

# **Morbilidad y mortalidad materna y neonatal en mujeres embarazadas con y sin infección por COVID-19.**

## **El estudio de cohorte multinacional INTERCOVID**

### **Introducción**

Al comienzo de la pandemia de COVID-19, el alcance exacto de los riesgos en el embarazo era incierto, lo que estaba afectando la salud mental de las embarazadas. La falta de claridad surgió porque en una revisión sistemática temprana sólo 4 estudios que involucraron pequeños números compararon los resultados entre mujeres embarazadas con y sin COVID-19. La pregunta es relevante debido a los efectos nocivos conocidos de otras infecciones por coronavirus en el embarazo (p. ej., síndrome respiratorio agudo severo y síndrome respiratorio de Oriente Medio). Por lo tanto, el consorcio INTERGROWTH-21st llevó a cabo un estudio prospectivo, longitudinal y observacional (INTERCOVID), en el que participaron 43 hospitales de 18 países, para evaluar la asociación entre el COVID-19 y los resultados maternos y neonatales en mujeres embarazadas con diagnóstico de COVID-19, en comparación con pacientes inscritas concomitantemente mujeres embarazadas sin diagnóstico de COVID-19.

### **Métodos**

#### **Diseño del estudio**

El Comité de Ética de Investigación Tropical de Oxford y todos los comités de ética locales aprobaron el estudio, que no interfirió con el manejo clínico. Se obtuvo el consentimiento informado (oral o escrito) de los participantes del estudio de acuerdo con los requisitos locales, excepto cuando un comité local otorgó una renuncia / exención de dicho consentimiento. Cumplimos con la Declaración de Helsinki y las guías de Buenas Prácticas Clínicas. El protocolo del estudio, incluidas las pruebas de laboratorio utilizadas, ha sido publicado previamente.

Durante 8 meses a partir del 2 de marzo de 2020, inscribimos a mujeres de 18 años o más en cualquier etapa del embarazo o parto con el diagnóstico de COVID-19 durante el embarazo actual según la confirmación de laboratorio de COVID-19 y / o hallazgos radiológicos pulmonares que sugieran COVID-19 o 2 o más síntomas COVID-19 predefinidos. En las instituciones participantes se utilizó una variedad de diferentes pruebas de anticuerpos y reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (eBox en el Suplemento). Se inscribieron dos mujeres embarazadas inmediatamente concomitantes de 18 años o más sin ninguno de esos criterios de diagnóstico por mujer con diagnóstico de COVID-19 para crear una muestra imparcial de todas las mujeres embarazadas sin diagnóstico de COVID-19 en estas instituciones. Se inscribieron mujeres de 43 instituciones en 18 países (Argentina, Brasil, Egipto, Francia, Ghana, India, Indonesia, Italia, Japón, México, Nigeria,

Macedonia del Norte, Pakistán, Rusia, España, Suiza, Reino Unido y Estados Unidos). No se recopilaron datos sobre la raza.

Cuando se identificó prenatalmente a una mujer con un diagnóstico de COVID-19, ese día se inscribieron 2 mujeres sin diagnóstico de COVID-19 de edad gestacional similar ( $\pm 2$  semanas) que recibían atención prenatal estándar. Si no es posible o si las mujeres sin diagnóstico de COVID-19 se perdieron durante el seguimiento, inscribimos a 2 mujeres sin diagnóstico de COVID-19 que dieron a luz inmediatamente después de la mujer con diagnóstico de COVID-19. Se utilizó la misma estrategia de selección cuando se identificó a una mujer con diagnóstico de COVID-19 en el momento del ingreso hospitalario y era probable que el parto fuera durante ese ingreso. Si una mujer sin diagnóstico de COVID-19 declinaba participar, se abordaba a la siguiente mujer hasta que se inscribieran 2 mujeres sin diagnóstico de COVID-19 por mujer con diagnóstico de COVID-19. Buscamos la confirmación de una muestra aleatoria del 10% quincenal de que las 2 mujeres sin diagnóstico de COVID-19 fueron elegidas apropiadamente; se excluyeron 5 mujeres que tenían un diagnóstico de COVID-19 y las 10 mujeres correspondientes sin un diagnóstico de COVID-19, sin dicha confirmación. Se incluyeron embarazos únicos y múltiples vivos y nacidos muertos, incluidos aquellos con anomalías congénitas. Sin embargo, de acuerdo con los requisitos de notificación durante la pandemia, 12 excluimos del análisis final a las mujeres / recién nacidos si sus datos ya estaban publicados en algún estudio comparativo con mujeres sin diagnóstico de COVID-19<sup>5,13-23</sup>.

### Resultados

Los resultados primarios fueron 3 índices no ponderados: (1) índice de morbilidad y mortalidad materna que incluye al menos 1 de las siguientes morbilidades relacionadas con el embarazo: sangrado vaginal en el tercer trimestre, hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia / eclampsia / hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y síndrome de recuento bajo de plaquetas (HELLP), trabajo de parto prematuro, infecciones que requieren antibióticos o cualquier otra afección relacionada con el embarazo que requiera tratamiento o remisión; ingreso de la madre a la unidad de cuidados intensivos (UCI); derivación a un nivel de atención superior; o muerte; (2) índice de morbilidad neonatal grave (IMCN) que incluye al menos 3 de las siguientes complicaciones graves: displasia broncopulmonar, encefalopatía hipóxico-isquémica, sepsis, anemia que requiere transfusión, conducto arterioso persistente que requiere tratamiento o cirugía, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante o retinopatía de la prematuridad diagnosticada antes del alta hospitalaria; y (3) índice de morbilidad y mortalidad perinatal grave (SPMMI) que incluye muerte fetal, al menos 1 de las afecciones neonatales graves enumeradas anteriormente, ingreso en la UCI neonatal (UCIN) durante 7 días o más, o muerte neonatal antes del alta hospitalaria. Los resultados

secundarios fueron cada componente individual de los índices descritos anteriormente considerados como condiciones separadas.

La estimación de la edad gestacional se basó en la medición ecográfica de la longitud de la coronilla y la rabadilla fetal (<14 semanas de gestación) en comparación con los estándares internacionales INTERGROWTH-21st o, si no se realizó una ecografía temprana, se utilizó la mejor estimación obstétrica basada en todos los datos clínicos y datos de ecografía disponibles en el momento de la entrega. El peso, la longitud y la circunferencia de la cabeza del recién nacido al nacer se evaluaron según los estándares internacionales INTERGROWTH-21st.

### **Gestión de datos y análisis estadístico**

Utilizamos un sistema de gestión de datos coordinado centralmente desarrollado para el proyecto INTERGROWTH-21st (MedSciNet). Las asociaciones entre el diagnóstico de tener COVID-19 y los índices de morbilidad / mortalidad expresados como resultados binarios se evaluaron utilizando modelos de Poisson con una función de enlace logarítmico y robusta errores estándar expresados como riesgo relativo (RR) e IC del 95%. Las asociaciones con el número de días en UCI se evaluaron mediante modelos binomiales negativos con errores estándar robustos (expresados como una tasa de incidencia y un IC del 95%). Establecimos la significación estadística en  $p < 0,05$ . Los modelos de nuestros resultados primarios se ajustaron por país, mes de ingreso al estudio, edad materna e historial de morbilidad materna (incluida diabetes, tiroides y otros trastornos endocrinos; enfermedad cardíaca; hipertensión; enfermedad respiratoria crónica; enfermedad renal; malaria o tuberculosis) . Los modelos con parto prematuro como resultado también se ajustaron para el parto prematuro anterior. Trazamos curvas de Kaplan-Meier con el porcentaje de mujeres que permanecen embarazadas por edad gestacional para comparar las distribuciones entre mujeres con y sin diagnóstico de COVID-19, según el estado de los síntomas. Evaluamos a las mujeres con diagnóstico de COVID-19 para los resultados primarios y secundarios utilizando a las mujeres sin diagnóstico de COVID-19 como grupo de referencia. Además, categorizamos a las mujeres con diagnóstico de COVID-19 como asintomáticas o sintomáticas según el tipo y la duración de los síntomas, así como según la morbilidad materna pasada y el peso normal o el sobrepeso para explorar la modificación del efecto. Evaluamos la asociación de neonatos que dieron positivo a la infección por SARS-CoV-2. En análisis de sensibilidad separados, ajustamos por posibles factores de confusión adicionales, restringimos la definición de mujeres con diagnóstico de COVID-19 a madres con un resultado positivo en la prueba de laboratorio y excluimos a los gemelos. También se realizaron metanálisis separados

para los resultados primarios de interés mediante los resultados estratificados para estimar los efectos combinados y evaluar la heterogeneidad por país.

## Resultados

Inscribimos a 706 mujeres con diagnóstico de COVID-19, de las cuales 656 (92,9%) tenían confirmación de laboratorio / radiológica y 50 (7,1%) tenían más de 2 síntomas sin confirmación de laboratorio. De los que dieron positivo, casi exclusivamente (640 de 652 [98,1%]) por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, 287 (44,0%) eran asintomáticos. También inscribimos a 1424 mujeres sin diagnóstico de COVID-19 (eFigure en el Suplemento). Los grupos de mujeres con y sin diagnóstico tenían características demográficas similares. Sin embargo, el 48,6% (n = 323) del grupo con diagnóstico de COVID-19 tenía sobrepeso al comienzo del embarazo en comparación con el 40,2% (n = 554) del grupo sin diagnóstico de COVID-19. Las mujeres con diagnóstico de COVID-19 tenían una tasa más alta de consumo de drogas recreativas pero una tasa más baja de tabaquismo durante el embarazo índice, tasas más altas de parto prematuro previo, mortinatos, muerte neonatal y afecciones médicas preexistentes (eTabla 1 en el Suplemento).

Durante el embarazo índice, las mujeres con un diagnóstico de COVID-19 tuvieron tasas más altas de hipertensión inducida por el embarazo (RR, 1,46; IC del 95%, 1,05-2,02), preeclampsia / eclampsia (RR, 1,76; IC del 95%, 1,27-2,43) e infecciones que requieren antibióticos (RR, 3,38; IC del 95%, 1,63-7,01), y hubo una asociación con un mayor riesgo de ingreso en la UCI / unidad de alta dependencia (RR, 5,04; IC del 95%, 3,13-8,10) y derivación a un nivel de atención superior (RR, 6,07; IC del 95%, 1,23-30,01). Entre todos los ingresos a la UCI, las mujeres con diagnóstico de COVID-19 permanecieron 3,73 (IC del 95%, 2,37 a 5,86) días más que las mujeres sin diagnóstico de COVID-19 (Tabla 1).

Murieron 11 mujeres (1,6%) con diagnóstico de COVID-19 (razón de mortalidad materna, 159/10000 nacimientos). De estos, 4 tenían preeclampsia grave (1 superpuesto a hipertensión crónica y 1 asociado a miocardiopatía); 3 de estas 4 mujeres tenían insuficiencia respiratoria que requirió ventilación mecánica y la cuarta mujer murió de una embolia pulmonar. Cinco mujeres habían empeorado la insuficiencia respiratoria prenatal, 2 de las cuales se sometieron a cesárea y, a pesar de la asistencia respiratoria intensiva, fallecieron más tarde. Las 2 mujeres restantes desarrollaron fiebre, tos y dificultad para respirar dentro de los 7 días de un parto sin incidentes y murieron poco después, a pesar de la atención de la UCI. En el grupo de mujeres sin diagnóstico de COVID-19, hubo 1 muerte por neoplasia maligna hepática preexistente y cirrosis. Por lo tanto, las mujeres con diagnóstico de COVID-19 tenían 22 veces más probabilidades de morir (RR, 22,3; IC del 95%, 2,88-172), aunque los IC fueron amplios debido al pequeño número (Tabla 1).

En general, las mujeres con diagnóstico de COVID-19 tuvieron una tasa más baja de inicio espontáneo del trabajo de parto pero una tasa más alta de parto por cesárea, lo que refleja las tasas más altas de complicaciones del embarazo en este grupo. También tenían RR más altos para parto prematuro y sufrimiento fetal de 1,59 (IC del 95%, 1,30-1,94) y 1,70 (IC del 95%, 1,06-2,75), respectivamente. En general, el 83% de los partos prematuros (n = 130) en mujeres con diagnóstico de COVID-19 estaban médicamente indicados; de ahí el aumento del riesgo en este grupo (RR, 1,97; IC del 95%, 1,56-2,51) (Tabla 1). Las principales indicaciones de parto prematuro entre las mujeres con diagnóstico de COVID-19 fueron preeclampsia / eclampsia / HELLP (31 [24,7%]), pequeño para la edad gestacional (24 [15,5%]) y sufrimiento fetal (17 [13,2%]). Las proporciones de partos prematuros espontáneos fueron similares. Las mujeres con diagnóstico de COVID-19 tuvieron una mayor tasa de bajo peso al nacer (RR, 1,58; IC del 95%, 1,29-1,94). Las tasas de rotura de membranas antes del trabajo de parto fueron similares en ambos grupos (Tabla 1). El ajuste completo de los modelos de nuestros resultados primarios para todas las variables planificadas redujo el tamaño de la muestra debido a la falta de datos, pero afectó mínimamente los resultados (eTabla 2 en el Suplemento).

Las mujeres con diagnóstico de COVID-19 dieron a luz antes que aquellas sin diagnóstico de COVID-19 después de aproximadamente 30 semanas de gestación, con la mayor diferencia antes de las 37 semanas de gestación. La Figura ilustra la probabilidad de quedar embarazada después de las 25 semanas de gestación para aquellas mujeres con diagnóstico de COVID-19, estratificadas en aquellas con y sin síntomas. Utilizando la prueba de rango logarítmico para la tendencia de las curvas de sobrevivientes, observamos una tendencia descendente significativa en las distribuciones de edad gestacional que progresaron de mujeres sin diagnóstico de COVID-19 a mujeres asintomáticas con diagnóstico de COVID-19 a mujeres sintomáticas con diagnóstico de COVID-19. (P <0,001 para esta tendencia) (Figura). En modelos de regresión, la edad gestacional al momento del parto fue 0,6 semanas más corta (IC del 95%, -0,9 a -0,3) en todas las mujeres con diagnóstico de COVID-19 y 0,8 semanas más corta (IC del 95%, -1,2 a -0,5) en las mujeres sintomáticas con diagnóstico de COVID-19 que en mujeres sin diagnóstico de COVID-19.

El riesgo del SNMI entre los recién nacidos de mujeres con diagnóstico de COVID-19 fue significativamente mayor (RR, 2,66; IC del 95%, 1,69-4,18) que en los de las mujeres sin diagnóstico de COVID-19. El riesgo de SPMMI fue más del doble en el grupo de mujeres con diagnóstico de COVID-19 (RR, 2,14; IC del 95%, 1,66-2,75) (Tabla 1).

Un total de 416 recién nacidos de mujeres con diagnóstico de COVID-19 fueron evaluados para SARS-CoV-2 (57,1% [n = 729] del total de madres con diagnóstico

de COVID-19 / díadas de recién nacidos); 220 (51,5%) fueron evaluados en las primeras 24 horas después del nacimiento y 369 (84,8%) dentro de las primeras 48 horas. De estos, 54 (12,9%) dieron positivo. Entre las mujeres con prueba positiva con neonatos con prueba positiva, la tasa de parto por cesárea fue del 72,2% (n = 39) y entre las mujeres con prueba positiva con neonatos con prueba negativa fue del 47,9% (n = 173). La tasa en mujeres sin diagnóstico de COVID-19 fue del 39,4% (n = 568).

En los modelos de regresión, al explorar los factores asociados con la positividad del SARS-CoV-2 neonatal que incluyeron la edad gestacional al momento del parto, el parto por cesárea, la estadía en la UCIN 7 días o más y la lactancia materna exclusiva al alta, solo el parto por cesárea se asoció de forma independiente con el riesgo de una prueba -recién nacido positivo (RR, 2,15; IC del 95%, 1,18-3,91). De manera tranquilizadora, no hubo asociación entre la lactancia materna exclusiva y la positividad de la prueba neonatal (RR, 1,10; IC del 95%, 0,66-1,85).

La Tabla 3 del Suplemento muestra el tipo, el número y la prevalencia de los síntomas notificados. En general, la presencia de cualquier síntoma aumentó la asociación con resultados adversos en comparación con el grupo de mujeres sin diagnóstico de COVID-19. Aunque las mujeres asintomáticas con diagnóstico de COVID-19 tenían un riesgo limitado para la mayoría de los resultados, todavía existía una asociación entre la enfermedad y la preeclampsia (RR, 1,63; IC del 95%, 1,01-2,63). La presencia de fiebre y disnea, por separado o en combinación con cualquier grupo de síntomas, se asoció notablemente con un riesgo de los 3 índices de resumen, así como con el parto prematuro (Tabla 2).

Presentar dificultad para respirar, dolor en el pecho y tos con fiebre se asoció con un aumento sustancial en el riesgo de afecciones maternas y neonatales graves y parto prematuro. Sin embargo, parece que se necesita una exposición más prolongada a los síntomas para ver un aumento asociado en el riesgo de preeclampsia, por ejemplo, 5 a 10 días de síntomas respiratorios (RR, 2,43; IC del 95%, 1,29-4,58) (eTabla 4 en el Suplemento ).

Entre las que no tenían morbilidades previas al embarazo y las que no tenían sobrepeso en su primera visita prenatal, las mujeres con diagnóstico de COVID-19 todavía tenían un mayor riesgo de estas complicaciones en comparación con las mujeres sin diagnóstico de COVID-19. Sin embargo, para los resultados maternos, las mujeres con diagnóstico de COVID-19 con morbilidades previas al embarazo tenían el mayor riesgo en el embarazo índice, lo que sugiere que las morbilidades pasadas modifican el efecto de la exposición al COVID-19, especialmente para la preeclampsia / eclampsia (RR, 3,29; 95% CI, 2.03-5.33) (Tabla 3). Las mujeres que tenían sobrepeso en la primera visita prenatal y posteriormente fueron diagnosticadas con COVID-19 tenían el mayor riesgo para el índice de morbilidad y mortalidad materna (RR, 1,81; IC del 95%, 1,48-2,21), SNMI (RR, 4,15; 95% CI,

2.15-8.01) y SPMMI y preeclampsia / eclampsia (RR, 2.62; 95% CI, 1.57-4.36), lo que sugiere que el estado de sobrepeso modifica el efecto de la exposición al COVID-19 (Tabla 3).

También comparamos el riesgo de complicaciones neonatales graves en neonatos con prueba positiva y negativa de mujeres con y sin diagnóstico de COVID-19, esta última como grupo de referencia. Los riesgos para la permanencia de SNMI, SPMMI y UCIN durante 7 días o más fueron mayores en los neonatos con prueba negativa de mujeres con diagnóstico de COVID-19. Sin embargo, los recién nacidos con prueba positiva de mujeres con diagnóstico de COVID-19 tenían un riesgo considerablemente más alto de SPMMI y, como se esperaba, un gran aumento del riesgo de una estadía en la UCIN de 7 días o más (Tabla 4).

En análisis de sensibilidad separados, ajustando factores de confusión adicionales (estado civil, sobrepeso, tabaquismo y consumo de drogas durante el embarazo), restringiendo a las madres con diagnóstico de COVID-19 a resultados positivos confirmados por laboratorio y excluyendo a los gemelos, encontramos que los riesgos relativos de COVID-19– las morbilidades maternas y neonatales asociadas fueron similares a nuestros resultados principales (eTabla 2 en el Suplemento). Además, tratamos a cada país (todos los hospitales de un país agrupados) como si fueran estudios separados en un metanálisis. Los RR estimados agrupados (IC del 95%) fueron prácticamente idénticos a las estimaciones ajustadas y no ajustadas, excepto por el IMNM, que aumentó del RR no ajustado de 2,69 (IC del 95%, 1,72-4,20) a 2,91 (IC del 95%, 1,76). -4,74). Como se esperaba, considerando la variabilidad de las poblaciones subyacentes y los sistemas de atención, identificamos cierta heterogeneidad de las estimaciones de RR entre países en el metanálisis para el índice de morbilidad y mortalidad materna ( $I^2 = 50,0\%$ ;  $P = 0,02$ ) y SPMMI ( $I^2 = 57,4\%$ ;  $p = 0,005$ ), aunque no hubo un patrón sistemático entre los países.

## Discusión

Llevamos a cabo un estudio multinacional prospectivo a gran escala para evaluar los síntomas y las asociaciones entre COVID-19 en el embarazo y los resultados maternos y neonatales que incluyeron, hasta donde sabemos, por primera vez, mujeres embarazadas concomitantes inmediatas sin diagnóstico de COVID-19 de las mismas poblaciones, cuidadosamente inscritas para minimizar el sesgo de selección.

Demostramos que las mujeres con diagnóstico de COVID-19, en comparación con aquellas sin diagnóstico de COVID-19, tenían un riesgo sustancialmente mayor de complicaciones graves del embarazo, como preeclampsia / eclampsia / síndrome HELLP, ingreso en la UCI o derivación a un nivel más alto de atención e infecciones

que requieren antibióticos, así como parto prematuro y bajo peso al nacer. El riesgo de mortalidad materna fue del 1,6%, es decir, 22 veces mayor en el grupo de mujeres con diagnóstico de COVID-19. Estas muertes se concentraron en instituciones de regiones menos desarrolladas, lo que implica que cuando los servicios integrales de UCI no están completamente disponibles, el COVID-19 durante el embarazo puede ser letal. De manera tranquilizadora, también encontramos que las mujeres asintomáticas con diagnóstico de COVID-19 tuvieron resultados similares a las mujeres sin diagnóstico de COVID-19, excepto por la preeclampsia.

Es importante destacar que las mujeres con diagnóstico de COVID-19, que ya tenían un alto riesgo de preeclampsia y COVID-19 debido a sobrepeso preexistente, diabetes, hipertensión y enfermedades cardíacas y respiratorias crónicas, 28 tenían casi 4 veces mayor riesgo de desarrollar preeclampsia / eclampsia, lo que podría reflejar la asociación conocida con estas comorbilidades y / o el daño renal agudo que puede ocurrir en pacientes con COVID-19.<sup>29</sup>

Nuestros datos apoyan los informes de una asociación entre COVID-19 y tasas más altas de preeclampsia / eclampsia / síndrome HELLP, 19,30 pero aún no está claro si el COVID-19 se manifiesta en el embarazo con un síndrome similar a la preeclampsia o una infección con los resultados del SARS-CoV-2 en un mayor riesgo de preeclampsia. La incertidumbre persiste porque las placentas de las mujeres con COVID-19, en comparación con los controles, muestran cambios vasculares compatibles con la preeclampsia, 31 pero el estado de inflamación sistémica e hipercoagulabilidad que se encuentran en pacientes no embarazadas con enfermedad grave y COVID-19 también es una característica de la preeclampsia. 32

Se sabe que en pacientes no embarazadas, distintos subtipos pueden predecir los resultados clínicos.<sup>33</sup> Encontramos que la presencia de cualquier síntoma de COVID-19 se asoció con un aumento de la morbilidad y la mortalidad. Específicamente, las tasas de embarazo grave y complicaciones neonatales fueron más altas en las mujeres si había fiebre y dificultad para respirar, lo que refleja una enfermedad sistémica; su presencia durante 1 a 4 días se asoció con graves complicaciones maternas y neonatales. Esta observación debería influir en la atención clínica y las estrategias de derivación.

Los riesgos de complicaciones neonatales graves, incluida la estancia en la UCIN durante 7 días o más, así como el índice de resumen de morbilidad neonatal grave y sus componentes individuales, también fueron sustancialmente más altos en el grupo de mujeres con diagnóstico de COVID-19. El aumento del riesgo neonatal se mantuvo después de ajustar por parto prematuro previo y parto prematuro en el



embarazo índice; por lo tanto, es probable que el COVID-19 tenga un efecto directo en el recién nacido.

En general, nuestros resultados fueron consistentes en todas las morbilidades y principalmente en un RR cercano o superior a 2 para los resultados maternos y neonatales, con IC estrechos que excluyen la unidad y por encima de 3 a 4 en varias estimaciones. Los análisis de sensibilidad y estratificados confirmaron los resultados observados. Probablemente sean conservadores porque en general, el 41% de las mujeres con diagnóstico de COVID-19 eran asintomáticas, un subgrupo con bajo riesgo de complicaciones. Por lo tanto, se debe esperar un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad para la población embarazada en general, especialmente en los países de ingresos bajos a medianos.

Encontramos que el 12,1% de los recién nacidos de mujeres con pruebas positivas también dieron positivo, una cifra más alta que en una revisión sistemática reciente.<sup>34</sup> Especulamos si la contaminación en el momento del parto por cesárea fue responsable porque la tasa en este subgrupo positivo de madre / recién nacido fue 72,2%. Es tranquilizador, dado que el SARS-CoV-2 no se ha aislado de la leche materna,<sup>35</sup> la lactancia materna no se asoció con ningún aumento en la tasa de neonatos con prueba positiva.

Nuestros resultados reflejan principalmente COVID-19 diagnosticado en el tercer trimestre. Por lo tanto, las mujeres con diagnóstico de COVID-19 o cuyo embarazo terminó antes en el embarazo están subrepresentadas, ya sea porque nuestro estudio fue exclusivamente hospitalario o porque la infección temprana puede manifestarse con síntomas leves, que se ignoran o se tratan en atención primaria. Alternativamente, la mayoría de las mujeres podrían haber evitado el hospital hasta el final del embarazo o durante el trabajo de parto. Claramente, el efecto de COVID-19 al principio del embarazo necesita ser estudiado con urgencia.

### **Limitaciones**

Nuestro estudio tiene limitaciones esperadas. Idealmente, hubiéramos recopilado datos prospectivamente de todos los embarazos en las instituciones participantes, pero esto no fue práctico debido a la gran cantidad de partos. Hubo un pequeño riesgo de sesgo de selección asociado con el grupo de referencia de mujeres sin diagnóstico de COVID-19, a pesar de todos los esfuerzos para asegurar que representaran una muestra imparcial de la población general de embarazadas no infectadas. La selección de casos con diagnóstico de COVID-19 se vio afectada por si se realizaron pruebas de rutina, el conocimiento de los síntomas de COVID-19 particularmente al comienzo de la pandemia y la disponibilidad de kits de prueba. Cuando se han introducido las pruebas universales en el embarazo, las tasas positivas de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real son de 0,5% a 14% en mujeres asintomáticas. Por lo tanto, este grupo de mujeres sin diagnóstico de

COVID-19 puede haber incluido un pequeño número de mujeres infectadas asintomáticas. (un efecto cruzado cuando las mujeres sin diagnóstico de COVID-19 se inscribieron antes del parto), lo que daría lugar a estimaciones más conservadoras al reducir las diferencias entre los grupos. Finalmente, reconocemos el riesgo de sesgo de notificación relacionado con la morbilidad materna y neonatal porque las mujeres con diagnóstico de COVID-19 y sus recién nacidos pueden haber sido evaluadas, analizadas y reportadas más eventos que en la muestra de mujeres sin diagnóstico de COVID-19. Sin embargo, estamos seguros de que los resultados reflejan un verdadero aumento del riesgo debido a nuestro cuidadoso seguimiento de los datos y al uso de marcadores de morbilidad grave.

### **Conclusiones**

En resumen, en este estudio, la infección por COVID-19 durante el embarazo se asoció con un riesgo sustancial de morbilidad y mortalidad en las madres en el posparto y sus bebés en todo el mundo, en comparación con sus contrapartes embarazadas no infectadas, especialmente si estas personas presentaban síntomas o comorbilidades. Existe una necesidad urgente de hacer un seguimiento con estas madres y bebés debido a los posibles efectos a largo plazo en la salud, incluido el COVID-19 a largo plazo.

*Traducido por Santiago Vommaro*