
3. METODOLOGÍA.....	13
3.1 DISEÑO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	13
3.2 FUENTES DE INFORMACIÓN Y PERÍODO DE BÚSQUEDA	14
3.3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	15
3.4 EXTRACCIÓN DE DATOS	18
3.5 VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS	19
4. RESULTADOS	19
4.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS Y DIAGRAMA DE FLUJO	19
4.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	20
4.3 SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS	36
4.4 VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGOS	42
5. DISCUSIÓN.....	45
5.1 LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.....	50

5.2 LIMITACIONES DE LA PRESENTE REVISIÓN	51
5.3 IMPLICACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES	52
6. CONCLUSIONES.....	54
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
8. ANEXOS.....	62

ABREVIATURAS

- **aHR:** hazard ratio ajustado
- **aRR:** riesgo relativo ajustado
- **aOR:** odds ratio ajustado
- **CID:** coagulación intravascular diseminada
- **COVID-19:** enfermedad por coronavirus de 2019
- **COVID +:** grupo de gestantes infectadas por el SARS-COV-2
- **COVID -:** grupo de gestantes no infectadas por el SARS-COV-2
- **DM:** diabetes mellitus
- **FMO:** fallo multiorgánico
- **GC:** gasto cardíaco
- **HR:** hazard ratio
- **HTA:** hipertensión arterial
- **IC:** intervalo de confianza
- **ICD-10:** décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades
- **IMC:** índice de masa corporal
- **LLETZ:** extirpación electroquirúrgico de la zona de transformación
- **MeSH:** encabezamientos de materia médicos
- **NOS:** escala Newcastle-Ottawa
- **OMS:** organización mundial de la salud
- **OR:** odds ratio
- **PCR:** reacción de cadena de la polimerasa
- **PEcO:** población, exposición, outcome
- **PFE:** peso fetal estimado
- **RR:** riesgo relativo
- **RT-PCR:** reacción de cadena de la polimerasa con transcripción inversa
- **RVP:** resistencias vasculares periféricas
- **SARS-COV2:** coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2
- **SDRA:** síndrome de distrés respiratorio agudo
- **SEGO:** Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
- **SG:** semanas de gestación
- **TP:** tiempo de protrombina

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

- **Tabla 1.** Factores de riesgo para presentar un parto pretérmino.
- **Tabla 2.** Criterios de disfunción orgánica materna de preeclampsia.
- **Tabla 3.** Estrategia PEcO.
- **Tabla 4.** Criterios de elegibilidad.
- **Tabla 5.** Búsqueda bibliográfica.
- **Tabla 6.** Resumen las características principales de la población, el diseño de los estudios y el método diagnóstico.
- **Tabla 7.** Resumen de los resultados de las complicaciones a estudio y los objetivos secundarios.
- **Tabla 8.** Resumen de la evaluación del riesgo de sesgo.
- **Figura 1.** Diagrama de flujo.

RESUMEN

Introducción. La pandemia de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) ha causado incertidumbre por el desconocimiento del impacto que podría tener el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-COV-2) en la fisiopatología de la mujer embarazada y del feto en formación.

Objetivos. Determinar la posible relación entre padecer la infección por COVID-19 durante la gestación y un incremento del riesgo de desarrollar preeclampsia o presentar un parto pretérmino.

Metodología. La búsqueda se realizó a través de las bases de datos de Pubmed/MEDLINE y Scopus (diciembre 2022 - febrero 2023). Posteriormente se seleccionaron los estudios que cumplieron los objetivos y los criterios de inclusión. Para la evaluación de la calidad se empleó la Escala Newcastle-Ottawa.

Resultados. La revisión incluye un total de 19 artículos, todos ellos estudios de cohorte. El número total de embarazadas es de 2.446.708 (40.930 positivas y 2.405.778 negativas para COVID-19). La mayoría de los estudios encontraron una relación positiva entre la infección por SARS-COV-2 con el parto pretérmino. Por el contrario, no se evidenció una asociación entre el virus y el desarrollo de preeclampsia. La mayoría de los artículos incluidos comprenden un riesgo de sesgo bajo.

Conclusión. Los datos sugieren que la infección por COVID-19 en las embarazadas incrementa el riesgo de parto pretérmino, mientras que no se relaciona con un aumento de la preeclampsia. Los datos deben ser interpretados con precaución por las limitaciones encontradas. Por lo que son necesarias futuras investigaciones, con mejoras en la metodología.

Palabras clave. Embarazo, COVID-19, SARS-COV-2, complicaciones obstétricas, preeclampsia, parto pretérmino.

ABSTRACT

Introduction. The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has induced uncertainty due to the lack of knowledge about the impact that severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV-2) could have on the pathophysiology of the pregnant women and on the developing fetus.

Objectives. To assess the possible relationship between acquiring COVID-19 infection during pregnancy and an increased risk of preeclampsia or preterm birth.

Methodology. The search was carried out through the databases of Pubmed/MEDLINE and Scopus (December 2022 – February 2023). Afterwards, the studies that met the objectives and inclusion criteria were selected. The quality assessment was performed by the Newcastle–Ottawa Scale.

Results. The review includes a total of 19 articles, all of them cohort studies. The total sample size of pregnant women is 2.446.708 (40.930 are positive and 2.405.778 negative for COVID-19 infection). Most of the studies found a positive relationship between SARS-COV-2 infection and preterm delivery. On the contrary, there is no evidence of an association between the virus and the development of preeclampsia. The majority of the included articles show a low risk bias.

Conclusion. Data suggest that COVID-19 infection in pregnant women increases the risk of preterm birth, while it is not associated with an increase in preeclampsia. Data must be interpreted with caution because of the limitations that were found. Future research is needed with improvement in the methodology.

Key words. Pregnancy, COVID-19, SARS-COV-2, obstetric complications, preeclampsia, preterm delivery.

EXTENDED SUMMARY

Introduction. SARS-CoV-2 first detection was reported by Chinese authorities in December, 2019. As a response to the fast propagation of the virus through the whole world, World Health Organization declared COVID-19 to be a pandemic in March of 2020. This infectious disease was expanded through 210 countries around the whole world in a few months. During pregnancy, a series of anatomical and physiological changes occur, as well as a dysfunction of the immune system. Due to these facts, pregnant women have been considered more susceptible to infections. Therefore, given the importance of the issue it would be suitable to study the effect that the infection could cause in this population group.

Objectives. The main aim of this project is to conduct a systematic review of the existent scientific literature to assess the possible relationship between acquiring COVID-19 infection during pregnancy and an increased risk of preeclampsia or preterm birth. As secondary objectives, it is intended to analyze the presence of a correlation between the COVID-19 disease and the higher risk of having a cesarean delivery, to identify if there is an increase on maternal mortality and finally to describe the rate of asymptomatic pregnant women in the ones who were infected by SARS-COV-2.

Methodology. A research of the current literature was performed using Pubmed/MEDLINE and Scopus databases between December 2022 and February 2023. The results of that search were imported to Zotero, a reference manager, in order to check for duplicates and revise the publications manually. The selected studies had to focus on the objectives and study the relationship between acquiring COVID-19 infection during pregnancy and an increased risk of preeclampsia or preterm birth. In addition, the selection of articles followed inclusion and exclusion criteria. Relevant information was extracted from each article creating a summary table that included: author, year and country; title; study design and follow-up period; population characteristics; diagnosis method of exposure; outcomes; and adjustments for confounding variables. Finally, the quality assessment of the studies was performed by the Newcastle–Ottawa Scale (NOS).

Results. The review include a total of 19 articles, all of them cohort studies. However, 13 articles were retrospective cohorts, while 6 of them were prospective. The total sample size of pregnant women was 2.446.708 (40.930 were positive and 2.405.778 negative for COVID-19 infection). With reference to preterm delivery, 14 articles of the included in our review found statistically significant differences and a positive relationship between getting infected by COVID-19 and an increase in this complication. In relation to cesarean delivery, we detected in 13 of the 16 studies that included this event the same outcomes than in preterm birth. On the contrary, 7 of the 13 articles that analyzed preeclampsia did not demonstrate any statistically significant differences or association between the virus and the development of preeclampsia. Maternal mortality was evaluated in 12 articles, but only 5 of these made a statistical analysis. Three of them identified a relationship between the exposure to the virus and the impact on mortality. Moreover, the rest of the articles detected a minimal death rate, being the most elevate percentaje a 0,1%. In regards to the rate of asymptomatic pregnant women in the infected ones by SARS-COV-2 we found that the majority did not refer any symptoms on the studies where there was a screening. The average of asymptomatic pregnant women was 68,7%. Related to preterm delivery 12 articles adjusted the study according to the confounding variables, while 8 took into consideration this fact in preeclampsia.

The assessment of methodological quality with the NOS scale revealed that most of the included articles have low risk bias. Specifically only two of the studies that evaluated the preterm delievery and one that analyzed preeclampsia, found a higher risk bias. In terms of limitations and biases, some studies were notable for low sample size and self-selection biases. Finally, the included studies were heterogeneous and this heterogeneity precluded a meta-analysis, so a descriptive analysis of the results was performed.

Conclusion. Data suggest that COVID-19 infection in peganant women increases the risk of preterm birth and cesarean delivery, while it is not associated with an increase in preeclampsia. However, data must be interpreted with caution because of the limitations that were found. The relationship between the exposure to the virus and maternal mortality needs further investigation. Finally, we found that most of the infected pregnant women with SARS-COV-2 were asymptomatic.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 PATOGENIA DE LA COVID DURANTE EL EMBARAZO

En marzo de 2020 fue declarada la pandemia de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19). Se trata de una enfermedad infecciosa de carácter respiratorio causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-COV-2). El primer caso de esta enfermedad fue detectado en diciembre de 2019 en Wuhan, China. Dado su alta capacidad de infección y transmisibilidad, este virus se propagó a más de 210 países del mundo en cuestión de meses (1–3). Respecto a la patogenia del COVID-19, la proteína “*Spike*” del SARS-COV-2 ha resultado ser esencial en la interacción de este con las células epiteliales del huésped al unirse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina II, para así fusionarse con la membrana plasmática y alcanzar el citoplasma para replicarse y perpetuar la infección (1–6). La forma de transmisión del SARS-COV-2 se da sobre todo por vía respiratoria, el período de incubación típico es de entre 3-7 días (1–3) y el diagnóstico más fiable se realiza a partir de secreciones respiratorias mediante la técnica de reacción de cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) (2,3,7). Un 80% de los contagios tendrán una sintomatología leve, un 15% será más severa y un 5% padecerán una enfermedad grave llegando incluso a desarrollar un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), shock y/o un fallo multiorgánico (FMO). Los síntomas clásicos incluyen fiebre, tos, mucosidad, fatiga, anorexia, mialgias, cefalea, disnea, rinorrea, faringitis, anosmia y astenia. La mortalidad aumenta con la edad, disparándose a partir de los 80 años, así como con las comorbilidades y la inmunosupresión (2,3,7).

Durante el embarazo, se produce una disminución de las resistencias vasculares periféricas (RVP) y un incremento del gasto cardíaco (GC) (8–12). Como consecuencia del descenso de las RVP la tensión arterial disminuye, sobre todo durante los dos primeros trimestres de gestación (8,10,12). En cuanto a los cambios en el aparato respiratorio, se produce un aumento del consumo de oxígeno, lo que conlleva una hiperventilación (8,10–12). En el sistema renal, la disminución de las RVP va a condicionar un incremento en el flujo plasmático, y por tanto de la tasa de filtrado glomerular, provocando un aumento del aclaramiento plasmático de creatinina y urea (8,10,12). Otro hallazgo significativo es la hidronefrosis fisiológica del embarazo, la cual propicia las infecciones del tracto urinario, las nefrolitiasis y las pielonefritis en

mujeres embarazadas (8,10–12). A nivel gastrointestinal, el incremento y alteración hormonal se relaciona con los vómitos y náuseas característicos. Por otro lado, el volumen plasmático y el hematocrito aumentan de forma progresiva durante los meses de gestación, lo que conlleva la aparición de la anemia fisiológica del embarazo (8–12). En la gestación también aparece leucocitosis y trombopenia. Además, existe un estado protrombótico del embarazo, debido a un incremento de los factores de la coagulación, a la disminución de la producción de la proteína S y a la limitación de la actividad del sistema fibrinolítico (8,10–12).

En definitiva, los cambios fisiológicos y anatómicos, así como la desregulación del sistema inmune que se produce durante el embarazo, han llevado a considerar que las gestantes poseen mayor riesgo y susceptibilidad a las infecciones. El estado de hiperestrogenismo provoca una modificación de la respuesta inmune y una alteración de la ratio de linfocitos T helper. Este hecho puede ser el causante de la alteración de la inmunidad celular, y, por tanto, de la respuesta subóptima del sistema inmune a las infecciones (13).

Las gestantes de edad más avanzada (≥ 35 años) y/o que asocian comorbilidades previas al embarazo, tienen mayor probabilidad de padecer una infección más grave por SARS-COV-2. Sin embargo, lo más común es desarrollar una enfermedad poco sintomática (4,14,15). Se ha demostrado que adquirir el COVID-19 durante la gestación aumenta el riesgo de presentar una sintomatología más severa, así como también eleva el riesgo de complicaciones obstétricas como el parto pretérmino, la preeclampsia, el bajo peso neonatal, etc (4–6,14–16). No obstante, esta enfermedad no se asocia al desarrollo de malformaciones congénitas (5). Por todas estas condiciones se incrementa la posibilidad de cesárea electiva para finalizar el embarazo. Estas complicaciones se relacionan con la gravedad de la infección, es decir, a mayor severidad de síntomas existe mayor probabilidad del desarrollo de estas, mientras que sufrir una infección de carácter leve no incrementa el riesgo de desarrollarlas (4,14–16). Esta enfermedad también aumenta el riesgo de tromboembolismo y coagulopatía debido al carácter protrombótico añadido por el COVID-19 (6,14,15,17). En conjunto, la mortalidad durante el embarazo asociada a la infección sintomática por SARS-COV-2 está incrementada (4,14,16).

1.2 PARTO PRETÉRMINO

El parto pretérmino es la complicación materno-fetal más frecuente, variando su incidencia entre un 6,5 - 9% según el Instituto Nacional de Estadística (18). Se define como la finalización del embarazo antes de las 37 semanas de gestación (SG) (18–20) y se trata de la principal causa de mortalidad y morbilidad en el neonato, y la segunda en niños preescolares (18). Este puede estar indicado por causa médica o surgir espontáneamente, pudiendo realizarse tanto por vía vaginal como cesárea. En la **tabla 1** se recogen los factores de riesgo que pueden predisponer a presentar un parto pretérmino. Cabe añadir que se ha asociado un incremento del riesgo de presentar esta complicación con la infección por COVID-19 (4–6,14–16). Según la precocidad en la finalización del embarazo encontramos distintos niveles de prematuridad (18,19):

- Prematuro tardío: nacimiento entre las 34 y 36 SG + 6 días.
- Prematuro moderado: nacimiento entre las 32 y 33 SG + 6 días.
- Muy prematuro: nacimiento entre las 28 y 31 SG + 6 días.
- Prematuro extremo: nacimiento anterior a las 28 SG.

Obstétricos	<ul style="list-style-type: none"> - Historia de parto pretérmino previo - Antecedente aborto segundo trimestre de la gestación (> 16 semanas) - Embarazo múltiple - Sobredistensión uterina - Alteraciones vasculares
Maternos	<ul style="list-style-type: none"> - Cirugía cervical: conización, LLETZ - Anomalía uterina congénita - Dilatación cervical, legrado uterino - Antecedente de cesárea anterior en dilatación completa prolongada
Sociodemográficos	<ul style="list-style-type: none"> - Hábito tabáquico - Bajo peso materno pregestacional (IMC < 19,8) - Periodo intergenésico corto (periodo entre parto y concepción de la siguiente gestación < 18 meses, según definición OMS) - Raza afroamericana y afrocaribeña - Estrés materno
Otros mecanismos	<ul style="list-style-type: none"> - Infección intraamniótica - Infecciones extrauterinas - Senescencia celular - Disminución de la acción de la progesterona

Tabla 1. Factores de riesgo para presentar un parto pretérmino. **LLETZ**: extirpación electroquirúrgico de la zona de transformación. **IMC**: índice de masa muscular. **OMS**: Organización Mundial de la Salud (18).

La prematuridad, hoy en día, es un problema importante de salud pública por las consecuencias que puede tener en los recién nacidos, los padres y la sociedad. Un porcentaje nada desdeñable de niños que nacen antes de las 37 SG presentará dificultades en el desarrollo neurológico, cardiovascular, renal y pulmonar, siendo estas consecuencias más frecuentes cuanto menor es la edad gestacional (18,19).

1.3 PREECLAMPSIA

La preeclampsia se trata de una enfermedad sistémica del embarazo de etiología hipertensiva que afecta alrededor de un 3 - 5% de las gestantes, considerándose una causa importante de morbimortalidad tanto materna como fetal durante la gestación (21–23). Además, las mujeres que han sufrido preeclampsia durante su embarazo presentan un riesgo aumentado de desarrollar enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares a largo plazo (21,22). Esta complicación se define como una hipertensión arterial (HTA) de nueva aparición (presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg) más allá de las 20 SG y que además se asocia a uno de los siguientes ítems (21–23):

- Proteinuria: se define como el cociente proteína/creatinina ≥ 30 mg/ μ mol, proteínas en orina de 24 horas ≥ 300 mg o $\geq 2+$ en la tira reactiva de orina.
- Disfunción orgánica materna clínica o analítica: debe estar presente al menos uno de los criterios de la **tabla 2**.
- Disfunción útero-placentaria: feto que presente crecimiento intrauterino restringido definido como:
 - Peso fetal estimado (PFE) menor del percentil 3 para la edad gestacional, independientemente del Doppler feto-materno.
 - PFE entre el percentil 3 y 10 con alteración en la ecografía Doppler: aumento de resistencia en la arteria umbilical (índice de pulsatilidad Doppler $>$ percentil 95) y/o aumento de resistencia en las arterias uterinas (índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas $>$ percentil 95).

Clínicos	Alteraciones neurológicas (alteraciones visuales persistentes, estupor, cefalea o clonus)
	Epigastralgia o dolor en hipocondrio derecho
	Oliguria (< 30-35 ml/h o < 500 ml/24 h)
Analíticos	Insuficiencia renal (creatinina en sangre \geq 90 μ mol/l o 1 mg/dl)
	Elevación de las transaminasas (por encima del doble del límite alto de la normalidad)
	Trombocitopenia (< 100.000/ μ dl)
	Hemólisis (esquistocitosis, elevación LDH > 600 U/l, aumento de la bilirrubina o disminución de la haptoglobina)
	CID (aumento TP o del dímero-D, disminución del fibrinógeno)

Tabla 2. Criterios de disfunción orgánica materna de preeclampsia. **CID:** coagulación intravascular diseminada. **TP:** tiempo de protrombina (21).

Se han identificado diversos factores de riesgo que incrementan el riesgo de desarrollar esta complicación durante la gestación. Entre ellos encontramos la edad materna mayor de 35 años, la obesidad, el embarazo múltiple, el antecedente de preeclampsia en un embarazo previo, un embarazo mediante técnicas de reproducción asistida, el síndrome antifosfolípido y padecer comorbilidades crónicas como la diabetes, la hipertensión arterial y la enfermedad renal (21,22). Además, a raíz de la pandemia se ha estudiado la asociación de la infección por este virus con padecer preeclampsia, y la evidencia avala la existencia de una relación entre ambos acontecimientos (4–6,14–16).

2. JUSTIFICACIÓN

Desde la aparición del SARS-COV-2 han existido muchas incógnitas en cuanto a su forma de interactuar con el huésped y los efectos individuales que causa en cada persona. Uno de los interrogantes se extendió al campo del embarazo, por lo que se planteó cómo afectaría este virus en la fisiopatología de la mujer embarazada y, en consecuencia, del feto en desarrollo. Durante la gestación se producen una serie de cambios tanto anatómicos como fisiológicos, así como una disfunción del sistema inmune con el fin de poder compensar el aumento de las demandas metabólicas que suceden en el embarazo, conseguir un óptimo desarrollo fetal y adaptar el cuerpo de la gestante para superar el momento del parto (10–12). Debido a estos hechos podemos considerar que las gestantes poseen mayor susceptibilidad a las infecciones y, por tanto, sería conveniente investigar el impacto que la infección por este virus podría provocar en este grupo de población. Durante estos años, se han realizado numerosos estudios intentando esclarecer la relación causal entre el COVID-19 y las complicaciones obstétricas, gran parte de ellos sin grupo control, obteniendo resultados dispares. De igual forma, múltiples y diversos autores han comenzado a llevar a cabo revisiones sistemáticas con el fin de agrupar los datos y obtener conclusiones. Sin embargo, la evidencia actual continúa encontrando discrepancias entre los diferentes estudios. Al tratarse de una población tan relevante para la sociedad, y de un virus de reciente aparición, la cantidad de nuevas publicaciones va a continuar en auge durante los próximos años. Por tanto, para seguir investigando y actualizar la evidencia sobre las consecuencias que puede provocar el COVID-19 en las embarazadas y, por ende, en los recién nacidos, y además con la intuición de que el SARS-COV-2 ha aparecido para establecerse como un virus estacional, estudiaremos la relación entre padecer esta infección durante la gestación y la existencia de un riesgo añadido de presentar preeclampsia o un parto pretérmino por esta causa. Por todas estas razones comentadas, se considera que el tema presenta una gran justificación social y sanitaria para proceder a realizar esta revisión sistemática.

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Para disponer los objetivos de la revisión sistemática, se formuló la pregunta a partir de la estrategia PEcO (Población – Exposición – Outcome). Tras definir estos ítems en la **tabla 3**, se establecieron los objetivos de la presente revisión sistemática. De tal forma, el objetivo principal de este estudio trata de analizar si las gestantes que han padecido la infección por SARS-COV-2 durante su embarazo asocian un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia o presentar un parto pretérmino.

P	E	cO
<i>Población</i>	<i>Exposición</i>	<i>Outcome</i>
Mujeres embarazadas	Impacto de la infección por COVID-19	Preeclampsia y/o parto pretérmino

Tabla 3. Estrategia PEcO de la revisión sistemática.

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Tras definir el objetivo principal del presente estudio, se decide plantear tres objetivos específicos a desarrollar:

- Analizar si las mujeres que se han infectado por SAR-COV-2 durante los meses de gestación poseen un mayor riesgo de que la vía de parto utilizada para finalizar el embarazo sea mediante la realización de una cesárea.
- Estudiar si presentar la enfermedad por el COVID-19 durante el embarazo incrementa el riesgo de mortalidad materna.
- Valorar la tasa de gestantes asintomáticas en las mujeres infectadas por el SARS-COV-2.

3. METODOLOGÍA

3.1 DISEÑO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se ha realizado una revisión sistemática sobre la literatura y evidencia científica actual en relación a la infección por COVID-19 durante la gestación y los posibles efectos en el desarrollo de las complicaciones de preeclampsia y parto pretérmino. Para ello se han seleccionado los artículos más apropiados y relevantes teniendo en cuenta los

criterios de elegibilidad detallados en la **tabla 4** con el fin de que los artículos se adapten lo máximo posible a los objetivos propuestos en este estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Artículos científicos que estudien la asociación entre parto pretérmino y/o preeclampsia en mujeres gestantes tras la infección por SARS-COV-2 durante el embarazo	Estudios en animales
Estudios observacionales analíticos (cohorte, tanto prospectivos como retrospectivos, y casos y controles)	Revisiones sistemáticas, revisiones, metaanálisis, literatura gris (cartas al director, tesis, congresos, conferencias)
Estudios que comparen las complicaciones a estudio entre las gestantes que se han infectado por COVID-19 en algún momento de su embarazo con las que no lo hicieron	Estudios que analicen la infección por COVID-19 en gestantes durante el primer trimestre y que solo investiguen las posibles complicaciones durante las primeras 20 semanas de gestación
Artículos cuyo idioma de publicación sea el inglés y/o español y/o catalán	Estudios no finalizados o incompletos respecto a nuestros complicaciones a estudio

Tabla 4. Criterios de elegibilidad de la revisión sistemática.

La infección por SARS-CoV-2 de los participantes se puede haber validado por distintos test de PCR, test de antígenos o como diagnóstico de exclusión si el contexto epidemiológico y la situación clínico-radiológica de la paciente eran compatibles, a pesar de ser ambas pruebas negativas.

3.2 FUENTES DE INFORMACIÓN Y PERÍODO DE BÚSQUEDA

La búsqueda e identificación de artículos potencialmente útiles para la presente revisión sistemática la llevamos a cabo consultando dos bases de datos durante los meses comprendidos entre diciembre de 2022 y febrero de 2023:

- Base de datos MEDLINE, vía Pubmed, de acceso libre.

- Base de datos Scopus, de acceso privado, pero con posibilidad de acceso empleando la licencia de la Universitat Jaume I.

3.3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

En primer lugar, se establecieron las palabras clave para utilizarlas en la búsqueda. En Pubmed, se emplearon términos MeSH (Medical Subjects Headings), identificados en el tesoro de MEDLINE, de las palabras clave establecidas anteriormente. A su vez, estos términos se añadieron en formato [Title/Abstract], así como los términos de texto libre que no constan de un término MeSH, para que sean buscados en el título o resumen. Además, en la estrategia de búsqueda utilizada en Pubmed también empleamos términos truncados mediante el uso del asterisco (*), cuya finalidad es tratar de identificar los derivados del término al que se añadió. En la base de datos Scopus combinamos las palabras clave, las cuales se utilizaron de tal forma que tuviesen que aparecer en el título o en el resumen de los artículos (campo *TITLE-ABS-KEY*). Es preciso añadir que en la búsqueda inicial no se incluyó ningún filtro de las dos bases de datos.

Con el objetivo de realizar una búsqueda lo menos restrictiva posible, en ambas bases de datos agrupamos los términos clave seleccionados sobre cada uno de los elementos de búsqueda, obteniendo dos bloques diferentes para combinar y realizar la búsqueda. El primer bloque contiene los términos relacionados con la variable exposición (COVID-19) y el segundo comprende los términos relacionados con las complicaciones durante la gestación a estudio (parto pretérmino y preeclampsia). En la búsqueda se decidió no incluir términos específicos relacionados con la población a estudio (mujeres embarazadas) ya que podría ser motivo de sesgo al ser ambas complicaciones obstétricas (parto pretérmino y preeclampsia) únicas y características de la gestación. La búsqueda final se consiguió a partir del uso de operadores booleanos. Los términos de cada bloque se combinaron mediante el operador booleano “OR”, que indica que los resultados de la búsqueda pueden contener cualquiera de los términos. Mientras que los bloques se combinaron entre sí mediante el operador booleano “AND”, que indica que los resultados deben contener todos los términos establecidos, siendo indiferente el orden empleado. Este proceso lo encontramos sintetizado en la **tabla 5**.

BASE DE DATOS		ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	RESULTADOS
PUBMED	Bloque 1 (B1)	((((((((((((covid-19[MeSH Terms]) OR (coronavirus[MeSH Terms])) OR (severe acute respiratory syndrome virus[MeSH Terms])) OR (sars-cov-2[MeSH Terms])) OR (coronavirus infection[MeSH Terms])) OR (covid-19[Title/Abstract])) OR (coronavirus[Title/Abstract])) OR (severe acute respiratory syndrome virus[Title/Abstract])) OR (SARS-CoV-2[Title/Abstract])) OR (coronavirus infection*[Title/Abstract])) OR (coronavirus disease 2019[Title/Abstract]))	358.563
	Bloque 2 (B2)	((((((((((((preeclampsia[MeSH Terms]) OR (hypertension, pregnancy induced[MeSH Terms])) OR (edema proteinuria hypertension gestosis[MeSH Terms])) OR (preeclampsia[Title/Abstract])) OR (hypertension, pregnancy induced[Title/Abstract])) OR (edema proteinuria hypertension gestosis[Title/Abstract])) OR (((((((((((((premature birth[MeSH Terms]) OR (obstetric labor complications[MeSH Terms])) OR (obstetric labor, premature[MeSH Terms])) OR (premature birth[Title/Abstract])) OR (obstetric labor, complication*[Title/Abstract])) OR (obstetric labor, premature[Title/Abstract])) OR (preterm labor[Title/Abstract])) OR (preterm delivery[Title/Abstract]))))	137.748
	Bloque FINAL (B1 AND B2)	((((((((((((((covid-19[MeSH Terms]) OR (coronavirus[MeSH Terms])) OR (severe acute respiratory syndrome virus[MeSH Terms])) OR (sars-cov-2[MeSH Terms])) OR (coronavirus infection[MeSH Terms])) OR (covid-	887

		<p>19[Title/Abstract])) OR (coronavirus[Title/Abstract])) OR (severe acute respiratory syndrome virus[Title/Abstract])) OR (SARS-CoV-2[Title/Abstract])) OR (coronavirus infection*[Title/Abstract])) OR (coronavirus disease 2019[Title/Abstract])) AND (((((((preeclampsia[MeSH Terms] OR (hypertension, pregnancy induced[MeSH Terms])) OR (edema proteinuria hypertension gestosis[MeSH Terms])) OR (preeclampsia[Title/Abstract])) OR (hypertension, pregnancy induced[Title/Abstract])) OR (edema proteinuria hypertension gestosis[Title/Abstract])) OR (((((((preterm birth[MeSH Terms] OR (obstetric labor complications[MeSH Terms])) OR (obstetric labor, premature[MeSH Terms])) OR (preterm birth[Title/Abstract])) OR (obstetric labor, complication*[Title/Abstract])) OR (obstetric labor, premature[Title/Abstract])) OR (preterm labor[Title/Abstract])) OR (preterm delivery[Title/Abstract]))))</p>	
SCOPUS	Bloque 1 (B1)	<p>(TITLE-ABS-KEY (covid-19) OR TITLE- ABS-KEY (sars-cov-2) OR TITLE-ABS- KEY (coronavirus AND disease 2019) OR TITLE-ABS- KEY (severe AND acute AND respiratory A ND syndrome AND virus))</p>	483.046
	Bloque 2 (B2)	<p>(TITLE-ABS- KEY (preeclampsia) OR TITLE-ABS- KEY (hypertension AND pregnancy AND in duced)) OR (TITLE-ABS- KEY (premature AND birth) OR TITLE- ABS-KEY (preterm AND labor) OR TITLE- ABS-KEY (preterm AND delivery))</p>	159.871

	Bloque FINAL (B1 AND B2)	(TITLE-ABS-KEY (covid-19) OR TITLE-ABS-KEY (sars-cov-2) OR TITLE-ABS-KEY (coronavirus AND disease 2019) OR TITLE-ABS-KEY (severe AND acute AND respiratory AND syndrome AND virus)) AND (TITLE-ABS-KEY (preeclampsia) OR TITLE-ABS-KEY (hypertension AND pregnancy AND induced)) OR (TITLE-ABS-KEY (premature AND birth) OR TITLE-ABS-KEY (preterm AND labor) OR TITLE-ABS-KEY (preterm AND delivery))	1558
--	--------------------------	--	------

Tabla 5. Búsqueda bibliográfica.

3.4 EXTRACCIÓN DE DATOS

Tras seleccionar los artículos definitivos a partir de un proceso de cribado minucioso, procedimos a extraer la información de estos artículos. Para ello se elaboró una tabla en la que incluimos las características consideradas de mayor importancia para la posterior síntesis de los resultados. A continuación, se detallan los aspectos que tuvimos en consideración:

- Autor, año, país: autor principal, año de publicación del artículo y país donde se realizó el estudio.
- Título.
- Tipo de diseño del estudio y período de seguimiento: tiempo en meses durante el cual se sigue a las participantes en los estudios de cohorte prospectivos.
- Método diagnóstico: requisito utilizado en el estudio para considerar la variable exposición como positiva, y la indicación de una prueba confirmatoria.
- Características de la población: tamaño muestral total (n), tamaño muestral de las gestantes que presentaron la infección por COVID-19, tamaño muestral de las embarazadas que no se infectaron por COVID-19, el rango de edad de las participantes y la edad media de ambos grupos de embarazadas.
- Resultados en relación a la preeclampsia.

- Resultados en relación al parto pretérmino.
- Variables de ajuste: factores de confusión por los que se ajusta el análisis.
- Resultados de los objetivos secundarios.

3.5 VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS

En esta revisión sistemática, dado que todos los artículos seleccionados son estudios de cohorte, la herramienta específica empleada para medir el riesgo de sesgo es la Escala Newcastle-Ottawa (NOS) (24). La escala NOS es una herramienta que evalúa el sesgo de los estudios observacionales (caso-control, cohorte y transversal) incluidos en las revisiones sistemáticas. Cada tipo de diseño consta de una plantilla de preguntas y respuestas, concretamente el estudio de cohorte, que son los de nuestro interés, está compuesto por ocho ítems. Los ítems de este tipo de diseño están categorizados en tres bloques, los cuales se dividen en: selección de la cohorte (hasta 4 puntos), comparabilidad de la cohorte (hasta 2 puntos) y evaluación del resultado (hasta 3 puntos).

Para cada ítem se otorga, o no, una estrella (dos en el caso del bloque de comparabilidad) según la información plasmada en el artículo, y con el sumatorio de estas se obtiene una puntuación total que va a estimar el riesgo de sesgo. La puntuación total oscila entre 0 y 9 en los estudios de cohorte. Una mayor puntuación indica menor riesgo de sesgo o mayor calidad metodológica. En función de la puntuación obtenida específicamente para cada una de las dos complicaciones incluidas en todos los artículos, los estudios se clasifican en bajo riesgo de sesgo (≥ 6 puntos) o en elevado riesgo de sesgo (≤ 5 puntos).

4. RESULTADOS

4.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS Y DIAGRAMA DE FLUJO

Tras aplicar la estrategia de búsqueda comentada anteriormente obtuvimos la cantidad total de 2454 artículos, 888 identificados en Pubmed y 1566 en Scopus. El primer paso que realizamos fue exportar todos los artículos al gestor de referencias bibliográficas Zotero y eliminar los artículos duplicados. Los duplicados fueron 779

artículos, lo que redujo el número a 1675 artículos. A continuación, procedimos a excluir artículos según el título y resumen, descartando 1573 y quedándonos con la cifra de 102 artículos tras este primer filtrado. A partir de este momento comenzamos a cribar en función de los criterios de inclusión y exclusión descritos en el apartado previo, necesitando para ello la lectura completa de los artículos. Excluimos 30 por no ceñirse a los objetivos de nuestra revisión sistemática; 29 por tratarse de estudios observacionales analíticos en los que no se incluía un grupo control de embarazadas que fuesen negativas para la infección por COVID-19 durante la gestación; 8 por estar redactados en un idioma que no es el inglés, el español o el catalán; 1 por tratarse de un estudio no finalizado con datos incompletos; y 14 por no ceñirse a los tipos de diseño de estudio incluidos (7 estudios transversales, 3 cartas al editor, 1 revisión y 3 series de casos). Tras este cribado, nuestra búsqueda se compone de 18 artículos, los cuales incluimos en nuestra revisión sistemática. Finalmente, revisamos las referencias bibliográficas de estos 18 artículos seleccionados y descubrimos un artículo acorde a nuestro tema y que encaja con nuestros criterios, el cual no había sido detectado por la búsqueda bibliográfica en Pubmed y Scopus. Por tanto, nuestro número final de estudios incluidos es de 19. A continuación procedemos a extraer los datos de interés. En la **figura 1** encontramos el diagrama de flujo, que recoge el proceso de búsqueda llevado a cabo junto a la selección de los artículos.

4.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

A continuación, presentamos unas tablas completadas a partir de la extracción de los datos de los 19 artículos revisados. En la **tabla 6** encontramos las características principales de la población, el diseño de los estudios y el método diagnóstico de los estudios, mientras que en la **tabla 7** agrupamos los resultados sobre las complicaciones obstétricas principales a analizar y los objetivos secundarios.

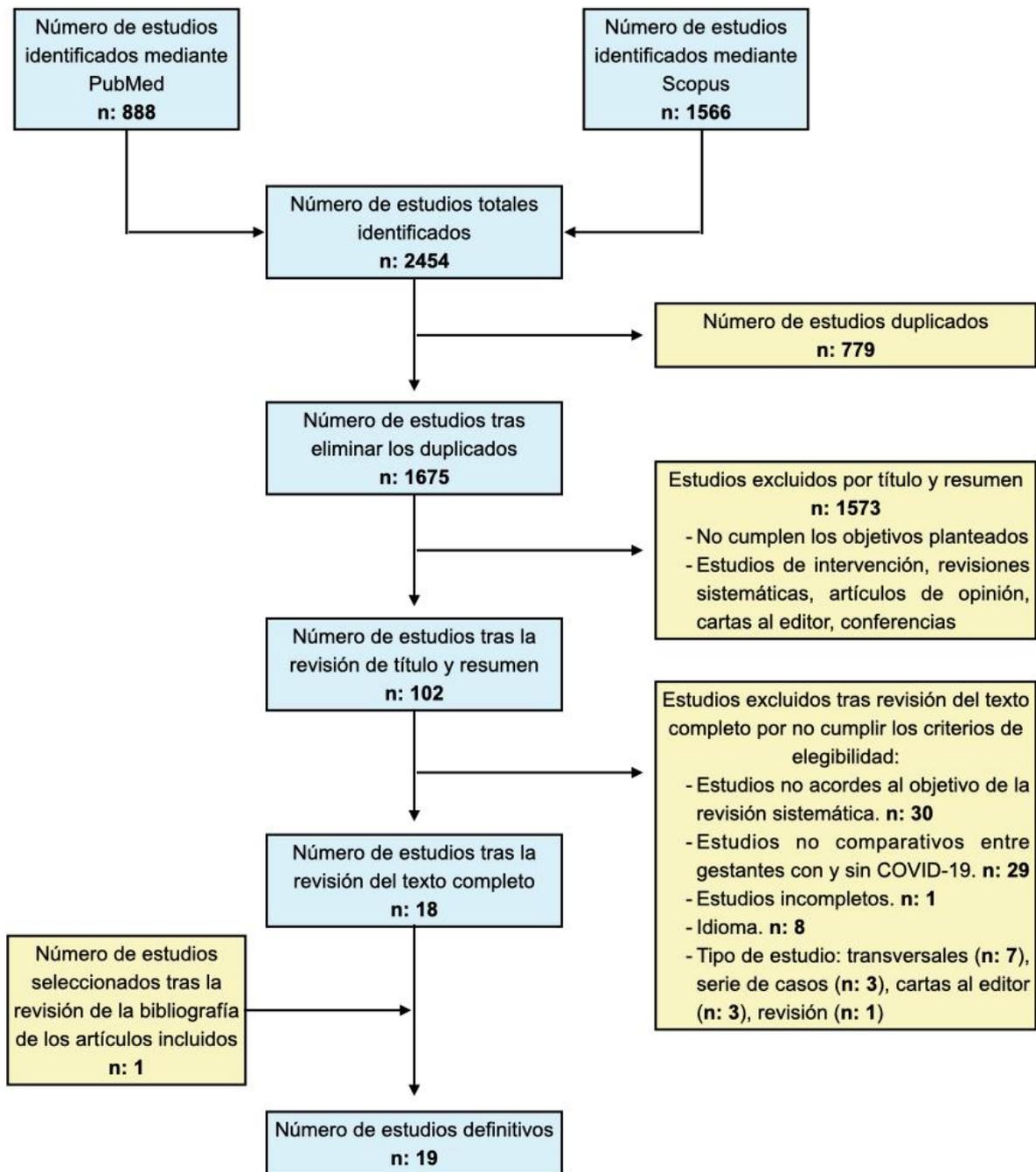


Figura 1. Diagrama de flujo

AUTOR, AÑO, PAÍS	TÍTULO	DISEÑO DEL ESTUDIO Y PERÍODO DE SEGUIMIENTO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	CARACTERÍSTICAS POBLACIÓN
Adhikari et al. (25) 2020 EE. UU.	Pregnancy Outcomes Among Women with and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection	Cohorte retrospectiva	RT-PCR con diagnóstico en cualquier momento del embarazo y a partir de una fecha se establece un screening en las mujeres que ingresan para dar a luz	Nº total de gestantes: 3280 COVID +: 245 mujeres COVID -: 3035 mujeres Edad media COVID +: 27 (± 6) años Edad media COVID -: 27,6 (± 6,4) años
Ko et al. (26) 2021 EE. UU.	Adverse Pregnancy Outcomes, Maternal Complications, and Severe Illness Among US Delivery Hospitalizations with and Without a Coronavirus Disease 2019 (COVID- 19) Diagnosis	Cohorte retrospectiva	No especifica pruebas diagnósticas. La infección por COVID-19 durante el embarazo se ha documentado a través de la ICD-10	Nº total gestantes: 489.471 Nº COVID +: 6550 embarazadas Nº COVID -: 482.921 embarazadas Rango edades: 12-55 años (el rango de edad de las mujeres COVID + es de 13 - 49 años) Edad media COVID +: 28 años Edad media COVID -: 29 años
Gupta et al. (27) 2021 India	SARS-CoV-2 prevalence and maternal-perinatal outcomes among pregnant women admitted for delivery: Experience from COVID-19-dedicated maternity hospital in Jammu, Jammu and Kashmir (India)	Cohorte retrospectiva	RT-PCR como screening cuando son hospitalizadas para dar a luz	Nº total gestantes: 3165 Nº COVID +: 108 embarazadas Nº COVID -: 3057 embarazadas Rango de edades: 17-42 años Edad media COVID +: 24,7 ± 2,4 años Edad media COVID -: 25,1 ± 2,6 años
Regan et al. (28) 2021 EE. UU.	SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy and Associated Perinatal Health Outcomes: A National US Cohort Study	Cohorte retrospectiva	Historia clínica (ICD-10) o test de laboratorio (PCR o serología) con diagnóstico en cualquier momento del embarazo	Nº total gestantes: 78.283 Nº COVID +: 2655 embarazadas Nº COVID -: 75.628 embarazadas
Venkatachala et al. (29) 2021 India	Preterm Birth Outcomes in COVID-positive and COVID-negative Pregnancies during SARS-CoV-2 Pandemic in a Tertiary Care Center in India: A Cohort Study	Cohorte prospectiva; Seguimiento durante 3 meses	PCR o test rápido de antígenos con diagnóstico en cualquier momento del embarazo sumado al screening de las embarazadas que ingresaban para dar a luz.	Nº total gestantes: 230 Nº COVID +: 73 embarazadas Nº COVID -: 157 embarazadas Edad media COVID +: 27,21 ± 4,73 años Edad media COVID -: 26,15 ± 4,97 años
Vielma O. et al. (30) 2020 Chile	Premature delivery in COVID-19 patients at San Juan de Dios Hospital	Cohorte retrospectiva	RT-PCR como screening en mujeres que ingresaban para dar a luz	Nº total gestantes: 597 Nº COVID +: 59 embarazadas Nº COVID -: 538 embarazadas Edad media COVID +: 28,2 años Edad media COVID -: 28,55 años

McClymont et al. (31) 2022 Canadá	Association of SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy with Maternal and Perinatal Outcomes	Cohorte retrospectiva	PCR con diagnóstico en cualquier momento del embarazo	Nº total gestantes: 434.825 Nº COVID +: 6012 embarazadas Nº COVID -: 428.813 embarazadas Rango de edades: 20-49 años Edad media COVID +: 31 (28-35) años
Giuliani et al. (32) 2022. 18 países (Argentina, Brasil, Egipto, Francia, Ghana, India, Indonesia, Italia, Japón, México, Nigeria, Macedonia del Norte, Pakistán, Rusia, España, Suiza, Reino Unido, y EE. UU.)	Effects of prenatal exposure to maternal COVID-19 and perinatal care on neonatal outcome: results from the INTERCOVID Multinational Cohort Study	Cohorte prospective Seguimiento durante 12 meses	RT-PCR y/o hallazgos pulmonares radiológicos o 2 o más síntomas COVID-19 predefinidos, con diagnóstico en cualquier momento del embarazo	Nº total gestantes: 2069 Nº COVID +: 569 embarazadas Nº COVID -: 1500 embarazadas Rango de edades: ≥ 18 años Edad media COVID +: 29,8 ($\pm 6,1$) años Edad media COVID -: 30,3 ($\pm 6,1$) años
Yang et al. (33) 2020 China	Pregnant women with COVID-19 and risk of adverse birth outcomes and maternal-fetal vertical transmission: a population-based cohort study in Wuhan, China	Cohorte retrospectiva	Al menos 2 pruebas RT-PCR con diagnóstico en cualquier momento del embarazo. Antes del 4 de febrero de 2020 se realizaban las pruebas en las embarazadas con síntomas o TC anormal. Desde ese día se realizaba como screening en las mujeres que iban a dar a luz.	Nº total gestantes: 11.078 Nº COVID +: 65 embarazadas Nº COVID -: 11.013 embarazadas
Timircan et al. (34) 2021 Rumanía	Exploring Pregnancy Outcomes Associated with SARS-CoV-2 Infection	Cohorte prospectiva Seguimiento durante 5 meses	RT-PCR con diagnóstico en cualquier momento del embarazo sumado al screening de las embarazadas que ingresaban para dar a luz.	Nº total gestantes: 1039 Nº COVID +: 101 embarazadas Nº COVID -: 938 embarazadas
Vizheh et al. (35) 2021 Iran	Impact of COVID-19 Infection on Neonatal Birth Outcomes	Cohorte retrospectiva	RT-PCR o TC anormal (opacidad irregular o opacidad el vidrio deslustrado) con diagnóstico en cualquier momento del embarazo	Nº total gestantes: 599 Nº COVID +: 254 embarazadas Nº COVID -: 345 embarazadas Edad media COVID +: 31,19 ($\pm 5,86$) años Edad media COVID -: 31,15 ($\pm 5,77$) años
Simon et al. (36) 2022 Francia	Impact of SARS-CoV-2 infection on risk of prematurity, birthweight, and obstetric complications: A multivariate analysis from a nationwide, population-based retrospective cohort study	Cohorte retrospectiva	PCR, realizado a las embarazadas que iban a dar a luz: en marzo se realizaba la prueba a los posibles casos, a partir de mayo se preguntaba a todas si tenían algún síntoma y desde octubre se implantó como screening antes de dar a luz.	Nº total gestantes: 510.387 Nº COVID +: 2927 embarazadas Nº COVID -: 507.460 embarazadas Rango de edades: 12–56 (el rango de edad en las mujeres que fueron COVID+ es de 13–49) Edad media COVID +: 30 \pm 6 años Edad media COVID -: 31 \pm 5 años

Villar et al. (37) 2021 18 países (Argentina, Brasil, Egipto, Francia, Ghana, India, Indonesia, Italia, Japón, México, Nigeria, Macedonia del Norte, Pakistán, Rusia, España, Suiza, Reino Unido, y EEUU).	Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women with and Without COVID-19 Infection the INTERCOVID Multinational Cohort Study	Cohorte multinacional prospectivo Seguimiento durante 8 meses	Test de laboratorio (diferentes test PCR o serología) y/o hallazgos pulmonares radiológicos o 2 o más síntomas COVID-19 predefinidos, con diagnóstico en cualquier momento del embarazo	Nº total gestantes: 2130 Nº COVID +: 706 embarazadas Nº COVID -: 1424 embarazadas Rango edades: ≥ 18 años Edad media COVID +: 30 ± 6,1 años Edad media COVID -: 30,4 ± 6,1 años
Abedzadeh-Kalahroudi et al. (38) 2021 Irán	Maternal and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19: A prospective cohort study	Cohorte prospectiva Seguimiento durante 9 meses	RT-PCR y/o manifestaciones clínicas, alteraciones en la analítica o TC con anomalías, con diagnóstico en cualquier momento de la gestación	Nº total gestantes: 150 Nº COVID +: 56 embarazadas Nº COVID -: 94 embarazadas Rango de edades concreto de las gestantes COVID +: 19 – 44 años Edad media COVID +: 31,6 ± 6,1 años
Doyle et al. (39) 2022 EE. UU.	Maternal and Perinatal Outcomes Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection During Pregnancy, Florida, 2020–2021: A Retrospective Cohort Study	Cohorte retrospectiva	PCR o test de antígenos con diagnóstico en cualquier momento del embarazo	Nº total gestantes: 234.492 Nº COVID +: 12.976 embarazadas Nº COVID -: 221.516 embarazadas
Gurol-Urganci et al. (40) 2021 Inglaterra	Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study	Cohorte retrospectiva	PCR realizado como screening a las embarazadas que ingresaban para dar a luz	Nº total gestantes: 342.080 Nº COVID +: 3527 embarazadas Nº COVID -: 338.553 embarazadas
Fallach et al. (41) 2021 Israel	Pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 infection by trimester: A large, population-based cohort study	Cohorte retrospectiva	RT-PCR con diagnóstico en cualquier momento del embarazo	Nº total gestantes: 5506 Nº COVID +: 2753 embarazadas Nº COVID -: 2753 embarazadas Edad media COVID +: 28 (25–33) años Edad media COVID -: 28 (25–33) años
Epelboin et al. (42) 2021 Francia	Obstetrical outcomes and maternal morbidities associated with COVID-19 in pregnant women in France: A national retrospective cohort study	Cohorte retrospectiva	RT-PCR con diagnóstico en cualquier momento del embarazo	Nº total gestantes: 244.645 Nº COVID +: 874 embarazadas Nº COVID -: 243.771 embarazadas Rango de edades: 12–50 años (concretamente en el grupo de embarazadas con COVID+ el rango es de 15 – 49 años) Edad media COVID +: 31,1 (± 5,9) años Edad media COVID -: 30,5 (± 5,4) años

Aabakke et al. (43) 2021 Dinamarca	SARS-CoV-2 infection in pregnancy in Denmark— characteristics and outcomes after confirmed infection in pregnancy: A nationwide, prospective, population- based cohort study	Cohorte prospectiva Seguimiento durante 9 meses	PCR con diagnóstico en cualquier momento del embarazo	Nº total gestantes: 82.682 Nº COVID +: 420 embarazadas Nº COVID -: 82.262 embarazadas Edad media COVID +: 29 (27–33) años Edad media COVID -: 30 (27–33) años
--	--	--	---	---

Tabla 6. Resumen de las características principales de la población, el diseño de los estudios y el método diagnóstico. **COVID +:** nº de gestantes que se infectaron por el SARS-COV-2. **COVID -:** nº de gestantes que no se infectaron por el virus. **RT-PCR:** reacción de cadena de la polimerasa con transcripción inversa. **ICD-10:** 10ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades. **PCR:** reacción de cadena de la polimerasa. **TC:** tomografía computerizada. **COVID-19:** enfermedad por coronavirus de 2019. **SARS-COV-2:** coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2.

Nº ARTÍCULO	RESULTADOS PREECLAMPSIA	RESULTADOS PARTO PRETÉRMINO	AJUSTE POR VARIABLES DE CONFUSIÓN	OBJETIVOS SECUNDARIOS
(25)	<p>El 11% de las mujeres embarazadas incluidas en este estudio (equivalente a 26 participantes) con resultado positivo para COVID-19 desarrollaron preeclampsia durante su gestación. Mientras que el 12% (equivalente a 359 participantes) de las gestantes con un resultado negativo para la prueba de COVID-19 presentaron esta complicación. En los resultados de este estudio no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, y no se halla relación entre padecer la infección por COVID-19 con un aumento del riesgo de desarrollar preeclampsia.</p> <p><i>p valor: 0,57</i> <i>RR (IC 95%): 0,90 (0,62-1,31)</i></p>	<p>El 11% de las gestantes incluidas en este estudio (equivalente a 27 participantes) con resultado positivo para COVID-19 desarrollaron parto pretérmino durante su embarazo. Mientras que el 11% (equivalente a 328 participantes) de las gestantes con un resultado negativo para la prueba de COVID-19 presentaron esta complicación durante su embarazo. Los resultados obtenidos en este estudio no muestran una mayor frecuencia de parto pretérmino en las gestantes que han dado a luz y que han padecido COVID-19 en algún momento del embarazo con las que no se infectaron, así como no hallan una relación entre la exposición y el desenlace.</p> <p><i>p valor: 0,92</i> <i>RR (IC 95%): 1,02 (0,70-1,48)</i></p>	Análisis univariable	<p>- La vía de parto por cesárea se realizó en un 27% de las mujeres positivas para COVID-19 (equivalente a 65 gestantes), mientras que se llevó a cabo en un 33% de las gestantes libres de enfermedad (equivalente a 1011 participantes). Con los resultados obtenidos encontramos diferencias significativas en cuanto a presentar una cesárea según la exposición al virus. También hallamos la existencia de una asociación protectora en cuanto a terminar la gestación mediante esta vía tras padecer la infección.</p> <p><i>p valor: 0,03.</i> <i>RR (IC 95%): 0,80 (0,64-0,99)</i></p> <p>- Ninguna de las gestantes incluidas en este estudio fallecieron por la infección por COVID-19.</p> <p>- Un 42% de mujeres que padecieron la enfermedad, equivalente a 107 gestantes, presentaron una infección asintomática. Ninguna de las gestantes incluidas en este estudio falleció por la infección por COVID-19.</p>
(26)	<p>El 9,4% de las gestantes incluidas en este estudio (equivalente a 616 participantes) con resultado positivo para COVID-19 desarrollaron preeclampsia durante su embarazo. Mientras que el 6,8% (equivalente a 33.078 participantes) de las gestantes que fueron negativas para COVID-19 presentaron esta complicación durante su embarazo. Los resultados obtenidos en este estudio muestran diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de preeclampsia entre las gestantes que padecieron el COVID-19 con las que no lo hicieron.</p> <p><i>p valor: <0,0001</i></p>	<p>El 4,8% de las gestantes incluidas en este estudio (equivalente a 315 participantes) con resultado positivo para COVID-19 desarrollaron parto pretérmino durante su embarazo. Mientras que el 3,6% (equivalente a 17.392 participantes) de las gestantes que fueron negativas para COVID-19 presentaron esta complicación durante su embarazo. Los resultados obtenidos en este estudio muestran diferencias estadísticamente significativas, por lo que en este estudio la infección por COVID-19 sí se asocia a un mayor riesgo de padecer parto pretérmino.</p> <p><i>aRR (IC 95%): 1,2 (1,1-1,3)</i></p>	<p>- Análisis multivariable para el parto pretérmino ajustado por el hospital, la edad materna, la raza/etnia, obesidad, pagador principal, DM, HTA o asma.</p> <p>- Análisis univariable para la preeclampsia.</p>	<p>- La vía de parto por cesárea se llevó a cabo en un 33,5% de las mujeres que presentaron la infección por COVID-19 (equivalente a 2193 gestantes), mientras que se realizó en un 32% de las gestantes libres de enfermedad (equivalente a 154.401 participantes). Con los resultados obtenidos podemos decir que existen diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de cesárea según las embarazadas presentasen la infección o no por COVID-19.</p> <p><i>p valor: 0,0093</i></p> <p>- En cuanto al hallazgo de mortalidad materna, encontramos que 9 de las gestantes que padecieron la infección (suponiendo un 0,1%) fallecieron. Mientras que de las embarazadas que fueron negativas, 32 de ellas tuvieron este desenlace (suponiendo un 0,002%). En relación con los resultados obtenidos, la infección por COVID-19 se asocia con la muerte materna, aumentando en 17 veces el riesgo de fallecimiento.</p> <p><i>RR (IC 95%): 17 (8,2-35,4)</i></p>

(27)		<p>El 28,3% de las gestantes incluidas en este estudio (equivalente a 31 participantes) con resultado positivo para COVID-19 desarrollaron parto pretérmino durante su embarazo. Mientras que el 14,6% (equivalente a 14 participantes) de las gestantes que fueron negativas para COVID-19 presentaron esta complicación durante su embarazo. Los resultados hallados en este estudio muestran diferencias estadísticamente significativas, y a su vez, según el análisis realizado encuentran que padecer COVID-19 durante la gestación se asocia a un mayor riesgo de padecer parto pretérmino.</p> <p><i>p valor: 0,0001</i> <i>RR (IC 95%): 13,7 (5,9–22,9)</i></p>	<p>Análisis univariable</p>	<p>- La vía de parto por cesárea tuvo lugar en un 58,3% de las gestantes positivas para la enfermedad (equivalente a 63 mujeres). Mientras que se realizó este procedimiento en un 29,8% de las embarazadas libres de enfermedad durante su gestación (equivalente a 914 participantes). De tal forma, se encuentran diferencias significativas según la exposición al virus y además se halla una relación positiva entre presentar la enfermedad y un mayor riesgo de finalizar el embarazo mediante cesárea.</p> <p><i>p valor: <0.0001</i> <i>RR (95% CI): 28,5 (18,9–37,4)</i></p> <p>- Respecto a la mortalidad materna, una de las gestantes positivas para COVID-19 falleció (equivalente a un 0,9%), pero su muerte no tuvo que ver con que hubiese pasado la enfermedad. De las mujeres que no presentaron la infección, 7 de ellas fallecieron (un 0,22%). Por tanto, los resultados no encuentran un cambio significativo en la mortalidad materna y tampoco una relación entre infectarse por este virus durante la gestación y este desenlace.</p> <p><i>p valor: 0,1586</i> <i>RR (IC 95%): 0,68 (-0,1 a 4,7)</i></p> <p>- Un 86,1% de las gestantes infectadas por SARS-COV-2, equivalente a 93 participantes, fueron asintomáticas.</p>
(28)	<p>El 4,8% de las embarazadas positivo para COVID-19 que fueron incluidas en este estudio (equivalente a 123 participantes) desarrollaron preeclampsia durante su embarazo. Mientras que el 4,9% de las gestantes que no presentaron la infección por COVID-19 (equivalente a 3320 participantes) presentaron esta complicación en la gestación. Los resultados obtenidos en este estudio no evidencian una posible relación de que padecer la infección por COVID-19 aumente el riesgo de desarrollar preeclampsia.</p> <p><i>aHR (IC 95%): 0,88 (0,56-1,37)</i></p>	<p>El 7,8% de las embarazadas positivo para COVID-19 que fueron incluidas en este estudio (equivalente a 199 participantes) tuvieron un parto pretérmino en su embarazo. Mientras que el 6,6% de las gestantes que no presentaron la infección por COVID-19 (equivalente a 4431 participantes) presentaron esta complicación en la gestación. Los resultados obtenidos en este estudio muestran una asociación entre padecer la infección por COVID-19 durante el embarazo y un mayor riesgo de tener un parto pretérmino.</p> <p><i>aHR (IC 95%): 2,07 (1,65–2,61)</i></p>	<p>Análisis multivariable ajustado por la edad materna, etnia/raza, ingresos anuales en el hogar, condición médica preexistente y semana de la concepción del embarazo</p>	<p>- Con relación a la cesárea como vía de parto, un 16,8% de las gestantes que presentaron la infección durante la gestación (equivalente a 430 participantes) tuvieron una cesárea para finalizar el embarazo. Por otro lado, a un 17,6% de las que no sufrieron la infección (equivalente a 11.856 mujeres) se les realizó este procedimiento. Ante los resultados obtenidos, se demuestra una relación entre la presencia de la infección por COVID-19 y un mayor riesgo de terminar el embarazo mediante una cesárea.</p> <p><i>aHR (IC 95%): 1,99 (1,71–2,31)</i></p>

(29)		<p>El 20,5% de las gestantes positivas para COVID-19 durante el embarazo incluidas en este estudio (equivalente a 15 participantes) presentaron un parto pretérmino. Mientras que el 22,9% de las gestantes que no padecieron la infección por COVID-19 (equivalente a 36 participantes) presentaron esta complicación en la gestación. Los resultados obtenidos en este estudio no muestran diferencias significativas entre padecer la enfermedad y un aumento del riesgo de parto pretérmino. <i>p valor: 0,686</i></p>	Análisis univariable	<p>- En relación con la vía de parto utilizada para finalizar la gestación, se encontraron resultados muy similares en este estudio en cuanto a la cesárea. Un 53,4% de las mujeres que presentaron la infección (equivalente a 39 gestantes) y un 54,1% de las embarazadas libres de enfermedad (equivalente a 85 mujeres) tuvieron una cesárea. Por tanto, con los resultados obtenidos en el análisis estadístico, podemos decir que no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el desarrollo de una cesárea entre las gestantes infectadas y las que no. <i>p valor: 0,919</i></p> <p>- En cuanto a los hallazgos sobre la mortalidad materna, encontramos que únicamente una gestante positiva para COVID-19 y tres en el grupo control de embarazadas sin infección por este virus, tuvieron este desenlace.</p> <p>- Un 95.8% de las gestantes que resultaron ser positivas para el SARS-COV-2, suponiendo un total de 70 mujeres, fueron asintomáticas.</p>
(30)		<p>El 19,6% de las gestantes incluidas en este estudio (equivalente a 10 participantes) con resultado positivo para COVID-19 desarrollaron parto pretérmino en su embarazo. Mientras que el 10,2% (equivalente a 55 participantes) de las gestantes que fueron negativas para COVID-19 presentaron esta complicación. Los resultados hallados en este estudio no muestran diferencias estadísticamente significativas, así como tampoco hallan una asociación entre padecer COVID-19 durante la gestación y un mayor riesgo de padecer parto pretérmino. <i>p valor: 0,18</i> <i>OR (IC 95%): 1,79 (0,76-1,79)</i></p>	Análisis multivariable ajustado por el IMC y las comorbilidades maternas	<p>- En relación con la realización de una cesárea para finalizar la gestación, un 38,9% de las mujeres que presentaron la infección (equivalente a 23 gestantes) y un 34,3% de las embarazadas libres de enfermedad (equivalente a 185 mujeres) presentaron este procedimiento. Los resultados obtenidos en el análisis estadístico evidencian que no se existen diferencias estadísticamente significativas en la necesidad de realizar una cesárea según la exposición al virus. <i>p valor: 0,58</i></p> <p>- De la muestra total de pacientes que fueron infectadas por COVID-19, un 50,85% resultaron ser asintomáticas para la enfermedad.</p>

<p>(31)</p>	<p>El 7,22% de las embarazadas incluidas en este estudio que fueron positivo para COVID-19 (equivalente a 91 mujeres) desarrollaron preeclampsia durante su embarazo. Mientras que el 7,74% de las gestantes que no padecieron la infección por COVID-19 (equivalente a 33.201 participantes) presentaron esta complicación en la gestación. Los resultados obtenidos en este estudio no muestran diferencias estadísticamente significativas, por lo que no se puede asumir que existan diferencias en el desarrollo de complicaciones obstétricas entre las embarazadas que han pasado la infección y las que no. Tampoco hallan una asociación entre la exposición al COVID-19 y el desarrollo de preeclampsia. <i>p valor: 0,53</i> <i>RR (IC 95%): 0,93 (0,75-1,12)</i></p>	<p>El 11,05% de las embarazadas incluidas en este estudio que fueron positivo para COVID-19 (equivalente a 635 participantes) desarrollaron parto pretérmino durante su embarazo. Mientras que el 6,76% de las gestantes que no padecieron la infección por COVID-19 (equivalente a 28 394 participantes) presentaron esta complicación en la gestación. Los resultados obtenidos en este estudio muestran diferencias significativas y hallan una asociación entre la infección por el virus y el parto pretérmino, por lo que se asume que la mayor incidencia de esta complicación obstétrica entre las embarazadas que han pasado la infección tiene relación con este hecho. <i>p valor: <0,001</i> <i>RR (IC 95%):1,63 (1,52-1,76)</i></p>	<p>Análisis univariable</p>	<p>- Respecto a finalizar el embarazo mediante cesárea, un 34,5% de las gestantes positivas para COVID-19 (equivalente a 1965 mujeres) desarrollaron este desenlace. Mientras que un 32,4% de las que estuvieron libres de enfermedad (equivalente a 138.918 gestantes) presentaron esta vía de parto. Los resultados obtenidos muestran una diferencia estadísticamente significativa, así como una relación entre presentar la infección por COVID-19 y un mayor riesgo de terminar la gestación por cesárea. <i>p valor: 0,001</i> <i>RR (IC 95%): 1,06 (1,03-1,10)</i></p> <p>- En cuanto a la mortalidad materna en las gestantes con infección por COVID-19 hubo un número muy pequeño de participantes que tuvieron este fatal desenlace (menos de 6 mujeres).</p> <p>- Los datos sobre la sintomatología que presentaron las mujeres infectadas estaban disponibles de 4972 gestantes. De estas, un 17,1% (equivalente a 850 embarazadas) fueron asintomáticas cuando se realizó la prueba.</p>
<p>(32)</p>		<p>El 23.2% de las embarazadas positivas para COVID-19 que se incluyeron en este estudio (equivalente a 132 participantes) presentaron un parto pretérmino durante su embarazo. Mientras que el 13,4% de las gestantes que no padecieron la infección por COVID-19 (equivalente a 200 participantes) presentaron esta complicación en la gestación. Los resultados obtenidos en este estudio muestran diferencias significativas en el hecho de presentar este desenlace entre las gestantes que pasaron la infección y las que estuvieron sanas. <i>p valor: < 0.001</i></p>	<p>Análisis multivariable ajustado por edad materna, tabaco, edad gestacional y de antecedentes complicaciones obstétricas.</p>	<p>- En relación con la cesárea como vía de parto, un 52,8% de las gestantes que presentaron la infección durante la gestación (equivalente a 300 participantes) tuvieron una cesárea para finalizar el embarazo. Por otro lado, a un 38,5% de las que no se infectaron (equivalente a 576 mujeres) se les realizó este procedimiento. Ante los resultados obtenidos, se evidencia la existencia de diferencias estadísticamente significativas y una asociación positiva entre la infección por COVID-19 con un riesgo aumentado de terminar el embarazo mediante una cesárea. <i>p valor: <0.01</i> <i>aRR (IC 95%): 2,4 (1,2-4,7)</i></p>

<p>(33)</p>	<p>El 1% de las embarazadas positivo para COVID-19 que fueron incluidas en este estudio (equivalente a 1 participante) desarrollaron preeclampsia durante su embarazo. Mientras que el 1% de las gestantes que no presentaron la infección por COVID-19 (equivalente a 83 participantes) presentaron esta complicación en la gestación. Los resultados obtenidos en este estudio no muestran diferencias significativas en el desarrollo de preeclampsia entre las embarazadas que fueron infectadas por el SARS-COV-2 y las que se mantuvieron sanas. <i>p valor: 0,539</i></p>	<p>El 14% de las embarazadas positivas para COVID-19 que se incluyeron en este estudio (equivalente a 9 participantes) presentaron un parto pretérmino. Mientras que el 5% de las gestantes que fueron negativas para COVID-19 (equivalente a 579 participantes) presentaron esta complicación en la gestación. Los resultados obtenidos en este estudio muestran diferencias significativas entre los hallazgos al comparar este desenlace entre las gestantes que han padecido el COVID-19 y las que no, y hallan una relación entre la exposición al virus y desarrollar esta complicación. <i>P valor: 0,01</i> <i>aOR (IC 95%): 3,34 (1,60-7)</i></p>	<p>- Análisis multivariable para el parto pretérmino, ajustado por edad materna, trabajo, educación, embarazos previos, embarazos previos con parto de más de 24 SG, HTA gestacional, diabetes gestacional, preeclampsia, rotura prematura de membranas. - Análisis univariable para la preeclampsia.</p>	<p>- Respecto a finalizar el embarazo mediante cesárea, un 80% de las gestantes positivas para COVID-19 (equivalente a 52 mujeres) desarrollaron este desenlace. Mientras que un 55% de las que estuvieron libres de enfermedad (equivalente a 6020 gestantes) presentaron esta vía de parto. Los resultados obtenidos muestran una diferencia estadísticamente significativa en el desarrollo de esta complicación según las gestantes hubiesen presentado o no la infección por SARS-COV-2. <i>p valor: < 0,001</i> - En relación con la mortalidad materna, ninguna de las gestantes que presentaron la infección por COVID-19 durante la gestación presentaron este fatal desenlace.</p>
<p>(34)</p>	<p>El 2% de las embarazadas positivo para COVID-19 que fueron incluidas en este estudio (equivalente a 2 participante) desarrollaron preeclampsia durante su gestación. Por otro lado, el 2% de las embarazadas que no presentaron la infección por COVID-19 (equivalente a 19 participantes) presentaron esta complicación. Los hallazgos obtenidos en este estudio no muestran cambios estadísticamente significativos en el desarrollo de esta complicación según la exposición al virus. <i>p valor: 0,975</i></p>	<p>El 15% de las embarazadas positivas para COVID-19 que se incluyeron en este estudio (equivalente a 15 participantes) presentaron un parto pretérmino. Mientras que el 8% de las gestantes que fueron negativas para COVID-19 (equivalente a 75 participantes) presentaron esta complicación en la gestación. Los hallazgos obtenidos en este estudio muestran diferencias significativas y a su vez hallan una relación entre la exposición y el desenlace, por lo que presentar la infección por COVID-19 durante el embarazo ha evidenciado un incremento del riesgo de tener un parto pretérmino, y no padecería con un menor riesgo. <i>p valor: <0.001</i> <i>aOR (IC 95%): 1,61 (1,19-2,04)</i></p>	<p>- Análisis multivariable para el parto pretérmino ajustado por variables de confusión no especificadas en el artículo. - Análisis univariable para la preeclampsia.</p>	

<p>(35)</p>	<p>El 3,1% de las embarazadas positivo para COVID-19 que se incluyeron en este estudio (equivalente a 8 participante) desarrollaron preeclampsia durante su gestación. Por otro lado, el 5,5% de las embarazadas que no presentaron la infección por COVID-19 (equivalente a 19 participantes) presentaron esta complicación. Los resultados obtenidos en este estudio no muestran diferencias estadísticamente significativas entre desarrollar preeclampsia según la presencia de la infección por COVID-19 durante los meses de gestación. <i>p valor: 0,166</i></p>	<p>El 21,65% de las embarazadas positivas para COVID-19 que se incluyeron en este estudio (equivalente a 55 participantes) presentaron un parto pretérmino. Por otra parte, el 13% de las gestantes que se incluyeron en el estudio y fueron negativas para COVID-19 (equivalente a 45 participantes) presentaron esta complicación en la gestación. De tal forma, los resultados obtenidos en este estudio muestran diferencias significativas en el surgimiento de un parto pretérmino según las gestantes hayan padecido la enfermedad o no durante el embarazo. <i>p valor: 0,043</i></p>	<p>Análisis univariable</p>	<p>- En relación con la cesárea como vía de parto, un 71% de las gestantes que presentaron la infección durante la gestación (equivalente a 181 participantes) tuvieron una cesárea para finalizar el embarazo. Por otro lado, a un 65,8% de las que no se infectaron (equivalente a 227 mujeres) se les realizó este procedimiento. Los resultados obtenidos en este estudio muestran diferencias estadísticamente significativas en la finalización del embarazo por cesárea según las gestantes hubiesen presentado o no la infección por SARS-COV-2. <i>p valor: <0,001</i></p>
<p>(36)</p>	<p>El 3,6% de las embarazadas positivo para COVID-19 que se incluyeron en este estudio (equivalente a 106 participantes) desarrollaron preeclampsia durante su gestación. Por otro lado, el 2% de las embarazadas que no presentaron la infección por COVID-19 (equivalente a 10.287 participantes) presentaron esta complicación. Los resultados obtenidos en este estudio muestran diferencias estadísticamente significativas en la adquisición de esta complicación según la presencia de infección por COVID-19 durante los meses de embarazo. <i>p valor: <0,01</i></p>	<p>El 9,8% de las embarazadas positivo para COVID-19 que se incluyeron en este estudio (equivalente a 288 participante) presentaron un parto pretérmino durante su gestación. Mientras que el 5,4% de las embarazadas que no presentaron la infección por COVID-19 (equivalente a 27.527 participantes) presentaron esta complicación. Los resultados obtenidos en este estudio muestran diferencias significativas y una asociación entre padecer la infección por COVID-19 durante la gestación y un riesgo aumentado de tener un parto pretérmino. <i>p valor: <0,01</i> <i>aOR (IC 95%): 1,77 (1,55–2,01)</i></p>	<p>- Análisis multivariable para el parto pretérmino, ajustado por sexo del neonato, edad materna, embarazos completados en los últimos 10 años, infecciones, hematoma retroplacentario, DM, HTA, IMC > 35kg/m2 y malformaciones congénitas neonatales. - Análisis univariable para la preeclampsia.</p>	<p>- Respecto a finalizar el embarazo mediante cesárea, un 26,8% de las gestantes positivas para COVID-19 (equivalente a 783 mujeres) desarrollaron este desenlace. Mientras que un 19,7% de las que estuvieron libres de enfermedad (equivalente a 99.798 gestantes) presentaron esta vía de parto. Los resultados obtenidos muestran una diferencia estadísticamente significativa entre las gestantes sanas y las que enfermaron por la COVID-19. <i>p valor: <0,01</i> -En cuanto al análisis de la mortalidad materna, una de las gestantes positivas para COVID-19 falleció (equivalente a un 0,03%). Mientras que de las mujeres que no presentaron la infección, 24 de ellas fallecieron (un 0,005%). Con los resultados obtenidos, no se evidencian diferencias significativas entre las gestantes que se infectaron por este virus durante la gestación y las sanas. <i>p valor: 0,13</i></p>

<p>(37)</p>	<p>El 3,6% de las embarazadas positivo para COVID-19 que fueron incluidas en este estudio (equivalente a 106 participantes) desarrollaron preeclampsia durante su gestación. Por otro lado, el 2% de las embarazadas que no presentaron la infección por COVID-19 (equivalente a 10.287 participantes) presentaron esta complicación. Los hallazgos obtenidos en este estudio muestran una relación positiva entre presentar la enfermedad por COVID-19 durante la gestación con un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia, por lo que existe un riesgo aumentado respecto a las gestantes que no pasan la infección. <i>RR (IC 95%): 1,76 (1,27-2,43)</i></p>	<p>El 22,5% de las embarazadas positivas para COVID-19 que se incluyeron en este estudio (equivalente a 159 participantes) presentaron un parto pretérmino. Mientras que el 13,6% de las gestantes que fueron negativas para COVID-19 (equivalente a 194 participantes) presentaron esta complicación en la gestación. Los hallazgos obtenidos en este estudio muestran una posible relación entre presentar la infección por COVID-19 durante el embarazo con un mayor riesgo de tener un parto pretérmino. <i>RR (IC 95%): 1,59 (1,30-1,94)</i></p>	<p>Análisis multivariable ajustado por país, mes de inclusión en el estudio, edad materna, comorbilidades maternas (incluyendo DM, enfermedad cardíaca, enfermedad endocrinas, HTA, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad renal, malaria o tuberculosis). Concretamente para el parto pretérmino también se ajustó por el antecedente de parto pretérmino.</p>	<p>- Respecto a finalizar el embarazo mediante cesárea, un 49% de las gestantes positivas para COVID-19 (equivalente a 346 mujeres) desarrollaron este desenlace. Mientras que un 38,4% de las que estuvieron libres de enfermedad (equivalente a 547 gestantes) presentaron esta vía de parto. Los resultados obtenidos en este estudio evidencian una relación entre padecer la infección por COVID-19 y presentar un mayor riesgo de finalizar la gestación por cesárea. <i>RR (IC 95%): 1,28 (1,16 – 1,40)</i></p> <p>- En cuanto al análisis de la mortalidad materna, once gestantes positivas para COVID-19 fallecieron (equivalente a un 1,6%). Mientras que de las mujeres que no presentaron la infección, únicamente 1 de ellas falleció (representando un 0,1%). Con los resultados obtenidos, se evidencian, la existencia de una relación entre infectarse por este virus durante la gestación y un incremento de la mortalidad materna, concretamente 22 veces el riesgo de muerte materna. <i>RR (IC 95%): 22,26 (2,88-172,11)</i></p> <p>- Un 40.8% de las gestantes que presentaron la infección por COVID-19 durante el embarazo, suponiendo 288 madres, resultaron ser asintomáticas.</p>
<p>(38)</p>	<p>El 19,8% de las embarazadas positivo para COVID-19 que se incluyeron en este estudio (equivalente a 11 participantes) desarrollaron preeclampsia durante el embarazo. Por otro lado, el 7,4% de las embarazadas que no presentaron la infección por COVID-19 (equivalente a 7 participantes) presentaron esta complicación. Los resultados obtenidos en este estudio muestran diferencias estadísticamente significativas y hallan una asociación positiva entre presentar la infección el embarazo con tener un riesgo aumentado de desarrollar preeclampsia. <i>p valor: 0,037</i> <i>RR (IC 95%): 2,68 (1,10–6,52)</i></p>	<p>El 34,5% de las embarazadas positivo para COVID-19 que se incluyeron en este estudio (equivalente a 19 participantes) presentaron un parto pretérmino durante su gestación. Mientras que el 12,8% de las embarazadas que no presentaron la infección por COVID-19 (equivalente a 12 participantes) presentaron esta complicación. Los resultados obtenidos en este estudio muestran diferencias significativas entre el desarrollo de este desenlace según la exposición al virus, así como una relación positiva entre padecer la infección por COVID-19 durante la gestación y un riesgo incrementado de tener un parto pretérmino. <i>p valor: 0,003</i> <i>RR (IC 95%): 2,70 (1,42–5,14)</i></p>	<p>Análisis univariable</p>	<p>- En relación con finalizar el embarazo mediante cesárea, un 67,3% de las gestantes positivas para COVID-19 (equivalente a 37 mujeres) desarrollaron este desenlace. Mientras que un 47,9% de las que estuvieron libres de enfermedad (equivalente a 45 gestantes) presentaron esta vía de parto. Los resultados obtenidos en este estudio muestran diferencias estadísticamente significativas. Además, aparece una relación positiva entre presentar la infección por COVID-19 y un riesgo incrementado de finalizar la gestación por cesárea. <i>p valor: 0,027</i> <i>RR: 2,23</i></p> <p>- Respecto a la mortalidad materna, ninguna de las gestantes del grupo que presentaron COVID-19 durante su embarazo sufrió este desenlace.</p>

(39)		<p>El 11,5% de las embarazadas positivas para COVID-19 que se incluyeron en este estudio (equivalente a 1513 participantes) presentaron un parto pretérmino. Mientras que el 10,3% de las gestantes que fueron negativas para COVID-19 (equivalente a 23.226 participantes) presentaron esta complicación en la gestación. Los hallazgos obtenidos en este estudio muestran una asociación entre haber sufrido la infección por COVID-19 durante la gestación con un mayor riesgo de tener un parto pretérmino. <i>aRR (IC 95%) :1,31 (1,24–1,37)</i></p>	<p>Análisis multivariable ajustado por edad materna, estado civil, embarazos previos, sexo del neonato, tabaquismo, antecedentes obstétricos, IMC, DM pregestacional.</p>	<p>- Con relación a finalizar el embarazo por cesárea, un 38% de las gestantes que presentaron la infección por COVID-19 (equivalente a 4943 mujeres) desarrollaron este desenlace. Mientras que un 36% de las que fueron negativas para este virus (equivalente a 480.082 gestantes) presentaron esta vía de parto. Los resultados obtenidos en este estudio muestran la existencia de una asociación entre presentar la infección por COVID-19 durante el embarazo y un mayor riesgo de finalizar la gestación por cesárea. <i>RR (IC 95%): 1,04 (1,02–1,07)</i> - En el grupo de gestantes que padecieron la enfermedad por COVID-19 fallecieron 14 mujeres.</p>
(40)	<p>El 3,9% de las embarazadas positivo para COVID-19 que se incluyeron en este estudio (equivalente a 139 participantes) desarrollaron preeclampsia durante el embarazo. Mientras que el 2,5% de las embarazadas que no presentaron la infección por COVID-19 (equivalente a 8591 participantes) presentaron esta complicación. Los resultados obtenidos en este estudio muestran diferencias significativas, así como se evidencia una asociación entre padecer la infección por COVID-19 durante el embarazo y presentar preeclampsia. <i>p valor: <0,001</i> <i>aRR (IC 95%): 1,55 (1,29-1,85)</i></p>	<p>El 12,1% de las embarazadas positivo para COVID-19 que se fueron incluidas en este estudio (equivalente a 369 participantes) presentaron un parto pretérmino durante su gestación. Mientras que el 5,8% de las embarazadas que no presentaron la infección por COVID-19 (equivalente a 18.572 participantes) manifestaron esta complicación. Los resultados obtenidos en este estudio muestran diferencias significativas en cuanto al desarrollo de esta complicación según la exposición al virus, y se evidencia que padecer la infección por COVID-19 durante la gestación se relaciona con un mayor riesgo de tener un parto pretérmino. <i>p valor: <0,001</i> <i>aRR (IC 95%): 2,17 (1,96 – 2,42)</i></p>	<p>Análisis multivariable ajustado por edad materna, etnia, nivel socioeconómico, embarazos previos de más de 24 SG, cesáreas previas, DM e HTA.</p>	

(41)		<p>El 4% de las embarazadas positivo para COVID-19 que se fueron incluidas en este estudio (equivalente a 93 participantes) tuvieron un parto pretérmino durante su gestación. Mientras que el 3,4% de las embarazadas que no presentaron la infección por COVID-19 (equivalente a 75 participantes) presentaron esta complicación. Los resultados obtenidos en este estudio no muestran una posible relación entre padecer la infección por COVID-19 durante la gestación con tener un mayor riesgo de parto pretérmino.</p> <p><i>p valor: 0,154</i> <i>aOR (IC 95%): 1,28 (0,93–1,76)</i></p>	<p>Análisis multivariable asociado por edad materna, nivel socioeconómico, enfermedad cardiovascular, cáncer, HTA, DM, aborto previo, nuliparidad.</p>	
(42)	<p>El 4,8% de las embarazadas positivo para COVID-19 que se incluyeron en este estudio (equivalente a 42 participantes) desarrollaron preeclampsia durante su gestación. Por otro lado, el 2,2% de las embarazadas que no presentaron la infección por COVID-19 (equivalente a 5.451 participantes) presentaron esta complicación. Los resultados obtenidos en este estudio muestran diferencias estadísticamente significativas. También relacionan la infección por COVID-19 durante los meses de embarazo con tener un riesgo aumentado de desarrollar preeclampsia.</p> <p><i>p valor: <0,001</i> <i>aOR (IC 95%): 2 (1,46–2,75)</i></p>	<p>El 16,7% de las embarazadas positivo para COVID-19 que se fueron incluidas en este estudio (equivalente a 146 participantes) tuvieron un parto pretérmino durante su gestación. Mientras que el 7,1% de las embarazadas que no presentaron la infección por COVID-19 (equivalente a 17.215 participantes) presentaron esta complicación. Los resultados obtenidos en este estudio muestran diferencias significativas entre las embarazadas según la exposición, y un incremento del riesgo de presentar este desenlace en relación con padecer la infección por COVID-19 durante la gestación.</p> <p><i>p valor: <0,001</i> <i>aOR (IC 95%): 82,9 (60,5–113,5)</i></p>	<p>Análisis multivariable ajustado por edad materna, IMC, tabaquismo, embarazos previos de más de 24 SG, multiparidad, DM preexistente, HTA preexistente y embarazo a partir de técnicas reproductivas asistidas.</p>	<p>- Respecto a finalizar el embarazo mediante cesárea, un 32,8% de las gestantes positivas para COVID-19 (equivalente a 288 mujeres) desarrollaron este desenlace. Mientras que un 20,2% de las que estuvieron libres de enfermedad (equivalente a 49.297 gestantes) presentaron esta vía de parto. Los resultados obtenidos en este estudio muestran una diferencia estadísticamente significativa. A su vez, se evidencia una relación entre padecer la infección por COVID-19 durante el embarazo y presentar un riesgo incrementado de finalizar la gestación por cesárea.</p> <p><i>p valor: <0,001</i> <i>aOR (IC 95%): 1,8 (1,56–2,09)</i></p> <p>- En cuanto al análisis de la mortalidad materna, dos gestantes positivas para COVID-19 fallecieron (equivalente a un 0,23%). Mientras que de las mujeres que no presentaron la infección, once de ellas presentaron este desenlace (representando un 0,005%). Con los resultados obtenidos, se evidencian diferencias significativas, y una relación positiva entre infectarse por este virus durante la gestación y presentar un riesgo incrementado de la mortalidad materna.</p> <p><i>p valor: <0,001</i> <i>OR (IC 95%): 1,8 (1,56–2,09)</i></p>

(43)	<p>El 1,4% de las embarazadas positivo para COVID-19 que se incluyeron en este estudio (equivalente a 6 participantes) desarrollaron preeclampsia durante su gestación. Por otro lado, el 2% de las embarazadas que no presentaron la infección por COVID-19 (equivalente a 1.642 participantes) presentaron esta complicación. Los resultados obtenidos en este estudio no muestran una asociación entre padecer la infección por COVID-19 durante el embarazo con un riesgo aumentado de desarrollar preeclampsia. <i>OR (IC 95%): 0,71 (0,32–1,60)</i></p>	<p>El 5,7% de las embarazadas positivo para COVID-19 que se fueron incluidas en este estudio (equivalente a 12 participantes) tuvieron un parto pretérmino durante su gestación. Mientras que el 5,4% de las embarazadas que no presentaron la infección por COVID-19 (equivalente a 2.539 participantes) presentaron esta complicación. Los resultados obtenidos en este estudio no demuestran la existencia de una asociación entre presentar la infección por COVID-19 durante los meses de embarazo y un mayor riesgo de tener un parto pretérmino. <i>OR (IC 95%): 1,06 (0,59–1,91)</i> <i>HR (IC 95%): 0,94 (0,47–1,88)</i></p>	<p>Análisis univariable</p>	<p>- En relación con finalizar el embarazo por cesárea, un 19,1% de las gestantes que desarrollaron la enfermedad por COVID-19 (equivalente a 40 mujeres) presentaron este desenlace. Mientras que un 20,1% de las que estuvieron libres de enfermedad (equivalente a 9442 gestantes) dieron a luz mediante esta vía de parto. Los resultados obtenidos en este estudio no muestran una relación entre padecer la infección por COVID-19 durante el embarazo y presentar un riesgo incrementado de finalizar la gestación por cesárea. <i>OR (IC 95%): 1,04 (0,78–1,39)</i> - Respecto a la mortalidad materna, ninguna de las gestantes del grupo que presentaron COVID-19 durante su embarazo sufrió este desenlace.</p>
------	--	---	-----------------------------	--

Tabla 7. Resumen de los resultados de las complicaciones a estudio y los objetivos secundarios. **COVID-19:** enfermedad por coronavirus de 2019. **SARS-COV-2:** coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2. **DM:** diabetes mellitus. **HTA:** hipertensión arterial. **IMC:** índice de masa corporal. **SG:** semanas de gestación. **RR:** riesgo relativo. **OR:** odds ratio. **HR:** hazard ratio. **aRR:** riesgo relativo ajustado. **aOR:** odds ratio ajustado. **aHR:** hazard ratio ajustado **IC:** intervalo de confianza.

4.3 SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS

A partir de los datos extraídos de los artículos procedemos a realizar un análisis cualitativo de los resultados. Las fechas de publicación de los artículos incluidos en la revisión sistemática comprenden únicamente un período de tres años: 2020 (25,30,33), 2021 (26–29,34,35,37,38,40–43) y 2022 (31,32,36,39). Estos tres años coinciden con la fecha en las que se inició la pandemia hasta el momento de realizar la búsqueda para este trabajo. Estos estudios fueron llevados a cabo en diferentes países: EE. UU. (25,26,28,39), India (27,29), Canadá (31), Chile (30), China (33), Rumania (34), Irán (35,38), Francia (36,42), Inglaterra (40), Israel (41) y Dinamarca (43). A su vez, tenemos dos artículos que son un estudio multinacional donde participaron 18 países (32,37).

Todos los artículos incluidos presentan como tipo de diseño el estudio de cohorte. Sin embargo, dentro de este tipo podemos encontrar dos subtipos: cohorte retrospectiva y cohorte prospectiva. La mayoría de nuestros artículos se tratan de una cohorte retrospectiva, concretamente trece de ellos (25–28,30,31,33,35,36,39–42). Mientras que los seis restantes son una cohorte prospectiva (29,32,34,37,38,43). El período de seguimiento de estos seis últimos estudios varió entre 3 y 12 meses.

En cuanto al método diagnóstico empleado para confirmar la infección por SARS-COV-2, encontramos que todos los estudios se basaron en distintas pruebas de PCR, obteniendo una muestra a partir de un hisopo de la nasofaringe o la orofaringe. Además de la PCR, algunos artículos aceptaron otros métodos diagnósticos de SARS-COV-2, como son los test de antígenos (29,39), la serología (28,37), la historia clínica (28), los hallazgos pulmonares radiológicos (32,35,37,38), la presencia de una clínica característica de la infección por COVID-19 (32,37,38), y las alteraciones analíticas como una proteína-C-reactiva elevada o linfopenia (38). Existe un artículo que de forma excepcional no especificó la prueba diagnóstica de la infección por COVID-19 durante el embarazo, únicamente documentando que se reconoció esta condición a través del la 10^a revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10) (26).

En la mayoría de los estudios se incluyó a las participantes en el grupo de gestantes que habían padecido la infección tras un diagnóstico de COVID-19 realizado en cualquier momento del embarazo basado en la presencia de síntomas o criterios de riesgo como un contacto estrecho (26,28,31,32,35,37–39,41–43). Sin embargo, en otros estudios se clasificaban las mujeres según el resultado de un cribado establecido al ser hospitalizadas para dar a luz (27,30,40). A parte de estos dos tipos de estudio, existen otros que combinaron ambas premisas, por lo que se aceptaban embarazadas que hubiesen presentado un diagnóstico de COVID-19 en cualquier momento de la gestación y que además establecían un screening a todas las mujeres que ingresaban para finalizar el embarazo (25,29,33,34,36). De estos artículos, contamos con dos de ellos en los que el cribado se implantó a mitad del estudio, previamente únicamente se realizaban las pruebas diagnósticas a las gestantes que presentaban síntomas o eran contacto de riesgo (25,36).

En cuanto a las características de la población de estos estudios, han participado un total de 2.446.708 embarazadas. En concreto 40.930 gestantes presentaron la infección por SARS-COV-2, clasificándose como positivas (COVID +), y 2.405.778 embarazadas estuvieron libres de enfermedad durante el embarazo y/o momento del parto, y por tanto se clasificaron como negativas (COVID -). Respecto a la totalidad de las participantes incluidas, un 1,67% fueron gestantes que habían presentado la infección por COVID-19 en algún momento del embarazo. Mientras que un 98,32% eran embarazadas que no presentaron la infección. El rango de edad y la edad media de las gestantes en los estudios que incluyeron esta información, se encuentra detallada en la **tabla 6**. Como resumen, podemos objetivar que la edad media oscila entre los 28 y los 30 años.

En los 19 artículos incluidos en la revisión sistemática se estudió la posible relación entre la infección materna por COVID-19 durante la gestación y el riesgo aumentado de tener un parto pretérmino. En cuanto a los hallazgos obtenidos en los estudios de cohorte retrospectivos (equivalente a 13 de 19 artículos), encontramos que en 10 estudios existieron diferencias significativas en sufrir este desenlace según la exposición al COVID-19 en la gestación (26–28,31,33,35,36,39,40,42). De igual forma, se defiende la existencia de una asociación entre las gestantes que se exponen al virus y la presencia de un mayor riesgo de desarrollar este desenlace. Sin

embargo, en los 3 artículos restantes no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a presentar esta complicación entre las gestantes infectadas y las que se mantuvieron libres de enfermedad durante todo el embarazo, ni una relación entre presentar la infección por COVID-19 durante el embarazo con un riesgo incrementado de padecer un parto pretérmino (25,30,41). En estos 13 estudios retrospectivos encontramos un porcentaje de parto pretérmino variable entre un 4% y un 28,3% para las embarazadas que presentaron la enfermedad, y entre un 3,4% y un 14,6% en las gestantes que fueron negativas para COVID-19.

Por otro lado, en los estudios de cohorte prospectivos (equivalente a 6 de 19 artículos) encontramos 4 estudios que son estadísticamente significativos y hallan una relación entre padecer la enfermedad de la COVID-19 y un mayor riesgo de presentar un parto pretérmino (32,34,37,38). Mientras que los otros dos artículos no muestran cambios entre las gestantes según la variable exposición y el desenlace al no obtener unos resultados significativos (29,43). En estos 6 estudios de cohorte prospectivos existe una gran variabilidad de tasa de parto pretérmino, variando entre un 5,7% y un 34,5% para las gestantes que padecen la enfermedad y de un 5,4% a un 22,9% para las embarazadas que no se infectaron. Cabe añadir que al estudio realizado por Abedzadeh-Kalahroudi et al. (38) se le atribuye la mayor tasa de parto pretérmino, concretamente de un 34,5%, diferenciándose del tercer estudio con mayor porcentaje en más de un 10%.

En relación a la preeclampsia, a pesar de que todos los estudios analicen diferentes complicaciones obstétricas surgidas a raíz de pasar la infección, encontramos que 6 artículos no estudian el efecto sobre su desarrollo. De estos 6 artículos, tenemos cuatro de ellos que incluyen el análisis de enfermedades hipertensivas del embarazo, pero no específicamente de la preeclampsia (27,29,30,32). Por tanto, podemos objetivar que se ha analizado en un menor número de estudios en comparación con el parto pretérmino, concretamente en 13 artículos (25,26,28,31,33–38,40,42,43). En los estudios de cohorte retrospectivos que analizan la preeclampsia (equivalente a 9 de 13 artículos) hallamos que en 4 de ellos los autores encontraron cambios significativos en la tasa de preeclampsia según la exposición al virus de las gestantes (26,36,40,42), y dos de ellos también relacionaron la infección por COVID-19 durante el embarazo con desarrollar esta complicación (40,42). Por el contrario, en los otros

5 artículos no se estableció ninguna diferencia estadísticamente significativa ni ninguna relación entre haber padecido esta enfermedad durante la gestación y un riesgo incrementado de presentar esta complicación(25,28,31,33,35). Entre los estudios retrospectivos hallamos una variabilidad de casos de preeclampsia de entre un 1% y un 11% en embarazadas positivas para COVID-19 y de un 1% a un 12% en gestantes libres de enfermedad durante el período a estudio.

Por otra parte, en los estudios de cohorte prospectivos (equivalente a 4 de 13 artículos) encontramos que en la mitad de ellos hallaron una asociación positiva en presentar un incremento del riesgo de preeclampsia en las embarazadas que han sido infectadas por el virus en cuestión (37,38). En el estudio de Abedzadeh-Kalahroudi et al. (38) aparecen las mayores tasas de preeclampsia en mujeres infectadas por COVID-19 durante el embarazo, concretamente de un 19,8%, alejándose de las cifras del resto de estudios en casi un 9%. Por otro lado, en los otros dos estudios prospectivos no se mostraron diferencias estadísticamente significativas ni se relacionó la infección por COVID-19 con un mayor riesgo de desarrollar esta complicación (34,43). La variabilidad del porcentaje de casos en este tipo de estudio varía entre un 1,4% y un 19,8% en gestantes infectadas por SARS-COV-2 y entre un 2% y un 7,4% en embarazadas que no sufrieron la enfermedad.

En relación con la realización de una cesárea como vía para terminar el embarazo, 16 artículos estudiaron este procedimiento (25–33,35–39,42,43). La mayoría de estos artículos, concretamente 13 de ellos, encontraron diferencias estadísticamente significativas, así como una relación entre presentar la infección por COVID-19 durante la gestación y un aumento en la realización de cesáreas para finalizar el embarazo (26–28,31–33,35–39,42,43). Existen otros dos artículos en los que no se evidenciaron cambios estadísticamente significativos entre este desenlace en las gestantes según la exposición al virus (25,31). Cabe destacar, que en el estudio de Adhikari et al. (25), sí se encuentran diferencias significativas. Sin embargo, según el análisis realizado se determinó que la infección por COVID-19 confiere protección frente a tener que finalizar el embarazo mediante una cesárea. La tasa de cesárea extraída al agrupar los porcentajes de los artículos difiere de un 16,8% a un 80%. Sin embargo, de los 16 artículos que estudian este desenlace, solamente seis refieren tasas de cesárea mayores al 50%.

Además, se analizaron los datos de mortalidad materna en doce estudios (25–27,29,31,33,36–39,42,43). Únicamente cinco de los artículos incluidos en la presente revisión sistemática realizan un análisis estadístico sobre este desenlace. En tres de ellos se demuestra una asociación de este fatal desenlace con las gestantes que han padecido la enfermedad durante el embarazo (26,37,42), mientras que los otros dos artículos no encuentran diferencias significativas. El resto de los estudios que recogen los datos de mortalidad materna únicamente plasman las cifras de fallecidas, no siendo estas elevadas. La mayor cifra de mortandad en nuestros artículos es de 14 mujeres en el estudio de Doyle et al. (39), perteneciendo a un grupo de infectadas por COVID-19 compuesto por 12.976 mujeres, lo que corresponde a un 0,1% de mortandad. Por tanto, como podemos observar, esta enfermedad no es muy letal. En cinco de los artículos, ninguna de las madres por presentar la infección por COVID-19 falleció por esta causa (25,27,33,38,43).

Del total de los artículos incluidos en la presente revisión sistemática, solamente seis estudios registraron de forma general los síntomas que presentaron las mujeres al contagiarse por SARS-COV-2 (25,27,29–31,37). Debemos diferenciar entre los estudios que presentan un cribado establecido para todas las gestantes en el momento de hospitalización para dar a luz, de los estudios que únicamente realizan las pruebas diagnósticas del virus ante la presencia de síntomas sospechosos o un contacto estrecho. Las tasas más altas de mujeres asintomáticas coinciden con los estudios donde se realizó un cribado de COVID-19 en el momento de ingreso para dar a luz. Estas tasas son de un 50,85% en el estudio realizado por Vielma O. et al. (30), un 86,1% en el realizado por Gupta et al. (27), en un 95,8% en el llevado a cabo por Venkatachala et al., (29) y en un 42% en el dirigido por Adhikari et al. (25). Por tanto, en la mayoría de los estudios las gestantes se encuentran asintomáticas en el momento del diagnóstico, siendo la media de un 68,7% (27,29,30). Por el contrario, en los otros dos estudios donde únicamente se realizan las pruebas de diagnóstico por síntomas sospechosos de COVID-19 o por un contacto de riesgo encontramos tasas más bajas de mujeres asintomáticas (31,37).

Cabe destacar que, de los 19 artículos incluidos en este estudio, únicamente cuatro de ellos, tres estudios prospectivos y uno retrospectivo, documentan un emparejamiento entre las gestantes positivas para COVID-19 y el grupo control

conformado por gestantes que no presentaron la enfermedad. De estos cuatro estudios, los tres que tienen un diseño prospectivo coincidieron en que por cada gestante con la infección se incluyó a dos futuras madres libres de enfermedad, con un embarazo de unas semanas de gestación similar (32,37,38). Mientras que el único estudio de cohorte retrospectivo que tuvo en consideración este aspecto emparejó a las que padecieron la enfermedad y a las que no en una relación 1:1 (41) .

Para finalizar, siete de nuestros artículos analizaron de forma individual las variables a estudio que incluían en su estudio, no encontrándose ajustados por ninguna variable de confusión (25,27,29,31,35,38,40). Por el contrario, otros 8 artículos sí realizaron un análisis ajustado por variables de confusión para las complicaciones obstétricas a estudio (28,30,32,37,39–42). Sin embargo, existen cuatro artículos, concretamente los realizados por Simon et al., Yang et al., Timircan et al. y Ko et al., que, aunque estudiaron estadísticamente tanto el riesgo de presentar preeclampsia como de parto pretérmino en relación con la infección, únicamente realizaron un análisis multivariable para el parto pretérmino, ejecutando un análisis univariable de la preeclampsia (26,33,34,36). En cuanto a la preeclampsia, nuestra revisión sistemática incluye seis estudios en los que no se observaron diferencias estadísticamente significativas y no tuvieron en cuenta ningún factor de riesgo predisponente que pudiese interferir en los resultados (25,31,33–35,43). Por el contrario, tres de los artículos que sí encontraron diferencias tampoco ajustaron el estudio mediante estas variables de confusión (26,36,38). Cabe destacar que de los artículos que sí tuvieron en cuenta estas variables de confusión, el único que incluyó como variable si el embarazo fue gestado a partir de técnicas de reproducción asistida fue el realizado por Epelboin et al. (42). En relación con el parto pretérmino, tres de cinco de los artículos que no encontraron relación entre la exposición al virus en cuestión y esta complicación, no ajustaron el análisis según los factores que pueden predisponer a este suceso (25,29,43). De forma contraria, cuatro de los 14 estudios que sí encontraron diferencias estadísticamente significativas para esta relación, no tuvieron en cuenta ningún factor de riesgo que pudiese confundir los resultados y sobreestimar la frecuencia de parto pretérmino en mujeres que han padecido la enfermedad del COVID-19 (27,31,35,38). Es relevante comentar que las características maternas que se consideran factores de riesgo para presentar un parto pretérmino (antecedente de dilatación cervical o legrado, haberse sometido a una

cirugía del cuello uterino o poseer una anomalía uterina) no se incluyeron como variables de confusión en ninguno de los artículos de la presente revisión sistemática. Las variables más frecuentes, en conjunto, utilizadas para ajustar el análisis en los 19 estudios, fueron la edad materna, la presencia de comorbilidades y la obesidad. Otras también bastante empleadas fueron el tabaco, la etnia/raza materna, el nivel socioeconómico y los antecedentes obstétricos.

4.4 VALORACIÓN DEL RIESGO DE SEGOS

Los 19 artículos incluidos en esta revisión sistemática son estudios de cohorte. Por tanto, para valorar el riesgo de sesgo se empleó la escala NOS. La evaluación de la calidad metodológica de cada una de las dos complicaciones obstétricas a analizar en los estudios seleccionados se encuentra descrita en el **anexo 1** (para parto pretérmino) y en el **anexo 2** (para preeclampsia).

En esta revisión la exclusión de los estudios observacionales descriptivos genera que directamente se disminuya el riesgo de sesgo. Además, es relevante mencionar que todos los estudios de cohorte retrospectiva presentan mayor riesgo de sesgo al no poder demostrar que el evento a estudio no se encontraba presente al inicio del estudio. En relación con la evaluación del riesgo de sesgo de la preeclampsia, se ha valorado en los 13 artículos que analizan esta complicación. En doce de ellos encontramos un bajo riesgo de sesgo con una puntuación que oscila entre los 6 y 9 puntos (26,28,31,33–38,40,42,43). De estos, la mayoría presentaron una puntuación de 6, siendo la puntuación más baja dentro del bajo riesgo de sesgo (26,31,33–36,38,43) y solamente se extrajo la puntuación máxima de 9 en un artículo (37). Por otra parte, únicamente un artículo presenta un alto riesgo de sesgo con una puntuación de 5, siendo esta la puntuación más alta dentro de la clasificación de riesgo elevado (25).

En cuanto a la valoración del riesgo de sesgo de parto pretérmino, se han evaluado los 19 artículos incluidos en la revisión sistemática. En diecisiete se ha hallado un bajo riesgo de sesgo, variando su puntuación entre 6 y 9. (26–28,30–43). Para esta complicación de la gestación encontramos puntuaciones más dispares, obteniendo la puntuación más baja de 6 en cinco artículos (29,31,35,38,43) y la más alta de 9 en

dos estudios (32,37). Mientras que en los otros dos artículos restantes hemos obtenido un riesgo de sesgo alto, obteniendo en ambos una puntuación de 5, que es la más alta posible dentro del riesgo elevado de sesgo. (25,27). Tanto para el riesgo de sesgo para parto pretérmino como para preeclampsia, en todos los artículos con puntuaciones menores de 7 puntos encontramos que el ítem de comparabilidad no puntúa, por lo que los estudios no utilizaron variables de ajuste. Por último, existen cuatro artículos que buscaron la relación de la infección por COVID-19 en gestantes tanto en parto pretérmino como para el desarrollo de preeclampsia pero que, característicamente, solamente realizaron un análisis multivariable ajustado para el parto pretérmino (26,33,34,36). De esta manera para el riesgo de sesgo de parto pretérmino obtenemos una puntuación de 8, mientras que para el de preeclampsia de 6, encontrándose de igual forma dentro de los artículos caracterizados con un bajo riesgo de sesgo.

A continuación, en la **tabla 8** se muestra la valoración del riesgo de sesgo realizada específicamente para cada estudio y complicación obstétrica, de una forma visual y concisa.

RESUMEN ESCALA NEWCASTLE-OTTAWA (NOS)									
PARTO PRETÉRMINO									
	Selección				Comparabilidad	Outcome/Exposición			Riesgo
	1	2	3	4	1	1	2	3	
Adhikari et al., 2020 (33)	*	*	*	-	-	-	*	*	Alto (5)
Ko et al., 2021 (35)	*	*	*	-	**	*	*	*	Bajo (8)
Gupta et al., 2021 (34)	*	*	*	-	-	-	*	*	Alto (5)
McClymont et al., 2022 (47)	*	*	*	-	-	*	*	*	Bajo (6)
Venkatachala et al., 2021 (36)	*	*	*	*	-	-	*	*	Bajo (6)
Regan et al., 2022 (37)	*	*	*	-	**	*	*	*	Bajo (8)
Vielma O. et al., 2020 (31)	*	*	*	-	**	*	*	*	Bajo (8)

Giuliani et al., 2022 (48)	*	*	*	*	**	*	*	*	Bajo (9)
Yang et al., 2020 (32)	*	*	*	-	**	*	*	*	Bajo (8)
Timircan et al., 2021 (39)	*	*	*	*	**	-	*	*	Bajo (8)
Vizheh et al., 2021 (38)	*	*	*	-	-	*	*	*	Bajo (6)
Simon et al., 2022 (46)	*	*	*	-	**	*	*	*	Bajo (8)
Villar et al., 2021 (40)	*	*	*	*	**	*	*	*	Bajo (9)
Abedzadeh-Kalahroudi et al., 2021 (41)	*	*	*	*	-	-	*	*	Bajo (6)
Doyle et al., 2022 (26)	*	*	*	-	**	*	*	*	Bajo (8)
Guroi-Urganci et al., 2021 (42)	*	*	*	-	**	*	*	*	Bajo (8)
Fallach et al., 2022 (43)	*	*	*	-	**	*	*	*	Bajo (8)
Epelboin et al., 2021 (44)	*	*	*	-	**	*	*	*	Bajo (8)
Aabakke et al., 2021 (45)	*	*	*	*	-	*	-	*	Bajo (6)
PREECLAMPSIA									
	Selección				Comparabilidad	Outcome/Exposición			Riesgo
	1	2	3	4		1	2	3	
Adhikari et al., 2020 (33)	*	*	*	-	-	-	*	*	Alto (5)
Ko et al., 2021 (35)	*	*	*	-	-	*	*	*	Bajo (6)
McClymont et al., 2022 (47)	*	*	*	-	-	*	*	*	Bajo (6)
Regan et al., 2022 (37)	*	*	*	-	**	*	*	*	Bajo (8)
Yang et al., 2020 (32)	*	*	*	-	-	*	*	*	Bajo (6)
Timircan et al., 2021 (39)	*	*	*	*	-	-	*	*	Bajo (6)
Vizheh et al., 2021 (38)	*	*	*	-	-	*	*	*	Bajo (6)

Simon et al., 2022 (46)	*	*	*	-	-	*	*	*	Bajo (6)
Villar et al., 2021 (40)	*	*	*	*	**	*	*	*	Bajo (9)
Abedzadeh-Kalahroudi et al., 2021 (41)	*	*	*	*	-	-	*	*	Bajo (6)
Guroi-Urganci et al., 2021 (42)	*	*	*	-	**	*	*	*	Bajo (8)
Epelboin et al., 2021 (44)	*	*	*	-	**	*	*	*	Bajo (8)
Aabakke et al., 2021 (45)	*	*	*	*	-	*	-	*	Bajo (6)

Tabla 8. Resumen de la evaluación de riesgo de sesgo

5. DISCUSIÓN

El SARS-COV-2 es un microorganismo de reciente aparición, por lo que la magnitud de las consecuencias de la infección continúa siendo novedosa. Los efectos que pudiera causar este virus en las mujeres gestantes se encuentran en continuo estudio, con la consecuente aparición de bibliografía renovada cada poco tiempo. Sin embargo, sigue habiendo incertidumbre por la heterogeneidad de los resultados en los estudios realizados hasta el momento. La presente revisión sistemática se ha centrado en la relación de la infección por COVID-19 durante el embarazo y el posible incremento del riesgo de desarrollar preeclampsia o presentar un parto pretérmino. Para ello se han incluido 19 artículos que evalúan esta asociación. En nuestra revisión encontramos que la enfermedad por COVID-19 está asociada a un aumento de la tasa de parto pretérmino al existir una mayoría de estudios que hallan significación estadística y una relación entre la infección y la presencia de este desenlace. A pesar de estos hallazgos, la evidencia sigue siendo controvertida por la falta de homogeneidad en el diseño de los estudios. Sin embargo, no podemos defender esta asociación con el desarrollo de preeclampsia por los resultados tan heterogéneos encontrados entre los estudios incluidos, en los que más de la mitad no muestran diferencias estadísticamente significativas. En la revisión sistemática de Wei et al. hallan una asociación entre la exposición al virus y el desarrollo de ambas complicaciones (44). A su vez, en esta revisión estudian los eventos obstétricos que ocurren según la presencia de síntomas o no, y por la clasificación de la infección

como leve o severa. Acorde a esto, el autor defiende que la infección sintomática está relacionada con un considerable mayor riesgo de parto pretérmino respecto a las gestantes asintomáticas; y que pasar la enfermedad de forma severa se asocia fuertemente a un incremento del desarrollo de preeclampsia y de presentar un parto pretérmino en comparación con las gestantes que presentaron una infección leve. Por esta razón, cabe la posibilidad de que en varios de nuestros estudios en los que se ha realizado un screening a las gestantes que ingresaban para dar a luz, se haya podido infraestimar la realidad y no obtener cambios significativos al no diferenciar entre las mujeres según la presencia de una infección leve o severa. Para la preeclampsia esta situación podría haber sucedido en los estudios de Yang et al. (33) y Timircan et al. (34). Por otro lado, el riesgo de presentar un parto pretérmino también podría haber sido erróneamente infraestimado por esta razón en los estudios realizados por Vielma O. et al. (30) y Venkatachala et al. (29). En relación con este tema, la revisión de Carvajal et al. realizada en 2023 sobre la evidencia actual de los efectos que puede causar la infección por SARS-COV-2 durante el período de embarazo, también apoya el hecho de que las mujeres infectadas asintomáticas presentan tasas de complicaciones similares a los de las gestantes sanas, mientras que la presencia de síntomas severos incrementa fuertemente el riesgo de padecer complicaciones obstétricas (14).

En cuanto a terminar el embarazo mediante la realización de una cesárea encontramos que en la mayoría de los artículos incluidos en esta revisión se evidencia una relación entre padecer la infección por COVID-19 durante la gestación y finalizar el embarazo de forma quirúrgica, coincidiendo con revisiones sistemáticas previas (45–47). La tasa de cesárea extraída de nuestros artículos en la que una minoría refiere porcentajes mayores al 50%, difiere de la mayoría de las revisiones, donde encuentran porcentajes mayores del 50% en gestantes que se infectan de COVID-19 durante la gestación, incluso llegando a presentar una tasa media de un 85% (46,47). Sin embargo, en la revisión realizada por Toro et al., en la que se obtienen tasas muy altas de cesárea (entre 52.3 y 95.8%), y en la de Papapanou et al. se defiende que las ratios extremadamente elevadas pueden ser explicados por la falta de recomendaciones y de un protocolo establecido para las embarazadas que han padecido la infección por COVID-19 o que la presentan en el momento del parto, sobre todo al inicio de la pandemia (45,46). En otras revisiones, al igual que sucedía

con el desarrollo de preeclampsia y de parto pretérmino, se evidencia que el riesgo de finalizar el embarazo mediante la realización de una cesárea está asociado a una infección sintomática y severa (14,44,48).

La mortalidad materna es otro de los temas más preocupantes en la población general y fue causa de nerviosismo al inicio de la pandemia al comprobar la cifra devastadora de mortalidad que dejaron otros coronavirus que causaron epidemias en el pasado (47). En la mayoría de los estudios que realizan un análisis estadístico de la mortalidad materna en gestantes según la exposición a COVID-19, se demuestra una asociación de este fatal desenlace con las gestantes que han padecido la enfermedad durante el embarazo. Sin embargo, dado el número reducido de artículos que analizan este evento, y que la mayoría de artículos únicamente plasman las cifras de mortalidad, no se debe asumir esta información como referencia. Un hecho que sí se ha comprobado es que las tasas de mortalidad no son elevadas, siendo el mayor porcentaje en un estudio de un 0,1%. La existencia de controversia sobre la posible relación o no, la podemos observar al comparar algunas revisiones. El estudio de Toro et al. no encuentra diferencias de mortalidad entre ambos grupos de gestantes (46). Sin embargo, existen otras revisiones sistemáticas que sí hallan una relación entre la exposición al virus y la mortalidad materna en las gestantes que pasan la infección por COVID-19 en comparación con las que no, aunque coinciden en las reducidas cifras de muerte a pesar de la asociación (47,49). Una revisión sistemática realizada por Smith et al. en 2023 reconoce un riesgo incrementado de siete veces de presentar este desenlace en mujeres que han padecido la infección en comparación con las que no (50). Sin embargo, como sucede en la mayoría de los artículos que recogen datos de mortalidad incluidos en nuestra revisión, solamente en unos pocos estudios que incluyó en su trabajo realizaban el análisis estadístico. Por último, en relación a este tema sería de interés tener en cuenta los factores sociodemográficos en su análisis, pues como expone Toledo Piza et al. en la revisión que realiza sobre la mortalidad materna por COVID-19, las desigualdades sociales y raciales, y, por ende, las dificultades de acceso al servicio sanitario incrementan con creces la mortalidad (51).

En relación con la cuestión de si la mayoría de las infecciones por COVID-19 en las gestantes son asintomáticas en los artículos que incluyen un screening hallamos que en la mayoría de estos, las gestantes se encuentran sin clínica en el momento del

diagnóstico (27,29,30). En el estudio realizado por Adhikari et al. (25), a pesar de incluir un screening en el momento del ingreso, solamente en un 42% de las embarazadas no aparece sintomatología. Este porcentaje tan bajo en comparación con los otros puede explicarse al tener en cuenta que en este estudio el cribado se implantó en la población a partir de una fecha determinada, por lo que el estudio recogió los datos de las mujeres tanto en el período previo a la implantación, como en la etapa posterior, pudiendo haberse infraestimado el porcentaje porque durante un tiempo se realizaron las pruebas diagnósticas a las gestantes solo si presentaban síntomas o habían tenido un contacto de riesgo. Los resultados de la revisión sistemática realizada por Ma et al. (52) concuerdan con los de nuestros estudios al encontrar una tasa mayoritaria de embarazadas carentes de clínica una vez confirmado su positividad para SARS-COV-2. Por el contrario, en los estudios donde analizan la sintomatología pero que solo realizan las pruebas diagnósticas de COVID-19 a las mujeres con clínica sospechosa o contacto de riesgo, se evidencia un porcentaje bastante más bajo de gestantes sin clínica en relación con los estudios en los que existe un cribado establecido (27,30). Concretamente en el estudio realizado por McClymont et al. (31) en Canadá se reconoce que el porcentaje reducido que obtienen de gestantes asintomáticas refleja la falta de un cribado implantado. En la revisión sistemática de Khan et al. (48) se evidencia la existencia de una serie de factores que predisponen a que la infección sea sintomática, como son la obesidad, el asma, otros trastornos respiratorios, la hipertensión arterial, e incluso las gestantes de etnia negra o asiática. A su vez en la revisión realizada por Carvajal et al. (14), se apoya la idea de que, dependiendo del área y período a estudio, la prevalencia de asintomáticas varía en un porcentaje considerable al realizar el cribado para el virus. Por esta razón, en posteriores estudios que analicen la sintomatología de las embarazadas al infectarse por COVID-19 debería recogerse información sociodemográfica y los antecedentes maternos con el fin de conseguir una mayor evidencia.

Por otro lado, ambas complicaciones analizadas en esta revisión sistemática presentan factores de riesgo claramente establecidos que predisponen a su desarrollo. Según la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) (18) y la OMS (19), algunos de los factores de riesgo de parto pretérmino son tener el antecedente de parto prematuro previo, presentar un embarazo múltiple, haber tenido

un aborto en el segundo trimestre de gestación, el antecedente de dilatación cervical o legrado, haberse sometido a una conización, presentar una anomalía congénita uterina, ser fumadora, un índice de masa corporal (IMC) bajo materno, el estrés materno, las infecciones y la presencia de comorbilidades crónicas. Mientras que los factores de riesgo para desarrollar preeclampsia, según la SEGO (21) y el compendio sobre esta enfermedad realizado por Rana et al. en 2019 (22), son la edad materna mayor de 35 años, la obesidad, el embarazo múltiple, tener el antecedente de preeclampsia en un embarazo previo, presentar un embarazo mediante técnicas de reproducción asistida, tener el síndrome antifosfolípido y padecer comorbilidades crónicas. Por todas estas circunstancias que pueden predisponer a que sucedan estas complicaciones, es de vital importancia que los estudios tengan en cuenta estas variables en el análisis estadístico, ya que podrían confundir el resultado de no hacerlo y sobreestimar el efecto del COVID-19 en el desarrollo de estos eventos. Cabe añadir que actualmente debería tenerse en cuenta el estado de vacunación contra el SARS-COV-2 de las gestantes a la hora de analizar los eventos obstétricos. A pesar de esto, únicamente el estudio realizado por McClymont et al. reconoce la inexistencia de complicaciones en las gestantes vacunadas, mientras que el resto de artículos no tienen en cuenta esta variable (31). Una de las posibles causas por las que no se tuvo en cuenta el estado de vacunación, sobre todo en las publicaciones más antiguas, fue que aún no se encontraban autorizadas para la población embarazada (36).

Los resultados obtenidos a partir del ajuste del estudio mediante variables de confusión en el estudio de Jering et al. publicado en 2021, sugieren que teniendo en cuenta estos factores, las tasas de complicaciones obstétricas en relación con la infección por COVID-19 se atenúan, pero que de igual forma el riesgo se mantiene incrementado en la mayoría de eventos (53). Por otro lado, según las revisiones realizadas por Carvajal et al. (14) y Allotey et al. (49), algunas de las características maternas que están asociadas con sufrir una infección grave de este virus son la edad avanzada y la presencia de comorbilidades preexistentes. Si tenemos en cuenta lo comentado anteriormente, estas características se consideran factores de riesgo que predisponen a manifestar alguna de las dos complicaciones a estudio. A su vez, la mayor gravedad de la infección se ha asociado con el desarrollo de estas complicaciones tanto en la revisión de Carvajal et al. como en la revisión sistemática

de Wei et al. (14,44) Por tanto, presentar estas condiciones y una infección severa por el virus durante la gestación, incrementan el riesgo de forma independiente tanto de sufrir preeclampsia como de finalizar la gestación de forma prematura.

5.1 LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

La prevalencia de las mujeres que en algún momento del embarazo padecieron el COVID-19 es muy variada en los estudios, sobre todo en los países donde se realizaban las pruebas diagnósticas únicamente en las gestantes que presentaban síntomas sospechosos o que se consideraban en riesgo de desarrollar la enfermedad al haber mantenido un contacto de riesgo. Por otra parte, los estudios que incluyeron un screening a las gestantes en el momento del ingreso para dar a luz tiendían a aumentar la tasa de infectadas por COVID-19 debido a la gran proporción de infecciones asintomáticas o leves (50). Sin embargo, realizando este cribado en el momento de la hospitalización también se limitaba el estudio al incluir en el grupo control a gestantes que podrían haber pasado la infección de manera asintomática en meses previos, pero que en ese momento ya se habían negativizado. De acuerdo con la revisión sistemática de Allotey et al. (49) y Hashim et al. (54), la implantación de una prueba diagnóstica universal de COVID-19 ante cualquier visita de las gestantes al hospital aumentaría la fiabilidad de los estudios.

Otro punto a tener en cuenta es que si a las mujeres incluidas en el grupo de gestantes no infectadas por COVID-19 no se les realiza ninguna prueba diagnóstica de COVID-19 que permita excluir la infección, se está cometiendo sesgo en el estudio, pues muchas embarazadas con infección asintomática se estarán incluyendo erróneamente en el grupo control. Ante esta situación, realmente se estarían comparando los resultados obtenidos entre las mujeres COVID-19 sintomáticas y las mujeres COVID-19 asintomáticas o sin presencia de infección. Esta limitación está presente en un grupo grande de estudios incluidos en la revisión (26,28,31,32,35,37–39,41–43), concretamente en todos los que no incluyeron un cribado implantado, siendo la principal razón de realización de una prueba de laboratorio la presencia de síntomas sospechosos de COVID-19 o ser un contacto de riesgo. Wei et al. en su revisión sistemática apoya este argumento al incluir como limitación que en algunos

de los estudios que incluyó, las mujeres que componían el grupo control no habían requerido la realización de una prueba de laboratorio para excluir la infección (44).

Por otro lado, dentro de los estudios observacionales, los que generan un mayor nivel de evidencia son los estudios prospectivos. Sin embargo, debido al número limitado de artículos de carácter prospectivo sobre este tema, también se incluyeron estudios retrospectivos, los cuales presentan una evidencia científica menor y por tanto, como argumenta la revisión sistemática de Marchand et al. (47), se consideran una limitación del estudio. Además, la heterogeneidad observada entre estudios no ha hecho posible el análisis cuantitativo mediante metaanálisis de las asociaciones observadas.

Otra limitación hallada en algunos de los estudios es que en los análisis basados en los datos obtenidos a partir de los códigos ICD-10 podríamos encontrar datos de interés mal clasificados para nuestro estudio e incluso no recogidos en el registro, ya sean características maternas, información sobre la exposición al COVID-19 o de las complicaciones desarrolladas. Este argumento se refleja en el estudio de KO et al. (26). Otra posible causa de sesgo en los resultados podría deberse a la presencia de un número reducido de participantes, como podemos encontrar en los estudios de Vielma O. et. al. y de Timirican et. Al. Con relación al número de participantes, únicamente unos pocos estudios han tenido en cuenta la selección de un tamaño muestral acorde y proporcional entre el grupo de infectadas durante el embarazo y el grupo control (55). En los artículos que no han tenido este aspecto en consideración podríamos encontrar una limitación para interpretar los resultados basándonos en la falta de comparabilidad entre el número de integrantes en cada grupo.

5.2 LIMITACIONES DE LA PRESENTE REVISIÓN

Una limitación inherente a las revisiones sistemáticas es el sesgo de publicación (56). Este consiste en una alteración de los resultados debido a que los estudios que no encuentran la asociación que se busca no se publican. De esta manera, las revisiones tienden a sobreestimar el efecto o asociación que se estudia debido a que suelen publicarse solo las investigaciones que hallan una relación. En nuestro caso, cada estudio analiza una gran cantidad de complicaciones obstétricas, por lo que es posible

que este hecho no haya influido tanto en la publicación de la mayoría de los estudios, aunque sí podría haberlo hecho en los que se centraban en complicaciones más concretas y de esta forma no haberse publicado los que no encontraran una relación entre la infección por COVID-19 y los eventos obstétricos a estudio. Otra limitación a destacar es el sesgo existente en la localización de los estudios, ya que a pesar de que se ha diseñado una búsqueda sistemática y exhaustiva, cabe la posibilidad de que no se hayan detectado algunos artículos, sobre todo aquellos que no hayan sido publicados en las bases de datos de PubMed y Scopus, o que hayan sido publicados en un idioma diferente al español, inglés o catalán. Por último, otra limitación que es relevante indicar es que el proceso de extracción de datos y la evaluación del riesgo de sesgos ha sido realizado de forma individual y no revisado por pares, con el consecuente riesgo de mala clasificación o falta de recogida de datos de interés de los artículos incluidos.

5.3 IMPLICACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES

Consecuencia del poco tiempo de evolución del virus, muchos estudios se encuentran en realización, y a su vez, una gran cantidad de artículos han sido publicados debido a que se trata de un tema de actualidad relevante en el que solo es necesario observar, sin realizar ninguna intervención, y posteriormente realizar un análisis estadístico de los datos. Cabe añadir, que la necesidad social de saber sobre el tema ha provocado que muchos artículos publicados sean de menor calidad y fiabilidad, confundiendo las implicaciones de los resultados (47). Una vez analizados todos los artículos incluidos en la presente revisión sistemática podemos concluir que, ante la heterogeneidad encontrada en los resultados, así como la variabilidad en la selección de las participantes y las marcadas limitaciones internas, se debería impulsar la realización de nuevos estudios que investiguen la asociación entre la exposición al COVID-19 y el desarrollo de preeclampsia y de un parto pretérmino. Para ello, los nuevos estudios deberían plantear la inclusión de mujeres de reciente embarazo y a partir de estas llevar a cabo un estudio prospectivo que se mantuviese activo durante un período de tiempo suficiente para que existiese un seguimiento de todas ellas hasta la finalización de la gestación y en el que se realizasen los análisis estadísticos oportunos para buscar la relación entre la exposición y los desenlaces. Además, en los estudios debería implantarse un cribado para descartar la infección por el virus,

en el cual se estableciese la realización de una prueba de laboratorio diagnóstica como máximo cada dos semanas con el fin de eliminar el sesgo de inclusión de gestantes asintomáticas en el grupo control y que este último estuviese conformado por gestantes negativas confirmadas por la prueba de detección de COVID-19. A partir de este cribado también se podría establecer una relación más clara de causalidad al analizar las complicaciones obstétricas teniendo en cuenta la fecha de infección junto con la semana de gestación en la que surgiesen estos eventos. Otro aspecto a considerar sería realizar una serología de SARS-COV-2 a todas las gestantes en el momento de inclusión al estudio para descubrir antiguas infecciones por un lado, y por otro a las embarazadas que conformasen el grupo control una vez terminada la gestación, con el fin de confirmar que no han pasado la infección en el período existente entre dos pruebas de laboratorio confirmatorias.

A su vez, el estudio debería ajustarse por factores de riesgo de ambas complicaciones, cada cual con sus respectivas variables de confusión para poder realizar una correcta interpretación de los resultados. Otro punto a tener en cuenta debería ser el estado de vacunación de las gestantes, el tratamiento administrado para luchar contra el virus, así como la sintomatología y severidad de la enfermedad por COVID-19.

6. CONCLUSIONES

- A partir de los resultados obtenidos respecto a la posibilidad de presentar un parto pretérmino, deducimos una relación entre la infección por COVID-19 y un riesgo incrementado de sufrir un parto pretérmino.
- Por otra parte, no podemos apoyar la asociación entre la infección por COVID-19 y el desarrollo de preeclampsia debido a la falta de concordancia en los resultados entre los estudios, por lo que es necesario continuar investigando esta posible relación.
- En cuanto a la finalización del embarazo mediante la realización de una cesárea, encontramos que las mujeres embarazadas que han padecido la infección por SARS-COV-2 se someten más a este procedimiento. De forma que este virus parece influir sobre esta complicación y por tanto, existir una relación entre la infección y este evento.
- El incremento del riesgo de mortalidad materna consecuencia de padecer la enfermedad del COVID-19 no puede establecerse dado la falta de análisis estadístico en la mayoría de los estudios, así como por la diversidad de los resultados en los que sí realizan el análisis. Sin embargo, sí se puede confirmar una tasa baja de mortalidad materna en todos los estudios.
- Por último, según los resultados podemos confirmar que la mayoría de las gestantes que padecen la enfermedad se encuentran asintomáticas y que existe una diferencia considerable en las tasas de mujeres sin clínica según se hubiese implantado el cribado o si únicamente se realizaban las pruebas diagnósticas a las mujeres con síntomas sospechosos o con un contacto de riesgo.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. Vol. 97, Postgraduate Medical Journal. BMJ Publishing Group; 2021. p. 312–20.
2. Singh SP, Pritam M, Pandey B, Yadav TP. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. Vol. 93, Journal of Medical Virology. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 275–99.
3. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(5):601–21.
4. Narang K, Enninga EAL, Gunaratne MDSK, Ibirogba ER, Trad ATA, Elrefaei A, et al. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 During Pregnancy: A Multidisciplinary Review. Vol. 95, Mayo Clinic Proceedings. Elsevier Ltd; 2020. p. 1750–65.
5. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Jun 1;222(6):521–31.
6. Moore KM, Suthar MS. Comprehensive analysis of COVID-19 during pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021 Jan 29;538:180–6.
7. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19 [Internet]. Available from: <https://www.science.org>
8. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* 2016 Mar 1;27(2):89–94.
9. Ouzounian JG, Elkayam U. Physiologic Changes During Normal Pregnancy and Delivery. Vol. 30, Cardiology Clinics. 2012. p. 317–29.
10. Tan EK, Tan EL. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2013;27(6):791–802.

11. Carlin A, Alfirevic Z. Physiological changes of pregnancy and monitoring. Vol. 22, Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2008. p. 801–23.
12. Carrillo-Mora P, García-Franco A, Soto-Lara M, Rodríguez-Vásquez G, Pérez-Villalobos J, Martínez-Torres D. Cambios fisiológicos durante el embarazo normal. Revista de la Facultad de Medicina [Internet]. 2021 Jan 10;64(1):39–48. Available from:
http://revistafacmed.com/index.php?option=com_phocadownload&view=file&id=1379:cambios-fisiologicos-durante-el-embarazo&Itemid=79
13. Arora M, Lakshmi R. Vaccines - safety in pregnancy. Vol. 76, Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology. Bailliere Tindall Ltd; 2021. p. 23–40.
14. Kumar R, Yeni CM, Utami NA, Masand R, Asrani RK, Patel SK, et al. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and pregnancy-related conditions: Concerns, challenges, management and mitigation strategies—a narrative review. Vol. 14, Journal of Infection and Public Health. Elsevier Ltd; 2021. p. 863–75.
15. Carvajal J, Casanello P, Toso A, Farías M, Carrasco-Negue K, Araujo K, et al. Functional consequences of SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetoplacental unit, and neonate. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. 2023 Jan;1869(1):166582.
16. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. Vol. 226, American Journal of Obstetrics and Gynecology. Elsevier Inc.; 2022. p. 177–86.
17. Harb J, Debs N, Rima M, Wu Y, Cao Z, Kovacic H, et al. SARS-CoV-2, COVID-19, and Reproduction: Effects on Fertility, Pregnancy, and Neonatal Life. Vol. 10, Biomedicines. MDPI; 2022.
18. Guía de Asistencia Práctica* Parto pretérmino [Internet]. [cited 2023 Apr 24]. Available from: https://sego.es/documentos/progresos/v63-2020/n5/GAP-Parto_pretermino_2020.pdf

19. Nacimientos prematuros. Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 26]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
20. Moldenhauer JS. Preterm Labor [Internet]. Available from: <https://www.msmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics...rmalities-and-complications-of-labor-and-delivery/preterm-labor#>
21. Guía de Asistencia Práctica* Trastornos hipertensivos en la gestación [Internet]. [cited 2023 Apr 24]. Available from: <https://sego.es/documentos/progresos/v63-2020/n4/GAP-Trastornos%20hipertensivos%20gestacion.pdf>
22. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1094–112.
23. Dulay AT, Line M, System H. Preeclampsia and Eclampsia Etiology of Preeclampsia and Eclampsia MSD MANUAL Professional Version [Internet]. Available from: <https://www.msmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/abnormalities-of-pregnancy/preeclampsia-and-eclampsia#>
24. GA Wells BSDOJPVWMLPT. Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. [cited 2023 Mar 23]. Available from: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
25. Adhikari EH, Moreno W, Zofkie AC, MacDonald L, McIntire DD, Collins RRJ, et al. Pregnancy Outcomes among Women with and without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 19;3(11).
26. Ko JY, Desisto CL, Simeone RM, Ellington S, Galang RR, Oduyebo T, et al. Adverse Pregnancy Outcomes, Maternal Complications, and Severe Illness Among US Delivery Hospitalizations With and Without a Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Diagnosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Jul 15;73:S24–31.
27. Gupta P, Kumar S, Sharma SS. SARS-CoV-2 prevalence and maternal-perinatal outcomes among pregnant women admitted for delivery: Experience from COVID-19-

dedicated maternity hospital in Jammu, Jammu and Kashmir (India). *J Med Virol*. 2021 Sep 1;93(9):5505–14.

28. Regan AK, Arah OA, Fell DB, Sullivan SG. SARS-CoV-2 Infection during Pregnancy and Associated Perinatal Health Outcomes: A National US Cohort Study. *Journal of Infectious Diseases*. 2022 Mar 1;225(5):759–67.

29. Venkatachala RP, Karanth S, Vijay C, Sivakami Sundari S. Preterm Birth Outcomes in COVID-positive and COVID-negative Pregnancies during SARS-CoV-2 Pandemic in a Tertiary Care Center in India: A Cohort Study. *Journal of SAFOG*. 2021 Nov 1;13(6):396–402.

30. Vielma O. S, López A. M, Bustos V. JC, Assar R, Valdés P. F. Parto prematuro en pacientes COVID-19 en Hospital San Juan de Dios. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2020 Sep;85:S59–66.

31. McClymont E, Albert AY, Alton GD, Boucoiran I, Castillo E, Fell DB, et al. Association of SARS-CoV-2 Infection during Pregnancy with Maternal and Perinatal Outcomes. *JAMA*. 2022 May 24;327(20):1983–91.

32. Giuliani F, Oros D, Gunier RB, Deantoni S, Rauch S, Casale R, et al. Effects of prenatal exposure to maternal COVID-19 and perinatal care on neonatal outcome: results from the INTERCOVID Multinational Cohort Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Sep 1;227(3):488.e1-488.e17.

33. Yang R, Mei H, Zheng T, Fu Q, Zhang Y, Buka 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 Med*. 2020 Dec 1;18(1).

34. Timircan M, Bratosin F, Vidican I, Suci O, Tirnea L, Avram V, et al. Exploring pregnancy outcomes associated with sars-cov-2 infection. *Medicina (Lithuania)*. 2021 Aug 1;57(8).

35. Vizheh M, Allahdadian M, Muhidin S, Valiani M, Bagheri K, Borandegi F, et al. Impact of COVID-19 Infection on Neonatal Birth Outcomes. *J Trop Pediatr*. 2021 Oct 1;67(5).

36. Simon E, Gouyon JB, Cottenet J, Bechraoui-Quantin S, Rozenberg P, Mariet AS, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on risk of prematurity, birthweight and obstetric complications: A multivariate analysis from a nationwide, population-based retrospective cohort study. *BJOG*. 2022 Jun 1;129(7):1084–94.
37. 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 Aug 1;175(8):817–26.
38. Abedzadeh-Kalahroudi M, Sehat M, Vahedpour Z, Talebian P. Maternal and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19: A prospective cohort study. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2021 Jun 1;153(3):449–56.
39. Doyle TJ, Kiros GE, Schmitt-Matzen EN, Propper R, Thompson A, Phillips-Bell GS. Maternal and Perinatal Outcomes Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection During Pregnancy, Florida, 2020-2021: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2022 Oct 3;75(2):S308–16.
40. Gurol-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, Draycott T, Dunn G, Fremeaux A, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Nov 1;225(5):522.e1-522.e11.
41. Fallach N, Segal Y, Agassy J, Perez G, Peretz A, Chodick G, et al. Pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 infection by trimester: A large, populationbased cohort study. *PLoS One*. 2022 Jul 1;17(7 July).
42. Epelboin S, Labrosse J, de Mouzon J, Fauque P, Gervoise-Boyer MJ, Levy R, et al. Obstetrical outcomes and maternal morbidities associated with COVID-19 in pregnant women in France: A national retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2021 Nov 1;18(11).
43. Aabakke AJM, Krebs L, Petersen TG, Kjeldsen FS, Corn G, Wøjdemann K, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy in Denmark—characteristics and outcomes after

confirmed infection in pregnancy: A nationwide, prospective, population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021 Nov 1;100(11):2097–110.

44. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. Vol. 193, *CMAJ. Canadian Medical Association*; 2021. p. E540–8.

45. Papapanou M, Papaioannou M, Petta A, Routsis E, Farmaki M, Vlahos N, et al. Maternal and neonatal characteristics and outcomes of covid-19 in pregnancy: An overview of systematic reviews. Vol. 18, *International Journal of Environmental Research and Public Health.* MDPI AG; 2021. p. 1–20.

46. Di Toro F, Gjoka M, Di Lorenzo G, De Santo D, De Seta F, Maso G, et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. Vol. 27, *Clinical Microbiology and Infection.* Elsevier B.V.; 2021. p. 36–46.

47. Marchand G, Patil AS, Masoud AT, Ware K, King A, Ruther S, et al. Systematic review and meta-analysis of COVID-19 maternal and neonatal clinical features and pregnancy outcomes up to June 3, 2021. Vol. 2, *AJOG Global Reports.* Elsevier Inc.; 2022.

48. Khan DSA, Hamid LR, Ali A, Salam RA, Zuberi N, Lassi ZS, et al. Differences in pregnancy and perinatal outcomes among symptomatic versus asymptomatic COVID-19-infected pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021 Dec 1;21(1).

49. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis. *The BMJ.* 2020 Sep 1;370.

50. Smith ER, Oakley E, Grandner GW, Ferguson K, Farooq F, Afshar Y, et al. Adverse maternal, fetal, and newborn outcomes among pregnant women with SARS-CoV-2 infection: An individual participant data meta-analysis. *BMJ Glob Health.* 2023 Jan 16;8(1).

51. de Toledo Piza TF, Fumincelli L, Carici-Becker A, Mascarenhas VHA, Baraldi NG. Maternal death due to COVID-19: a scoping review. *Online Brazilian Journal of Nursing*. 2022;21.
52. Ma Q, Liu J, Liu Q, Kang L, Liu R, Jing W, et al. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections among the Tested Population and Individuals with Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*. American Medical Association; 2021.
53. Jering KS, Claggett BL, Cunningham JW, Rosenthal N, Vardeny O, Greene MF, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth with and without COVID-19. Vol. 181, *JAMA Internal Medicine*. American Medical Association; 2021. p. 714–7.
54. Hashim NAF, Mahdy ZA, Abdul Rahman R, Kalok AHM, Sutan R. Universal Testing Policy for COVID-19 in Pregnancy: A Systematic Review. Vol. 10, *Frontiers in Public Health*. Frontiers Media S.A.; 2022.
55. Khan DSA, Pirzada AN, Ali A, Salam RA, Das JK, Lassi ZS. The differences in clinical presentation, management, and prognosis of laboratory-confirmed covid-19 between pregnant and non-pregnant women: A systematic review and meta-analysis. Vol. 18, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI; 2021.
56. Delgado-Rodríguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health* (1978). 2004;58(8):635–41.

8. ANEXOS.

Anexo 1. Evaluación de la calidad de los estudios de cohorte para parto pretérmino con la herramienta “*Newcastle-Ottawa Scale*” adaptada a este tipo de estudios.

Pregnancy Outcomes Among Women With and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection - Adhikari et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
- b) somewhat representative of the average _____ in the community *** *“Women were included if they were tested for SARS-CoV-2 during pregnancy and delivered at Parkland Health and Hospital System, which serves the medically indigent women of Dallas County”.*
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort *** *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) *** *RT-PCR*
- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes *
- b) no** *pues se trata de un estudio de cohorte retrospectivo*

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor) *
- b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)
Analisis no ajustado por variables de confusión

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment*
- b) record linkage*
- c) self report
- d) no description**

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) * *Las mujeres se incluyeron si habían sido diagnosticadas de SARS-COV-2 en el embarazo y habían dado a luz en el hospital, por lo que el embarazo llega a finalizar siempre.*
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for** * *Sin pérdidas de participantes*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > _ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Adverse Pregnancy Outcomes, Maternal Complications, and Severe Illness Among US Delivery Hospitalizations With and Without a Coronavirus Disease 2019 (COVID- 19) Diagnosis - Ko et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community** * *“PHD-SR is a US hospital-based, service-level, all-payer database that includes data on inpatient discharges from more than 849 geographically diverse nonprofit, nongovernmental, community, and teaching hospitals and health systems from rural and urban areas, representing approximately 20% of all US inpatient discharges. We included data from the 703 hospitals with delivery hospitalizations during March–September 2020”.*
- b) somewhat representative of the average _____ in the community *
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) **drawn from the same community as the exposed cohort** * *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) **secure record (eg surgical records)** * *ICD-10*
- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes *
- b) **no** *pues se trata de un estudio de cohorte retrospectivo*

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) **study controls for _____ (select the most important factor)** *
- b) **study controls for any additional factor** * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)
Análisis multivariable ajustado por el hospital, la edad materna, la raza/etnia, obesidad, pagador principal, DM, HTA o asma.

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment*
- b) **record linkage*** *ICD-10*
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) **yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) * *Se document mediante los códigos ICD-10 cuando las gestantes daban a luz.*
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) **complete follow up - all subjects accounted for** * *Sin pérdidas de participantes*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ___ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *

- c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

SARS-CoV-2 prevalence and maternal-perinatal outcomes among pregnant women admitted for delivery: Experience from COVID-19-dedicated maternity hospital in Jammu, Jammu and Kashmir (India) - Gupta et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
- b) somewhat representative of the average _____ in the community *** *“All pregnant women admitted to labor and delivery in Shri Maharaja Gulab Singh maternity hospital with no prior history of SARS-CoV-2 positivity were included in the study”*
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort *** *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) *** *RT-PCR*
- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes *
- b) no** *pues se trata de un estudio de cohorte retrospectivo*

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor) *
- b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)
Analisis no ajustado por variables de confusión

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment*
- b) record linkage*
- c) self report
- d) no description**

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) * *Todas las gestantes admitidas para dar a un luz sin historia previa de infección por SARS-COV-2 fueron incluidas.*
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for** * *Sin pérdidas de participantes.*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ___ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Association of SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy With Maternal and Perinatal Outcomes - McClymont et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average** _____ **(describe) in the community** * *“From 6 Canadian provinces including British Columbia, Alberta, Ontario, Quebec, Manitoba, and Nova Scotia. Strengths of this study include the surveillance approach taken, which approximates population-level data, reducing the potential for selection bias”*
- b) somewhat representative of the average _____ in the community *
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort** * *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) **secure record (eg surgical records) *** *PCR*
- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes *
- b) **no** *pues se trata de un estudio de cohorte retrospectivo*

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor) *
- b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)
Análisis no ajustado por variables de confusión

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment*
- b) **record linkage*** *“Sociodemographic and clinical data for each case were abstracted by research staff from relevant clinical charts and hospital records for entry directly into a Research Electronic Data Capture (REDCap) database.”*
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) **yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) * *Se recogieron los datos de las mujeres que habían completado el embarazo entre marzo y octubre de 2021.*
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) **complete follow up - all subjects accounted for *** *Sin pérdidas de participantes*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Preterm Birth Outcomes in COVID-positive and COVID-negative Pregnancies during SARS-CoV-2 Pandemic in a Tertiary Care Center in India: A Cohort Study - Venkatachala et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
- b) somewhat representative of the average _____ in the community *** *“Universal testing for SARS CoV-2 at the time of delivery was started in July 2020 in our institute as per Government orders. All pregnant women who consented for the study were recruited”.*
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort *** *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) *** *PCR*
- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes *** *“The outcome measures studied were the incidence of preterm birth”*
- b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor) *
- b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)
Análisis no ajustado por variables de confusión

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment*
- b) record linkage*
- c) self report
- d) no description**

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest)
* *“Pregnant women who got admitted to an urban tertiary care center for delivery during the period August 1, 2020, to October 30, 2020, and consented to participate in the study were recruited and followed up until delivery”.*
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for** * *Sin pérdidas de participantes*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - >____% (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy and Associated Perinatal Health Outcomes: A National US Cohort Study - Regan et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
- b) somewhat representative of the average _____ in the community** * *“We conducted a claims-based cohort study using deidentified administrative claims and electronic health record data from the OptumLabs Data Warehouse. The database includes longitudinal health information for enrollees across the United States”.*
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort** * *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source

c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

a) secure record (eg surgical records) * *Historia clínica (ICD-10) o test de laboratorio (PCR o serología)*

b) structured interview

c) written self-report

d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

a) yes *

b) no *pues se trata de un estudio de cohorte retrospectivo*

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

a) study controls for _____ (select the most important factor) *

b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Análisis multivariable ajustado por la edad materna, etnia/raza, ingresos anuales en el hogar, condición médica preexistente y semana de la concepción del embarazo

Outcome

1) Assessment of outcome

a) independent blind assessment*

b) record linkage* *Se utilizaron códigos administrativos para identificar los embarazos y las complicaciones obstétricas.*

c) self report

d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) * *“The cohort included individuals with an estimated date of conception before 30 April 2020 (ie, allowing ≥ 43 weeks of follow-up to prevent cohort truncation bias) and pregnancy end date after 11 March 2020 (ie, declaration of COVID-19 pandemic status)”*

b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

a) complete follow up - all subjects accounted for * *Sin pérdidas de participantes*

- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Premature delivery in COVID-19 patients at San Juan de Dios Hospital - Vielma O. et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
- b) somewhat representative of the average _____ in the community *** *Incluyó los ingresos de embarazadas que tuvieron su parto entre el 17 de Abril y el 30 de Junio del año 2020 en la Maternidad del Hospital San Juan de Dios y fueron testeadas con RT-PCR para SARS- CoV-2*
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort *** *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) *** *RT-PCR*
- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes *
- b) no** *pues se trata de un estudio de cohorte retrospectivo*

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)
- Análisis multivariable ajustado por el IMC y las comorbilidades maternas*

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment*
- b) record linkage*** *Los datos fueron obtenidos de la historia clínica y de bases de datos COVID del Servicio de Obstetricia y Ginecología.*
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) * *Incluyó los ingresos de embarazadas que tuvieron su parto entre el 17 de Abril y el 30 de Junio del año 2020.*
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for *** *Sin pérdidas de participantes*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - >____% (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Effects of prenatal exposure to maternal COVID-19 and perinatal care on neonatal outcome: results from the INTERCOVID Multinational Cohort Study - Giuliani et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *** *“We enrolled women from 43 institutions in 18 countries. When a woman with COVID-19 diagnosis was identified antenatally, 2 immediately concomitant women without COVID-19 diagnosis aged \geq 18 years of similar gestational age (2 weeks), receiving standard antenatal care, were enrolled on the same day to create an unbiased sample of all pregnant individuals without COVID-19 diagnosis in these institutions”.*
- b) somewhat representative of the average _____ in the community *
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) **drawn from the same community as the exposed cohort** * *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) **secure record (eg surgical records)** * *RT-PCR y/o hallazgos pulmonares radiológicos o 2 o más síntomas COVID-19 predefinidos.*
- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) **yes** * *“Data on maternal and pregnancy history, delivery mode, indication for cesarean delivery, newborn outcomes, and feeding practices were collected with standardized forms used in the INTERGROWTH-21st project”.*
- b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) **study controls for _____ (select the most important factor)** *
- b) **study controls for any additional factor** * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)
Análisis multivariable ajustado por edad materna, tabaco, edad gestacional y antecedentes de complicaciones obstétricas

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment*
- b) **record linkage*** *“Data on maternal and pregnancy history, delivery mode, indication for cesarean delivery, newborn outcomes, and feeding practices were collected with standardized forms used in the INTERGROWTH-21st project. In addition, we recorded detailed data on each mother’s health and condition at admission, perinatal management, and in-hospital practices”.*
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) **yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest)
* *Siguieron a las mujeres y a sus recién nacidos hasta que fueron dados de alta del hospital tras dar a luz.*

b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

a) complete follow up - all subjects accounted for *

b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ___ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) * *“We enrolled a total of 742 women with a COVID-19 diagnosis. Mother and newborn in which the neonate was not tested for COVID-19 were excluded (180 neonates and 173 mothers)”.*

c) follow up rate < ___% (select an adequate %) and no description of those lost

d) no statement

Pregnant women with COVID-19 and risk of adverse birth outcomes and maternal-fetal vertical transmission: a population-based cohort study in Wuhan, China - Yang et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *

b) somewhat representative of the average _____ in the community * *“We used the Maternal and Child Health Information Management System of Wuhan (MCHIMS) to identify the study population. Using population-based data for 11,078 pregnant women and their singleton live births in Wuhan city”.*

c) selected group of users eg nurses, volunteers

d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

a) drawn from the same community as the exposed cohort * *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*

b) drawn from a different source

c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

a) secure record (eg surgical records) * *RT-PCR*

b) structured interview

c) written self-report

d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

a) yes *

b) *no pues se trata de un estudio de cohorte retrospectivo*

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

a) study controls for _____ (select the most important factor) *

b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Análisis multivariable ajustado por edad materna, trabajo, educación, embarazos previos, embarazos previos con parto de más de 24 semanas de gestación, presencia de hipertensión gestacional, presencia de preeclampsia, presencia de diabetes gestacional, presencia de rotura prematura de membranas.

Outcome

1) Assessment of outcome

a) independent blind assessment*

b) record linkage* *“Both maternal and newborn information was input based on the medical records by the health professionals in the delivery hospital”.*

c) self report

d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) * *Un requisito para que las mujeres se incluyeran en el estudio consistía en haber dado a luz.*

b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

a) complete follow up - all subjects accounted for * *Sin pérdidas de participantes*

b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *

c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost

d) no statement

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
- b) somewhat representative of the average _____ in the community *** *“The present population-based cohort study took place in a tertiary hospital from Timisoara, Romania, at the “Dr. Dumitru Popescu” Clinical Hospital of Obstetrics and Gynecology”.*
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort *** *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) *** *RT-PCR*
- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes *** *“The primary researcher entered data for each pregnancy before and after delivery, with a 6 week follow-up to detect probelmans or syptomatic infections”*
- b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor) ***
- b) study controls for any additional factor *** (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)
Análisis multivariable para el “outcome” de parto pretérmino ajustado por variables de confusión no especificadas en el artículo.

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment*
- b) record linkage*
- c) self report
- d) no description**

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) * *Un requisito para que las mujeres se incluyeran en el estudio consistía en haber dado a luz.*
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for** * *Sin pérdidas de participantes*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Impact of COVID-19 Infection on Neonatal Birth Outcomes - Vizheh et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
- b) somewhat representative of the average _____ in the community** * *“This multicenter retrospective cohort study was performed in two tertiary hospitals, Amin hospital and Alzahra hospital, affiliated with Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan province, Iran, between October 2020 and March 2021”.*
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort** * *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) **secure record (eg surgical records) *** *RT-PCR o TC anormal*
- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes *
- b) **no** *pues se trata de un estudio de cohorte retrospectivo*

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor) *
- b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)
Análisis no ajustado por variables de confusión.

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment*
- b) **record linkage*** *“The medical records of all pregnant women who referred to these hospitals were precisely assessed by two authors (M.A. and M.V.)”.*
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) **yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest)
* *Recogen los datos una vez ha finalizado el embarazo*
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) **complete follow up - all subjects accounted for *** *Sin pérdidas de participantes*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ___ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < ___% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Impact of SARS-CoV-2 infection on risk of prematurity, birthweight and obstetric complications: A multivariate analysis from a nationwide, population-based retrospective cohort study - Simon et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community * *“Our population is representative of all women giving birth in France because only 0.4% of women give birth outside the hospital setting in France”.*
- b) somewhat representative of the average _____ in the community *
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort * *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) * *RT-PCR*
- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes *
- b) no *pues se trata de un estudio de cohorte retrospectivo*

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor) *
- b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)
Análisis multivariable ajustado por sexo del neonato, edad materna, embarazos completados en los últimos 10 años, infecciones, existencia de hematoma retroplacentario, DM , HTA, IMC > 35kg/m2 y malformaciones congénitas neonatales.

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment*
- b) record linkage*** ICD-10
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest)
* *Recogen los datos de las gestantes una vez han dado a luz.*
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for *** *Sin pérdidas de participantes*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection The INTERCOVID Multinational Cohort Study - Villar et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *** *“43 institutions in 18 countries (Argentina, Brazil, Egypt, France, Ghana, India, Indonesia, Italy, Japan, Mexico, Nigeria, North Macedonia, Pakistan, Russia, Spain, Switzerland, UK, and the US)”.*
- b) somewhat representative of the average _____ in the community *
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort *** *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) **secure record (eg surgical records) *** *Test de laboratorio (diferentes test PCR o serología) y/o hallazgos pulmonares radiológicos o 2 o más síntomas COVID-19 predefinido*
- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) **yes *** *Analizan si preexistían enfermedades médicas*
- b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) **study controls for _____ (select the most important factor) ***
- b) **study controls for any additional factor *** (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)
Análisis multivariable ajustado por país, mes de inclusión en el estudio, edad materna, antecedente de parto pretérmino, comorbilidades maternas (incluyendo DM, enfermedad cardíaca, enfermedades endocrinas, HTA, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad renal, malaria o tuberculosis).

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment*
- b) **record linkage*** *Se recogieron los datos de forma estandarizada validado por la universidad de Oxford en un protocolo publicado antes del estudio.*
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) **yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest)
* *Seguieron a las mujeres hasta que abandonaron el hospital tras dar a luz.*
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) **complete follow up - all subjects accounted for *** *Sin pérdidas de participantes*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost

d) no statement

Maternal and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19: A prospective cohort study - Abedzadeh-Kalahroudi et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *

b) somewhat representative of the average _____ in the community * *“The exposed group were pregnant women with COVID-19 infection admitted to Referral Hospital of Kashan University of Medical Sciences (Shahid Beheshti Hospital), and the non-exposed group were pregnant women who were referred to the midwifery clinics to receive prenatal care”.*

c) selected group of users eg nurses, volunteers

d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

a) drawn from the same community as the exposed cohort * *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*

b) drawn from a different source

c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

a) secure record (eg surgical records) * *RT-PCR y/o manifestaciones clínicas, alteraciones en la analítica o TC con anormalidades.*

b) structured interview

c) written self-report

d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

a) yes * *“In the present study, data were collected according to a checklist consisting of four parts”.*

b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

a) study controls for _____ (select the most important factor) *

b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Análisis no ajustado por variables de confusión

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment*
- b) record linkage*
- c) self report
- d) no description**

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) * *Se siguió a las gestantes hasta finalizar su embarazo*
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for** * *Sin pérdidas de participantes*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Maternal and Perinatal Outcomes Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection During Pregnancy, Florida, 2020–2021: A Retrospective Cohort Study - Doyle et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
- b) somewhat representative of the average _____ in the community** * *“Include robust laboratory-based ascertainment of COVID-19 cases across a large, diverse population, with efficient linkage of COVID-19 cases to population-based registries to include a comparison group”.*
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort** * *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) **secure record (eg surgical records)** * *PCR o test de antígenos*
- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes *
- b) **no** *pues se trata de un estudio de cohorte retrospectivo*

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) **study controls for _____ (select the most important factor)** *
- b) **study controls for any additional factor** * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)
Análisis multivariable ajustado por edad materna, estado civil, embarazos previos, sexo del neonato, tabaquismo durante el embarazo, antecedentes obstétricos, DM pregestacional, IMC.

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment*
- b) **record linkage*** *“Electronic records from the Florida birth and fetal death registries were cross-referenced to the state notifiable disease surveillance database to identify women with laboratory evidence by PCR or antigen test of SARS-CoV-2 infection during pregnancy and their newborn infants. Live births and fetal deaths occurring between 1 March 2020, and 30 April 2021, were used for the record linkage”.*
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) **yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest)
* *Recogen los datos de las embarazadas que han dado a luz.*
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) **complete follow up - all subjects accounted for** * *Sin pérdidas de participantes*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - >____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *

- c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study - Gurol-Urganci et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) **truly representative of the average _____ (describe) in the community** * “The main strengths of this study are its large size and representative nature, covering almost the entire population of births in England during the time period”.
- b) somewhat representative of the average _____ in the community *
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) **drawn from the same community as the exposed cohort** * *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) **secure record (eg surgical records)** * *PCR*
- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes *
- b) **no** *pues se trata de un estudio de cohorte retrospectivo*

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) **study controls for _____ (select the most important factor)** *
- b) **study controls for any additional factor** * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)
Análisis multivariable ajustado por edad materna, etnia, nivel socioeconómica, embarazos previos de más de 24 SG, cesáreas previas, DM e HTA.

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment*
- b) record linkage*** ICD-10; códigos OPCS-4
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) * *Los datos se recogen de una base de datos de mujeres que han dado a luz.*
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for *** *Sin pérdidas de participantes*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 infection by trimester: A large, population- based cohort study - Fallach et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
- b) somewhat representative of the average _____ in the community *** *“The study was conducted in Maccabi Healthcare Services (MHS), a 2.5 million members state-mandated health fund in Israel”.*
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort *** *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) *** *RT-PCR*

- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes *
- b) **no** *pues se trata de un estudio de cohorte retrospectivo*

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) **study controls for _____ (select the most important factor) ***
- b) **study controls for any additional factor *** (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)
Análisis multivariable asociado por edad materna, nivel socioeconómico, enfermedad cardiovascular, cáncer, HTA, DM, aborto previo, nuliparidad.

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment*
- b) **record linkage*** *“The study utilized Maccabi Healthcare Services pregnancy registry”*
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) **yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) * *Se identificaron a las gestantes una vez habían dado a luz.*
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) **complete follow up - all subjects accounted for *** *Sin pérdidas de participantes*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ___ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < ___% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Obstetrical outcomes and maternal morbidities associated with COVID-19 in pregnant women in France: A national retrospective cohort study - Epelboin et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *** *“All births occurring in France from January 1 to June 30, 2020, for a gestational age more of 22 weeks of gestation (whether livebirth, stillbirth, or medical terminations of pregnancy of more of 22 weeks of gestation) were included in the analysis”.*
- b) somewhat representative of the average _____ in the community *
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort *** *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) *** *RT-PCR*
- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes *
- b) no** *pues se trata de un estudio de cohorte retrospectivo*

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor) ***
- b) study controls for any additional factor *** (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)
Análisis multivariable ajustado por edad materna, IMC, tabaquismo, embarazos previos de más de 24 SG, multiparidad, DM preexistente, HTA preexistente y embarazo a partir de técnicas reproductivas asistidas.

Outcome

1) Assessment of outcome

a) independent blind assessment*

b) record linkage* “We used the French national hospitalization database (PMSI), included in the large French National Health System database (Système National des Données de Santé (SNDS)), in which all hospitalizations (in any public hospital or private clinic) are registered, containing information on patient characteristics, diagnoses, and treatments”.

c) self report

d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) * *Recogen los datos a paritr de las mujeres que han dado a luz.*

b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

a) complete follow up - all subjects accounted for * *Sin pérdidas de participantes*

b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *

c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost

d) no statement

SARS-CoV-2 infection in pregnancy in Denmark— characteristics and outcomes after confirmed infection in pregnancy: A nationwide, prospective, population- based cohort study - Aabakke et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

a) truly representative of the average _____ (describe) in the community * “The study used prospectively registered data from medical records registered in the Danish COVID-19 in pregnancy database (DCOD) and register data obtained from the following national registers: the Danish National Patient Register (DNPR),⁹ the Danish Microbiology Database (MiBa),¹⁰ and the Civil Registration System”.

b) somewhat representative of the average _____ in the community *

c) selected group of users eg nurses, volunteers

d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) **drawn from the same community as the exposed cohort** * *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) **secure record (eg surgical records)** * *PCR*
- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) **yes** * *“Registered in the Danish Shared Medication Record, 16 pre-existing medical problems and previous pregnancy-related complication”.*
- b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)
- Análisis no ajustado por variables de confusión*

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment*
- b) **record linkage** * *“Cases were validated every second month by register linkage, with data obtained from the DNPR, Danish National Health Service Register, 14 and MiBa”.*
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
- b) **no** *Se incluyen en el estudio a todas las embarazadas entre marzo y octubre, pero se se siguieron hasta diciembre de 2020, por lo que no hay seguimiento suficiente para abarcar todos los embarazos hasta que finalizasen.*

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) **complete follow up - all subjects accounted for** * *Sin pérdidas de participantes*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - >____% (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Anexo 2. Evaluación de la calidad de estudios de cohorte para preeclampsia con la herramienta “*Newcastle-Ottawa Scale*” adaptada a este tipo de estudios.

Pregnancy Outcomes Among Women With and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection - Adhikari et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
- b) somewhat representative of the average _____ in the community** * “*Women were included if they were tested for SARS-CoV-2 during pregnancy and delivered at Parkland Health and Hospital System, which serves the medically indigent women of Dallas County*”.
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort** * *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records)** * *RT-PCR*
- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes *
- b) no** *pues se trata de un estudio de cohorte retrospectivo*

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor) *
- b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Analisis no ajustado por variables de confusión

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment*
- b) record linkage*
- c) self report
- d) no description**

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) * *Las mujeres se incluyeron si habían sido diagnosticadas de SARS-COV-2 en el embarazo y habían dado a luz en el hospital, por lo que el embarazo llega a finalizar siempre.*
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for** * *Sin pérdidas de participantes*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > _____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)
*
- c) follow up rate < _____% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Adverse Pregnancy Outcomes, Maternal Complications, and Severe Illness Among US Delivery Hospitalizations With and Without a Coronavirus Disease 2019 (COVID- 19) Diagnosis - Ko et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community** * *“PHD-SR is a US hospital-based, service-level, all-payer database that includes data on inpatient discharges from more than 849 geographically diverse nonprofit, nongovernmental, community, and teaching*

hospitals and health systems from rural and urban areas, representing approximately 20% of all US inpatient discharges. We included data from the 703 hospitals with delivery hospitalizations during March–September 2020”.

- b) somewhat representative of the average _____ in the community *
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort *** *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) *** *ICD-10*
- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes *
- b) no** *pues se trata de un estudio de cohorte retrospectivo*

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)
- Análisis no ajustado por variables de confusión.*

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment*
- b) record linkage*** *ICD-10*
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) * *Se document mediante los códigos ICD-10 cuando las gestantes daban a luz.*
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) **complete follow up - all subjects accounted for** * *Sin pérdidas de participantes*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ___ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < ___% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Association of SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy With Maternal and Perinatal Outcomes - McClymont et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) **truly representative of the average** _____ **(describe) in the community** * *“From 6 Canadian provinces including British Columbia, Alberta, Ontario, Quebec, Manitoba, and Nova Scotia. Strengths of this study include the surveillance approach taken, which approximates population-level data, reducing the potential for selection bias”*
- b) somewhat representative of the average _____ in the community *
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) **drawn from the same community as the exposed cohort** * *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) **secure record (eg surgical records)** * *PCR*
- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes *
- b) **no** *pues se trata de un estudio de cohorte retrospectivo*

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor) *
- b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Análisis no ajustado por variables de confusión

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment*
- b) record linkage*** *“Sociodemographic and clinical data for each case were abstracted by research staff from relevant clinical charts and hospital records for entry directly into a Research Electronic Data Capture (REDCap) database.”*
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) * *Se recogieron los datos de las mujeres que habían completado el embarazo entre marzo y octubre de 2021.*
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for *** *Sin pérdidas de participantes*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - >____% (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy and Associated Perinatal Health Outcomes: A National US Cohort Study - Regan et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
- b) somewhat representative of the average _____ in the community *** *“We conducted a claims-based cohort study using deidentified administrative claims and electronic health record data from the OptumLabs*

Data Warehouse. The database includes longitudinal health information for enrollees across the United States”.

- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort *** *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) *** *Historia clínica (ICD-10) o test de laboratorio (PCR o serología)*
- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes *
- b) no** *pues se trata de un estudio de cohorte retrospectivo*

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor) ***
- b) study controls for any additional factor *** (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)
Análisis multivariable ajustado por la edad materna, etnia/raza, ingresos anuales en el hogar, condición médica preexistente y semana de la concepción del embarazo

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment*
- b) record linkage*** *Se utilizaron códigos administrativos para identificar los embarazos y las complicaciones obstétricas.*
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) * *“The cohort included individuals with an estimated date of conception before 30 April*

2020 (ie, allowing ≥ 43 weeks of follow-up to prevent cohort truncation bias) and pregnancy end date after 11 March 2020 (ie, declaration of COVID-19 pandemic status)”

b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

a) complete follow up - all subjects accounted for * *Sin pérdidas de participantes*

b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - $>$ ___ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *

c) follow up rate $<$ ___ % (select an adequate %) and no description of those lost

d) no statement

Pregnant women with COVID-19 and risk of adverse birth outcomes and maternal-fetal vertical transmission: a population-based cohort study in Wuhan, China - Yang et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *

b) somewhat representative of the average _____ in the community * “We used the Maternal and Child Health Information Management System of Wuhan (MCHIMS) to identify the study population. Using population-based data for 11,078 pregnant women and their singleton live births in Wuhan city”

c) selected group of users eg nurses, volunteers

d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

a) drawn from the same community as the exposed cohort * *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*

b) drawn from a different source

c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

a) secure record (eg surgical records) * *RT-PCR*

b) structured interview

c) written self-report

d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

a) yes *

b) **no** *pues se trata de un estudio de cohorte retrospectivo*

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

a) study controls for _____ (select the most important factor) *

b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Análisis no ajustado por variables de confusión

Outcome

1) Assessment of outcome

a) independent blind assessment*

b) **record linkage*** *“Both maternal and newborn information was input based on the medical records by the health professionals in the delivery hospital”.*

c) self report

d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

a) **yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) * *Un requisito para que las mujeres se incluyeran en el estudio consistía en haber dado a luz.*

b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

a) **complete follow up - all subjects accounted for** * *Sin pérdidas de participantes*

b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *

c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost

d) no statement

**Exploring Pregnancy Outcomes Associated with SARS-CoV-2 Infection -
Timircan et al.**

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
- b) somewhat representative of the average _____ in the community *** *The present population-based cohort study took place in a tertiary hospital from Timisoara, Romania, at the “Dr. Dumitru Popescu” Clinical Hospital of Obstetrics and Gynecology*
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort *** *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) *** *RT-PCR*
- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes *** *“The primary researcher entered data for each pregnancy before and after delivery, with a 6 week follow-up to detect probelmans or syptomatic infections”*
- b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)
- Análisis no ajustado por variables de confusión.*

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment*
- b) record linkage*
- c) self report
- d) no description**

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) **yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) * *Un requisito para que las mujeres se incluyeran en el estudio consistía en haber dado a luz.*
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) **complete follow up - all subjects accounted for** * *Sin pérdidas de participantes*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Impact of COVID-19 Infection on Neonatal Birth Outcomes - Vizheh et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
- b) **somewhat representative of the average _____ in the community** * *“This multicenter retrospective cohort study was performed in two tertiary hospitals, Amin hospital and Alzahra hospital, affiliated with Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan province, Iran, between October 2020 and March 2021”.*
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) **drawn from the same community as the exposed cohort** * *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) **secure record (eg surgical records)** * *RT-PCR o TC anormal*
- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

a) yes *

b) **no** *pues se trata de un estudio de cohorte retrospectivo*

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

a) study controls for _____ (select the most important factor) *

b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Análisis no ajustado por variables de confusión.

Outcome

1) Assessment of outcome

a) independent blind assessment*

b) **record linkage*** *“The medical records of all pregnant women who referred to these hospitals were precisely assessed by two authors (M.A. and M.V.)”.*

c) self report

d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

a) **yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest)

* *Recogen los datos una vez ha finalizado el embarazo*

b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

a) **complete follow up - all subjects accounted for** * *Sin pérdidas de participantes*

b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ___ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *

c) follow up rate < ___% (select an adequate %) and no description of those lost

d) no statement

Impact of SARS-CoV-2 infection on risk of prematurity, birthweight and obstetric complications: A multivariate analysis from a nationwide, population-based retrospective cohort study - Simon et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

a) **truly representative of the average** _____ (describe) **in the community** * *“Our population is representative of all women giving birth in*

France because only 0.4% of women give birth outside the hospital setting in France”.

- b) somewhat representative of the average _____ in the community *
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort *** *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) *** *RT-PCR*
- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes *
- b) no** *pues se trata de un estudio de cohorte retrospectivo*

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)
- Análisis no ajustado por variables de confusión*

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment *
- b) record linkage *** *ICD-10*
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest)
- * *Recogen los datos de las gestantes una vez han dado a luz.*
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) **complete follow up - all subjects accounted for** * *Sin pérdidas de participantes*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection The INTERCOVID Multinational Cohort Study - Villar et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) **truly representative of the average** _____ **(describe) in the community** * *“43 institutions in 18 countries (Argentina, Brazil, Egypt, France, Ghana, India, Indonesia, Italy, Japan, Mexico, Nigeria, North Macedonia, Pakistan, Russia, Spain, Switzerland, UK, and the US)”*.
- b) somewhat representative of the average _____ in the community *
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) **drawn from the same community as the exposed cohort** * *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) **secure record (eg surgical records)** * *Test de laboratorio (diferentes test PCR o serología) y/o hallazgos pulmonares radiológicos o 2 o más síntomas COVID-19 predefinido*
- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) **yes** * *Analizan si preexistían enfermedades médicas*
- b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor) *
- b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Análisis multivariable ajustado por país, mes de inclusión en el estudio, edad materna, comorbilidades maternas (incluyendo DM, enfermedad cardíaca, enfermedades endocrinas, HTA, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad renal, malaria o tuberculosis).

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment*
- b) **record linkage*** *Se recogieron los datos de forma estandarizada validado por la universidad de Oxford en un protocolo publicado antes del estudio.*
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) **yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest)
* *Seguieron a las mujeres hasta que abandonaron el hospital tras dar a luz.*
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) **complete follow up - all subjects accounted for *** *Sin pérdidas de participantes*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Maternal and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19: A prospective cohort study - Abedzadeh-Kalahroudi et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
- b) **somewhat representative of the average _____ in the community *** *“The exposed group were pregnant women with COVID-19 infection admitted to Referral Hospital of Kashan University of Medical Sciences (Shahid Beheshti Hospital), and the non-exposed group were pregnant women who were referred to the midwifery clinics to receive prenatal care”.*

- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort *** *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) *** *RT-PCR y/o manifestaciones clínicas, alteraciones en la analítica o TC con anomalías.*
- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes *** *In the present study, data were collected according to a checklist consisting of four parts.*
- b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)
- Análisis no ajustado por variables de confusión*

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment*
- b) record linkage*
- c) self report
- d) no description**

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) * *Se siguió a las gestantes hasta finalizar su embarazo*
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) **complete follow up - all subjects accounted for** * *Sin pérdidas de participantes*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study - Gurol-Urganci et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) **truly representative of the average** _____ (describe) in the community * *“The main strengths of this study are its large size and representative nature, covering almost the entire population of births in England during the time period”.*
- b) somewhat representative of the average _____ in the community *
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) **drawn from the same community as the exposed cohort** * *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) **secure record (eg surgical records)** * *PCR*
- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes *
- b) **no** *pues se trata de un estudio de cohorte retrospectivo*

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) **study controls for** _____ (select the most important factor) *

b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Análisis multivariable ajustado por edad materna, etnia, nivel socioeconómica, embarazos previos de más de 24 SG, cesáreas previas, DM e HTA.

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment*
- b) record linkage*** ICD-10; códigos OPCS-4
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) * *Los datos se recogen de una base de datos de mujeres que han dado a luz.*
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for** * *Sin pérdidas de participantes*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Obstetrical outcomes and maternal morbidities associated with COVID-19 in pregnant women in France: A national retrospective cohort study - Epelboin et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average** _____ **(describe) in the community** * *“All births occurring in France from January 1 to June 30, 2020, for a gestational age more of 22 weeks of gestation (whether livebirth, stillbirth, or medical terminations of pregnancy of more of 22 weeks of gestation) were included in the analysis”.*
- b) somewhat representative of the average _____ in the community *
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) **drawn from the same community as the exposed cohort** * *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) **secure record (eg surgical records)** * *RT-PCR*
- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes *
- b) **no** *pues se trata de un estudio de cohorte retrospectivo*

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) **study controls for _____ (select the most important factor)** *
- b) **study controls for any additional factor** * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)
Análisis multivariable ajustado por edad materna, IMC, tabaquismo, embarazos previos de más de 24 SG, multiparidad, DM preexistente, HTA preexistente y embarazo a partir de técnicas reproductivas asistidas.

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment*
- b) **record linkage*** *“We used the French national hospitalization database (PMSI), included in the large French National Health System database (Système National des Données de Santé (SNDS)), in which all hospitalizations (in any public hospital or private clinic) are registered, containing information on patient characteristics, diagnoses, and treatments”.*
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) **yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) * *Recogen los datos a paritr de las mujeres que han dado a luz.*
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) **complete follow up - all subjects accounted for** * *Sin pérdidas de participantes*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

SARS-CoV-2 infection in pregnancy in Denmark— characteristics and outcomes after confirmed infection in pregnancy: A nationwide, prospective, population- based cohort study - Aabakke et al.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) **truly representative of the average** _____ (describe) **in the community** * *“The study used prospectively registered data from medical records registered in the Danish COVID-19 in pregnancy database (DCOD) and register data obtained from the following national registers: the Danish National Patient Register (DNPR),⁹ the Danish Microbiology Database (MiBa),¹⁰ and the Civil Registration System”.*
- b) somewhat representative of the average _____ in the community *
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) **drawn from the same community as the exposed cohort** * *Se reclutan igual que las expuestas al virus.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) **secure record (eg surgical records)** * *PCR*
- b) structured interview
- c) written self-report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) **yes** * *“Registered in the Danish Shared Medication Record,¹⁶ pre-existing medical problems and previous pregnancy-related complication”.*
- b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor) *
- b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)
Análisis no ajustado por variables de confusión

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment*
- b) record linkage*** *“Cases were validated every second month by register linkage, with data obtained from the DNPR, Danish National Health Service Register, 14 and MiBa”.*
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
- b) no** *Se incluyen en el estudio a todas las embarazadas entre marzo y octubre, pero se se siguieron hasta diciembre de 2020, por lo que no hay seguimiento suficiente para abarcar todos los embarazos hasta que finalizasen.*

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for *** *Sin pérdidas de participantes*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - >____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement