

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Evaluación del impacto de la pandemia del COVID-19 en
embarazadas: análisis de riesgo de infección y manejo
farmacológico**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Mercedes Mota Pérez

DIRIGIDA POR

Trinidad Lucía Cea Soriano

Madrid

© María Mercedes Mota Pérez, 2024

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE LA PANDEMIA DE COVID-19 EN EMBARAZADAS:
ANÁLISIS DE RIESGO DE INFECCIÓN Y MANEJO FARMACOLÓGICO

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

MARÍA MERCEDES MOTA PÉREZ

DIRECTORA

TRINIDAD LUCÍA CEA SORIANO

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE LA PANDEMIA DE COVID-19 EN EMBARAZADAS:
ANÁLISIS DE RIESGO DE INFECCIÓN Y MANEJO FARMACOLÓGICO

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

MARÍA MERCEDES MOTA PÉREZ

DIRECTORA

TRINIDAD LUCÍA CEA SORIANO

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Me siento profundamente agradecida con todos los que me han acompañado a lo largo del camino de esta tesis doctoral.

En primer lugar quiero darle las gracias a mi directora y tutora, Trinidad Lucía Cea Soriano, por su contribución con su sabiduría a esta tesis, por transmitirme su vitalidad transformándola en motivación, por su guía constante, inspiración, incansable compromiso y su apoyo incondicional; contagiándome su pasión por la investigación y haciéndome crecer a nivel personal y profesional. En segundo lugar, mi agradecimiento a Consuelo Huerta que me ha acompañado en momentos cruciales con su pericia, aportándome tranquilidad y seguridad.

Me gustaría también expresar mi gratitud hacia el equipo de BIFAP, por facilitarme los datos con los que se ha podido elaborar esta tesis y, especialmente, a Loles y Miguel Ángel, por su buena predisposición para ponerme en contacto con Lucía y Consuelo, brindándome la oportunidad de avanzar en mi carrera profesional. También, agradezco el apoyo logístico, tecnológico y burocrático brindado, tanto por el personal de la Secretaría del doctorado como por la Biblioteca de la Universidad Complutense de Madrid.

Gracias infinitas a mis coautores por sus contribuciones esenciales para este trabajo; a mi madre por su amor incondicional, comprensión, motivación e importantes momentos cedidos -de estar juntas- a esta tesis; a mi padre cuya energía vive en mí y me da fuerza en cada momento; y a mis hermanos y amigos que han contribuido a darme apoyo moral en los momentos difíciles. A todos gracias de corazón.

ÍNDICE

ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT	18
ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	27
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	32
1. INTRODUCCIÓN	36
1.1. Infección por SARS-CoV-2. Etiología, epidemiología, magnitud y distribución por grupos	38
1.2. Embarazadas como Grupo de Riesgo	42
1.3. Manejo Farmacológico de COVID-19, con especial atención a la mujer gestante	46
1.4. La Farmacoepidemiología y el uso de las bases de datos automatizadas	47
1.5. La Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP)	51
1.5.1. Procedimientos para garantizar la confidencialidad de la información en BIFAP	52
1.5.2. Cobertura poblacional de BIFAP	56
1.5.3. Identificación de embarazo usando BIFAP	57
2. JUSTIFICACIÓN	59
2.1. ¿Por qué analizar el riesgo de infección por SARS-CoV-2 en embarazadas? ..	61
2.2. ¿Qué fármacos estaban disponibles para las embarazadas?	62

3. ESTUDIO 1	64
- Hipótesis.....	65
- Objetivo Principal.....	65
- Objetivos Específicos.....	65
4. ESTUDIO 2	66
- Hipótesis.....	67
- Objetivo Principal.....	67
- Objetivos Específicos.....	67
5. MATERIAL Y MÉTODOS	68
5.1. Diseño de estudios	69
5.1.1. Fuente de Datos, común para los dos estudios.....	69
5.2. Metodología del Estudio 1	70
5.2.1. Población de estudio.....	70
5.2.2. Identificación de la cohorte de gestantes, tiempo de gestación.....	71
5.2.3. Cohorte de comparación.....	71
5.2.4. Identificación de la infección por SARS-CoV-2 y curso de la enfermedad...72	
5.2.5. Resto de covariables.....	72
5.2.6. Análisis estadístico.....	73
5.3. Metodología del Estudio 2	75
5.3.1. Población de estudio.....	75

5.3.2. Identificación de la cohorte de gestantes, tiempo de gestación e identificación de infección por SARS-CoV-2.....	75
5.3.3. Cohorte de comparación.....	75
5.3.4. Exposición a medicamentos en ambas cohortes.....	76
5.3.5. Análisis estadístico.....	76
6. RESULTADOS.....	79
6.1.Resultados del Estudio 1.....	80
6.1.1. Inicio de la infección por SARS-CoV-2 en ambas cohortes del estudio.....	80
6.1.2. Aparición de COVID-19 según el evento del embarazo.....	85
6.1.3. Evolución clínica de la infección por SARS-CoV-2.....	86
6.1.4. Análisis de regresión de Cox: Factores de riesgo de infección por SARS-CoV-2.....	88
6.2. Resultados del Estudio 2.....	93
6.2.1. Distribución de las embarazadas durante la pandemia de SARS-CoV-2.....	93
6.2.2. Patrones de utilización de fármacos durante la pandemia de SARS-CoV-2 entre embarazadas con y sin COVID-19.....	96
6.2.3. Patrones de utilización de fármacos en el curso de la infección por SARS-CoV-2.....	100
6.2.4.Patrones de utilización de fármacos frente a COVID-19, específicos y de soporte.....	102
7.- DISCUSIÓN.....	109
7.1. Discusión del Estudio 1.....	110
7.1.1. Limitaciones.....	114

7.2.- Discusión del Estudio 2	116
7.2.1. Limitaciones	120
8.- CONCLUSIONES	122
8.1. Conclusiones Estudio 1	123
8.2. Conclusiones Estudio 2	124
9.- BIBLIOGRAFÍA	125
10. ANEXOS	135
ANEXO I: CÓDIGOS ATC DE FÁRMACOS CONSIDERADOS EN AMBOS ESTUDIOS	136
ANEXO II: PÓSTER	147
<i>The risk of SARS-CoV-2 infection in pregnant women. An observational cohort study using the BIFAP database</i>	
ANEXO III: ESTUDIO 1	149
<i>The Risk of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women: An Observational Cohort Study Using the BIFAP Database</i>	
ANEXO IV: ESTUDIO 2	163
<i>COVID-19 Distribution in Pregnancy, Drug Use Patterns and COVID-19 Medication during the Pandemic in Spain: Data from Real-World Electronic Health Records & Graphical Abstract.</i>	

RESUMEN / ABSTRACT

RESUMEN:

Introducción: Las mujeres durante el embarazo experimentan varios cambios fisiológicos e inmunológicos que podrían aumentar el riesgo de cualquier infección, incluido el SARS-CoV-2; de ahí que se considerara una población de riesgo para COVID-19 de la que, además, se sabe poco sobre su manejo farmacológico durante la pandemia.

Objetivo: Se propuso cuantificar el riesgo de infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo utilizando tres ventanas temporales (Embarazo, Puerperio y Post-puerperio) en comparación con las mujeres en edad fértil sin embarazo. Además, se evaluó la distribución de COVID-19 entre embarazadas, los patrones de utilización de medicamentos en embarazadas durante la pandemia y la medicación específica frente a SARS-CoV-2 administrada a las embarazadas con infección, estratificando por edad gestacional y ola pandémica.

Métodos: Para la cuantificación del riesgo de infección por SARS-CoV-2 en embarazadas (Estudio 1): Se utilizaron datos de la base de datos BIFAP y un algoritmo validado para identificar todos los embarazos durante el año 2020. Las embarazadas se emparejaron, a fecha de última regla (FUR), (1:4) por edad, CC.AA., y duración del embarazo/tiempo de seguimiento con una cohorte de mujeres en edad fértil, descartándose todas las mujeres con infección por SARS-CoV-2 antes de entrar en el estudio, y se hizo una estimación de las tasas de incidencia de SARS-CoV-2 con intervalos de confianza (IC) del 95% expresados por 1.000 personas-mes, así como de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, globales y estratificadas en tres ventanas temporales: durante el embarazo, en el puerperio (desde el parto hasta el día 42 días postparto) y después del puerperio (desde el día 43 hasta el final del periodo de estudio, es decir, junio de 2021). Se realizó una regresión de Cox para evaluar los factores de riesgo de infección por SARS-CoV-2 y se calculó la tasa de incidencia de la infección por SARS-CoV-2 expresada por 1.000 personas-mes.

Para evaluar la Distribución de embarazadas con COVID-19 y su manejo farmacológico durante la pandemia (Estudio 2) según ola pandémica y semana gestacional, se seleccionó una cohorte retrospectiva de embarazadas con y sin (c/s) COVID-19, de 15-49 años validadas en BIFAP, desde enero de 2020 hasta diciembre de 2022. Las embarazadas con COVID-19 se emparejaron (1:3) con las embarazadas libres de COVID-19 por edad, edad gestacional, duración del embarazo y resultado del mismo (8.413 vs 24.975). Se realizó un análisis descriptivo de los casos de COVID-19 entre las embarazadas, se estimaron los patrones de consumo de fármacos en embarazadas c/s COVID-19 y se evaluaron los fármacos específicos frente a la infección, en la semana anterior/posterior al diagnóstico.

Resultados: En el Estudio 1, hubo un total de 103.185 embarazadas emparejadas con 412.740 mujeres en edad fértil, con una edad media de 32,3 años. Las tasas de incidencia de infección por SARS-CoV-2 correspondientes a las cohortes fueron: 2,44 casos por 1.000 personas-mes para embarazadas (IC 95%: 2,40-2,50) y 4,29 (IC 95%: 4,15-4,43) para la cohorte de comparación. La razón de tasas de incidencia (TIR) del SARS-CoV-2 fue de 1,76 (IC del 95%: 1,69-1,83) durante el embarazo, 1,30 (IC 95%: 1,20-1,41) durante el puerperio y de 1,19 (IC 95%: 1,15-1,23) después del puerperio. Además del propio embarazo, otros factores de riesgo importantes fueron la obesidad (1,33 [IC 95%: 1,23-1,44]) y la diabetes (1,23 [IC 95%: 1,10-1,50]).

Dentro del Estudio 2, entre la cohorte de embarazadas, los casos de COVID-19 aumentaron gradualmente, alcanzando sus máximos en la quinta y segunda olas. Con respecto al manejo farmacológico, el 72% de las embarazadas con COVID-19 recibieron al menos una prescripción frente al 66,6% de las que no tenían COVID-19, siendo las hormonas tiroideas, los suplementos de hierro, antitrombóticos del grupo de la heparina, otros analgésicos, antibióticos y AINEs, los fármacos más prescritos en ambos grupos. En el grupo con COVID-19, durante el curso de la infección, se observó un aumento de los antitrombóticos del grupo de la heparina (40

prescripciones por cada 100 mujeres), otros analgésicos (19,64), antibióticos (6,95), AINEs (6,29) y corticosteroides (5,80).

Conclusiones: Las embarazadas presentan un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 en comparación con las mujeres en edad fértil no embarazadas. No obstante, existe una tendencia a revertir el riesgo al concluir el embarazo, disminuyendo en el puerperio y, más aún, después del puerperio.

Las tasas de prescripción en embarazadas fueron similares en comparación con los estudios previos a la pandemia y el uso de fármacos compatibles con los tratamientos de COVID-19 se ajustó a las directrices que se fueron dando según la evidencia del momento.

ABSTRACT

Introduction: Women during pregnancy undergo several physiological and immunological changes that could increase the risk of any infection, including SARS-CoV-2; hence, it was considered an at-risk population for COVID-19 for which, in addition, little is known about its pharmacological management during the pandemic.

Objective: It was proposed to quantify the risk of SARS-CoV-2 infection during pregnancy using three time windows (Pregnancy, Puerperium and Post-puerperium) compared to women without pregnancy, as well as to investigate COVID-19 distribution, drug use patterns and COVID-19 medication, stratifying by gestational age and pandemic wave.

Methods: For quantification of the risk of SARS-CoV-2 infection in pregnant women (Study 1): Data from the BIFAP database and a validated algorithm were used to identify all pregnancies during 2020. Pregnancies were matched (1:4) by age, region, and length of pregnancy with a cohort of women of childbearing age. All women with SARS-CoV-2 infection before entering the study were discarded. We estimated incidence rates of SARS-CoV-2 with 95% confidence intervals (CI) expressed by 1.000 person-months, as well as Kaplan-Meier figures overall and also stratified according to pregnancy period: during pregnancy, in the puerperium (from end of pregnancy up to 42 days) and after the puerperium (from 43 days after pregnancy up to the end of study period (i.e., June 2021)). We conducted Cox regression to assess risk factors for SARS-CoV-2 infection. The incidence rate of SARS-CoV-2 infection expressed by 1.000 person-months and estimated.

To investigate the Distribution of pregnant women with COVID-19 and their pharmacological management during the pandemic (Study 2) according to pandemic wave and gestational week, we conducted a retrospective cohort of validated pregnancies aged 15-49 years, from January 2020 to December 2022, using the BIFAP database. An identified cohort of pregnant

women with COVID-19 was matched by age, gestational age, length of pregnancy and outcome to a cohort free of COVID-19 (8.413 vs. 24.975). We performed a descriptive analysis on COVID-19 cases, estimated the drug use patterns and assessed COVID-19-specific drugs within the week prior/after diagnosis, stratified by pandemic wave and gestational week

Results: Regarding study 1, there were a total of 103,185 pregnant women matched with 412,740 women of childbearing age, with a mean age of 32.3 years. The incidence rates of SARS-CoV-2 infection for the cohorts were: 2.44 cases per 1000 person-months for pregnant women (95% CI: 2.40-2.50) and 4.29 (95% CI: 4.15-4.43) for the comparison cohort. The incidence rate ratio (IRR) of SARS-CoV-2 was 1.76 (95% CI: 1.69-1.83) during pregnancy, 1.30 (95% CI: 1.20-1.41) during the puerperium, and 1.19 (95% CI: 1.15-1.23) after the puerperium. In addition to pregnancy itself, other important risk factors were obesity (1.33 [95% CI: 1.23-1.44]) and diabetes (1.23 [95% CI: 1.10-1.50]).

Within study 2, among the pregnant cohort, COVID-19 cases increased gradually, peaking in the fifth and second waves. With respect to pharmacological management, 72% of pregnant women with COVID-19 received at least one prescription versus 66.6% of those without COVID-19. Thyroid hormones, iron supplements, antithrombotics from the heparin group, other analgesics, antibiotics and NSAIDs were the most prescribed drugs in both groups. In the COVID-19 group, during the course of the infection, an increase in antithrombotics from the heparin group (40 prescriptions per 100 women), other analgesics (19.64), antibiotics (6.95), NSAIDs (6.29) and corticosteroids (5.80) was observed.

Conclusions: Pregnant women have an increased risk of SARS-CoV-2 infection compared to non-pregnant women of childbearing age. However, there is a tendency to reverse the risk when the pregnancy ends, decreasing in the puerperium and, more so, after the puerperium.

Prescribing rates in pregnant women were similar compared to pre-pandemic studies and the use of drugs compatible with COVID-19 treatments was in line with recommendations.

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURAS

Figura 1. Periodos epidémicos de COVID-19 en España hasta el 28 de Marzo de 2022 para toda la población (1 ^º -6 ^º periodos pandémicos).....	41
Figura 2. Esquema de anonimización y disociación de datos de BIFAP.....	55
Figura 3. Cobertura poblacional de BIFAP.....	56
Figura 4. Diagrama de flujo del diseño del Estudio 1.....	74
Figura 5. Diagrama de flujo del diseño del Estudio 2.....	78
Figura 6. Curva de Kaplan-Meier. Estimación del tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2, durante el período de embarazo.....	83
Figura 7 y 8. Incidencia acumulativa de Kaplan Meier de la infección por SARS-CoV-2 según el periodo del puerperio (figura de la izquierda) y el posterior al puerperio (figura de la derecha)....	83
Figura 9. Eventos en el Embarazo y su asociación con la aparición de COVID-19.....	86
Figura 10. Comorbilidades y su asociación con la aparición de COVID-19.....	90
Figura 11. Medicación y su asociación con la aparición de COVID-19.....	92
Figura 12. Distribución de mujeres embarazadas con COVID-19 por semana gestacional y trimestre(t).....	93
Figura 13. Distribución de embarazadas con COVID-19 por semanas gestacionales y olas durante la pandemia, destacando el pico máximo.....	95

Figura 14. Número medio de prescripciones por 1.000 mujeres embarazadas y trimestre (t). Los opioides, antimicóticos y medicamentos para el estreñimiento han sido revisados pero no incluidos en el gráfico, ya que el patrón de uso es bajo (< 2 prescripciones/1.000 mujeres por t) y similar en ambos grupos. Se han suprimido los decimales.....	97
Figura 15. Número medio de prescripciones con fármacos específicos frente a COVID-19 por 1.000 embarazadas y trimestre (t), c/s COVID-19.....	99
Figura 16. Número medio de prescripciones por cada 100 embarazadas con COVID-19 por edad gestacional.....	100
Figura 17. Número medio de prescripciones por cada 100 embarazadas con COVID-19 por semana gestacional y por ola pandémica.....	101
Figura 18. Prescripciones por 100 embarazadas con COVID-19, por grupos terapéuticos según semana gestacional en el curso de la infección, durante toda la pandemia.....	103
Figura 19. Número medio de prescripciones por 100 embarazadas con COVID-19 por olas, grupos terapéuticos y semana gestacional, en el curso de la infección. Tocilizumab y opioides no figuran en el gráfico porque sólo tienen prescripciones ocasionales en algunas olas.....	104
Figura 20. Proporción de antibióticos por principio activo prescritos en las embarazadas COVID-19, durante el curso de la infección.....	106
Figura 21. Proporción de otros analgésicos y AINEs por principio activo, prescritos en las embarazadas con COVID-19, durante el curso de la infección	107
Figura 22. Proporción de antivirales por principio activo prescritos en las embarazadas con COVID-19, durante el curso de la infección.....	108
Figura 23. Proporción de corticosteroides por principio activo prescritos en las embarazadas con COVID-19, durante el curso de la infección.....	108

TABLAS

Tabla 1. Características basales de ambas cohortes.....	81
Tabla 2. Tasas de incidencia de la infección por SARS-CoV-2 según el momento del embarazo y postparto.....	84
Table 3. Tasas de Incidencia de COVID-19 restringido a embarazadas, según evento de embarazo.....	85
Table 4. Características y curso clínico de Infección por SARS-CoV-2 en ambas cohortes.....	87
Tabla 5. Tasas de incidencia de COVID-19 restringidas a las mujeres durante el embarazo y sus pares (excluidas las mujeres infectadas después del embarazo).....	88

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AINEs: Antiinflamatorios No Esteroideos

AIT: Accidente Isquémico Transitorio

AP: Atención Primaria

ARA 2: Bloqueantes de los receptores de angiotensina 2

ARN: Ácido Ribonucleico.

ATC: Código de clasificación anatómico-terapéutico-químico asignado por el Centro Colaborador para la Metodología de las Estadísticas de Medicamentos de la OMS.

BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria

CC.AA.: Comunidad Autónoma

CDC: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades

CIE-9: Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª Revisión.

CIPC-2: Clasificación Internacional de Atención Primaria-Segunda Edición

CNE: Centro Nacional de Epidemiología

COVID-19: La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2.

Regresión de Cox: modelo de riesgos proporcionales, análisis de supervivencia.

CPD: Centro de procesamiento de datos

c/s: Con y sin

DE: Desviación Estándar

EC: Ensayos Clínicos

ECA 2: Enzima convertidora de angiotensina 2

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

ENSE: Encuesta Nacional de Salud de España

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

FUR: Fecha de la Última Regla

HBPM: Heparina de bajo peso molecular

HCQ: Hidroxicloroquina

HR: Hazard Ratio

IAV: Infección por Virus de la Influenza A

IBP: Inhibidores de la Bomba de Protones

IC: Intervalos de Confianza

IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IMC: Índice de Masa Muscular

IQR: Rango Intercuartílico

IR: Tasa/ Ratio de Incidencia

IRR: Razón de tasas/ratios de incidencia

i.u.: intrauterina

MAP: Médicos de Atención Primaria

nm: nanómetro

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

RENAVE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

SARS-CoV-2: Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo

SETH: Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.

SiViES: Sistema de Vigilancia en España

SNS: Sistema Nacional de Salud

SRAA: Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Infección por SARS-CoV-2. Etiología, epidemiología, magnitud y distribución por grupos

Desde que se declaró la pandemia por la OMS (Organización Mundial de la Salud), se abrió un período de incertidumbre en todos los ámbitos de la vida de los habitantes del planeta, especialmente, en el mundo sanitario; dado que nos enfrentábamos a un patógeno desconocido (Coronavirus SARS-CoV-2) y no sabíamos qué herramientas farmacológicas utilizar en la población general y, menos aún, en los colectivos vulnerables, a los que pertenecen las embarazadas -objetivo de esta investigación-, con las que se debe tener especial cuidado para evitar posibles efectos colaterales / secundarios, en ellas y en su descendencia.

El coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 o SARS-CoV-2 pertenece a la familia *Coronaviridae*, género β -coronavirus¹, con genoma similar al del coronavirus del murciélago por lo que podrían compartir el mismo ancestro, lo que le apunta a su huésped natural y de ahí su transmisión zoonótica a humanos, pasando por muchas especies de hospedadores intermedios alternativos como son tortugas y pangolín². Es un virus de ARN monocatenario lineal de polaridad positiva, de 100-160 nm de diámetro, esférico y con envuelta lipídica de la que emergen unas espículas de unos 20 nm, que le dan un aspecto de corona solar. Los estudios filogenéticos muestran que comparten ancestro común con el virus del síndrome respiratorio agudo (SARS-CoV) y del coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). En la actualidad, se conocen siete coronavirus que infectan a humanos: CoVh-229E, CoVh-OC43, CoVh-NL63, CoVh-HKU1, SARS-CoV, SARS-CoV-2 y MERS-CoV.

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el SARS-CoV-2, identificado por primera vez en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, China. Esta enfermedad cursa con síntomas como: fiebre, tos seca y cansancio, aunque también pueden presentarse otros síntomas como disnea, dolor de garganta, ageusia y/ o anosmia, y dolores musculares. En algunos casos, la

enfermedad puede causar complicaciones graves, especialmente en personas mayores o con comorbilidades, como neumonía, insuficiencia respiratoria o incluso la muerte. En esta tesis se utilizarán indistintamente los términos de infección por SARS-CoV-2 y COVID-19.

El SARS-CoV-2 se propaga principalmente a través de gotitas respiratorias y aerosoles, cuando una persona infectada tose, estornuda o habla y ésta entra en contacto con las mucosas de la boca, nariz u ojos de personas cercanas. Por este motivo, el uso de mascarillas en lugares públicos, el distanciamiento social (al menos de un 1 metro entre personas), la limitación del contacto interpersonal a menos de 15 minutos, la ventilación de espacios interiores, la realización de pruebas de diagnóstico y el rastreo de contactos para identificar y aislar rápidamente a las personas infectadas, así como el lavado frecuente de manos (con agua y jabón o el uso de desinfectante de manos a base de alcohol), puede reducir eficazmente el riesgo de exposición y transmisión. La transmisión vertical no se suele dar, no obstante se ha reportado algún caso de infección congénita por SARS-CoV-2 por transmisión transplacentaria³ en un neonato de una madre infectada en el tercer trimestre y con compromiso neurológico, aunque los mecanismos de transmisión no están claros dado que también puede haber transmisión madre-hijo a través de intercambio de fluidos. La transmisión parece verse afectada por variables físicas como son la temperatura, la humedad, las corrientes de aire, el pH y la radiación del ambiente, entre otros. Aunque los datos sugieren que los fómites podrían contribuir a la propagación comunitaria y nosocomial del SARS-CoV-2, hay que interpretar los resultados con cautela⁴.

La radiografía que nos dejan los dos años de pandemia es de 6 olas pandémicas principales (hasta el 28/03/2022) que serán las consideradas en esta tesis, producidas por distintas variantes, consecuencia de mutaciones del virus (Figura 1). A partir del 28/03/2022 se añade una 7ª ola pandémica donde se cambió la estrategia de vigilancia y control de COVID-19 debido al aumento de la cobertura vacunal y la inmunidad adquirida a partir de infecciones naturales; indicando que

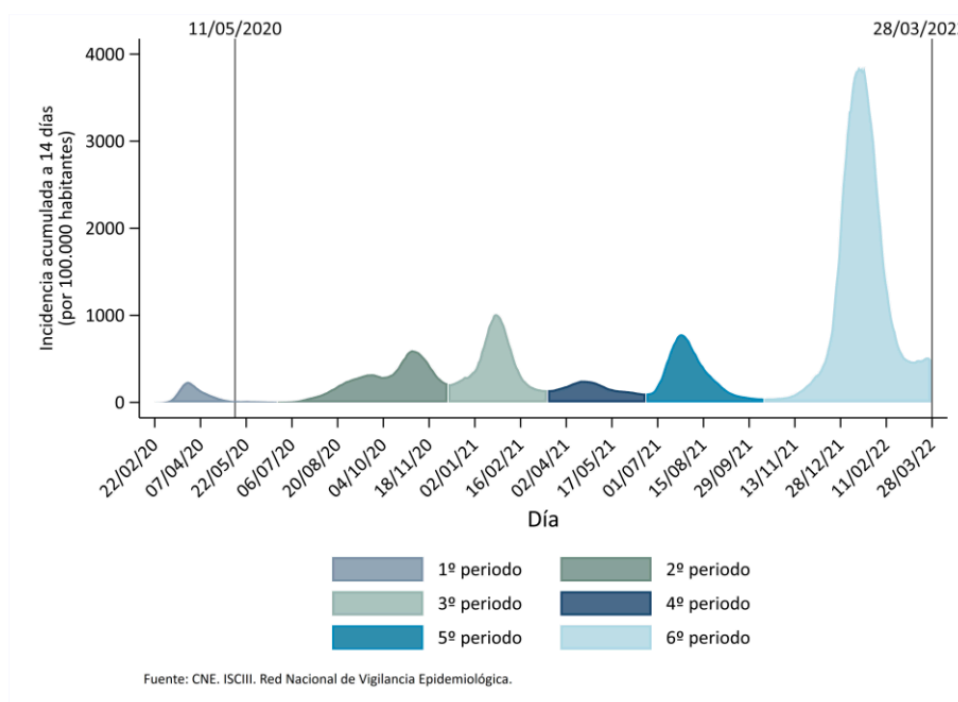
el diagnóstico microbiológico se debía realizar en los individuos mayores o igual a 60 años, así como en los hospitalizados y en personas de colectivos vulnerables de cualquier edad 5. El cómputo final dejó 682.216 hospitalizaciones, 56.277 ingresos en UCI y 122.057 defunciones con COVID-19, notificadas en España⁶. Entre las distintas olas, destacan la primera que fue la más dura y letal, quizá por el desconocimiento, desbordamiento hospitalario, dolor y parón mundial, la cuarta, vinculada a la variante Delta (identificada en India a finales de 2020) que, a su vez, se asocia a un cuadro de enfermedad más grave que la de la variante Ómicron que se vincula a la quinta-sexta olas (identificada en Sudáfrica en Noviembre/2021) y se caracterizó por su rápida propagación⁷. La OMS denominó a las variantes con letras del alfabeto griego y se encargaba de hacer actualizaciones semanales informando sobre estas variantes, su distribución geográfica y sus características fenotípicas (transmisibilidad, gravedad de la enfermedad, riesgo de reinfección e impactos en el diagnóstico y eficacia de las vacunas).

Resulta complicado estimar con precisión el tamaño de la pandemia de COVID-19 y la gravedad de la infección por SARS-CoV-2, debido a las incoherencias en los datos disponibles, dada la sobrecarga de los Sistemas Nacionales de Salud, sobre todo, durante el periodo del confinamiento. No obstante, al considerar los datos del Informe nº 182 (julio/2023) sobre la situación de COVID-19 en España, se describe que desde la 2ª a la 6ª ola pandémica se notificaron 11.022.768 casos de COVID-19 en España, de los cuales el 52,8% eran mujeres, con una mediana de edad de 38 años, siendo mayor en mujeres que en hombres (38 y 37 años) y donde el grupo de 40-49 años fue el más representado (18,2%) seguido del grupo de 30 a 39 (15,5%). El 50,2 % del total de los casos notificados presentó síntomas y el ámbito más frecuente de exposición se dio en el entorno domiciliario (32%). Un 3,6% de los casos fueron hospitalizados y de éstos un 9,8% ingresaron en UCI y un 18,1% fallecieron. Los hombres presentaron un mayor porcentaje de hospitalización (a partir de 40 años) y de ingreso en UCI (a partir de 10 años), que las mujeres. La

letalidad aumenta a partir de los 60 años. Con respecto a la hospitalización y los ingresos en UCI aumentan a partir de 30 años, en todos los períodos, con excepción del ingreso en UCI que disminuye a partir de los 70 años⁸.

Aunque todo el mundo es susceptible al virus, la pandemia de COVID-19 ha mostrado su carácter sindémico⁹, teniendo mayor impacto en los grupos con presencia de desigualdades socioeconómicas (clase, género, etnia, situación administrativa, edad, condiciones de vivienda, hacinamiento, condiciones de trabajo, comorbilidades...), aumentando así el riesgo de infección y la gravedad de la enfermedad.

Figura 1. Periodos epidémicos de COVID-19 en España hasta el 28 de marzo de 2022 para toda la población (1º-6º periodos pandémicos)



Por otro lado, se desarrollaron vacunas contra la COVID-19 para la prevención de la enfermedad con una nueva tecnología de ARN mensajero. La OMS trabajó con socios para garantizar un acceso equitativo a las vacunas en todo el mundo, especialmente en países de ingresos bajos y medianos. Varias variantes, pero no todas, son más resistentes a los medicamentos antivirales y menos susceptibles a los anticuerpos/vacunas. La variante Delta, que dominó el mundo hasta noviembre de 2021, provoca un mayor riesgo de hospitalización y muerte, pero sigue siendo muy susceptible a las vacunas actuales. La variante Ómicron, se caracteriza por una mayor transmisibilidad y una menor susceptibilidad a los anticuerpos⁶.

1.2. Embarazadas como Grupo de Riesgo

La información sobre COVID-19 y embarazo es limitada, de ahí la necesidad urgente de esclarecer el efecto producido por esta infección, teniendo como enfoque tanto a las embarazadas como a los efectos en el embarazo. Durante el embarazo, se experimentan cambios fisiológicos e inmunológicos que hacen a las mujeres más vulnerables frente a cualquier infección o virus. Existen resultados de diversos estudios sobre el riesgo de eventos adversos perinatales asociados a infecciones virales tipo gripe, más concretamente, se ha asociado a un mayor riesgo de muerte fetal intrauterina (i.u.). Pese a la controversia en la asociación, algunos estudios han encontrado un mayor riesgo de muerte fetal¹⁰⁻¹⁶. En lo que respecta a la evidencia de COVID-19 y embarazo, en un estudio que incluyó a un total de 91.412 mujeres en edad reproductiva con infecciones por coronavirus, aquellas que estaban embarazadas presentaron un 50% más probabilidades de terminar en las unidades de cuidados intensivos (UCI) que sus pares no embarazadas. Las embarazadas también tenían un 70% más de probabilidades de necesitar ventiladores, aunque no presentaron más riesgo de mortalidad¹⁷. Durante el embarazo, el sistema inmunitario materno presenta modulaciones que podrían afectar a la respuesta frente a las infecciones virales^{18,19}. Por

ejemplo, la infección por otros coronavirus, como el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) y el de Oriente Medio, durante el embarazo, se ha asociado a mayores tasas de letalidad y a complicaciones más graves^{20,21}. Además de los cambios inmunológicos sistémicos, durante el embarazo, se produce una disminución de la capacidad pulmonar y una incapacidad para eliminar secreciones que hace a las embarazadas más vulnerables a las infecciones respiratorias²².

Otro ejemplo de infección viral, frecuente y estacional, lo constituye la gripe A (infección por virus de la influenza tipo A (IAV)) que, en línea con un estudio preclínico en ratones, con y sin embarazo, puede poner en peligro a la descendencia de las embarazadas; dado que el virus tiene más tendencia a propagarse desde los pulmones por todo el cuerpo de la madre a través del torrente sanguíneo, y desencadenar una respuesta inmunológica hiperactiva (tormenta de citoquinas) que se asocia con hipoxia en la placenta y en el cerebro fetal, comprometiendo así el flujo sanguíneo en esta zona, de forma análoga a la de la preeclampsia, y exacerbándose por la liberación de citoquinas proinflamatorias y la retención de monocitos, neutrófilos y células T en la aorta; lo que puede conllevar a la reducción del peso placentario y restricción del crecimiento fetal e incluso aborto espontáneo tardío (≥ 13 semanas de gestación), además de partos prematuros. De esta manera, el embarazo se asoció con un nivel 10 veces mayor de ARNm viral en comparación con los ratones sin embarazo, y la infección materna por IAV no dio lugar a una transmisión transplacentaria directa del virus al feto. Este estudio contribuye a comprender cómo las infecciones virales podrían desencadenar la preeclampsia, u otros trastornos hipertensivos, en el embarazo²³. Por otro lado, en una revisión sistemática y metaanálisis que recopiló estudios observacionales sobre el embarazo como factor de riesgo de resultados graves de la infección por el virus de la gripe -realizados mayoritariamente durante la pandemia de gripe A de 2009-, se concluyó que la gripe durante el embarazo dio lugar a un mayor riesgo de ingreso hospitalario que

la infección por gripe en no embarazadas, pero que el riesgo de mortalidad tras la gripe fue similar entre embarazadas y no embarazadas²⁴ .

En otro estudio, publicado por el CDC (Centers for Disease Control and Prevention), se puede observar que la incidencia de gripe en embarazadas fue de 0,7-0,9% por mes durante la temporada de gripe, y la gripe prenatal se asoció con un mayor riesgo de resultados adversos del embarazo (como son la pérdida tardía del embarazo (Riesgo Relativo [RR] 10,7, IC del 95%: 4,3 a 27,0; $p < 0-0001$) y la reducción del peso medio al nacer de los recién nacidos únicos a término (-55,3 g, IC del 95%: -109,3 a -1,4; $p = 0-0,445$)^{25,26} .

Por otro lado, en una serie de 38 casos de mujeres embarazadas²⁷, se observaron complicaciones en el desarrollo del embarazo, en el feto o en el parto. En relación al embarazo se observó que hubo episodios de preeclampsia, diabetes gestacional e hipertensión gestacional, aunque la frecuencia de complicaciones parece ser similar a la de los embarazos que ocurren en mujeres sin COVID-19²⁸. Con respecto a la consecución del final del embarazo, en el estudio llevado a cabo por Prabhu et al, identificaron un total de 675 mujeres que fueron ingresadas para dar a luz en tres hospitales de New York. Un total del 10,4 % salió positivo a la prueba PCR de SARS-CoV-2, siendo casi el 80% de ellas asintomáticas. En aquellas con confirmación de COVID-19 se observaron mayores tasas de cesárea, así como complicaciones post-parto²⁹. En relación al feto, parece que la transmisión vertical, en principio, sería poco probable, aunque el hecho de observar casos lo considera posible³⁰. No obstante, el mecanismo más factible se produce mayoritariamente por el contacto estrecho entre madre e hijo, tras el nacimiento.

En cuanto a las pruebas de COVID-19 y embarazo, se han publicado varios metaanálisis, aunque algunos de ellos incluyeron un número reducido de pacientes. El estudio realizado por Di Mascio et al³¹ concluyó cómo las mujeres embarazadas hospitalizadas con infección por COVID-19 presentaban mayores tasas de parto prematuro, preeclampsia, parto por cesárea y muerte

perinatal. Un metaanálisis más reciente también concluyó que la infección grave por SARS-CoV-2 estaba fuertemente asociada con la preeclampsia y otros resultados adversos maternos y neonatales³². Otro metaanálisis centrado en el curso clínico de la infección por COVID-19 sugiere que el curso clínico y las características de la infección por COVID-19 en las embarazadas parecen similares a los de las mujeres no embarazadas³³. Los autores, también informaron de cómo los síntomas típicamente relacionados con la infección viral, es decir, fiebre y tos, seguidos de síntomas de anosmia, ageusia, mialgia, fatiga, dolor de garganta, malestar general, rigor, cefalea e inapetencia, eran los más frecuentes observados en las embarazadas³⁴.

También se ha observado que las embarazadas que presentan comorbilidades asociadas, parecen tener un mayor riesgo de complicaciones graves de la infección por SARS-CoV-2, influyendo así la gravedad de la enfermedad materna en los resultados obstétricos y neonatales³⁵.

Cabe señalar que la mayoría de los estudios han seleccionado a mujeres hospitalizadas o sintomáticas, lo que sobrerrepresenta a esta población. Sin embargo, se ha observado una elevada proporción de mujeres asintomáticas a las que se les realizó una prueba rutinaria de PCR con hisopo nasal/garganta cuando ingresaron en el paritorio³⁶. Asimismo, estudios previos han sugerido un curso más asintomático de la enfermedad en mujeres embarazadas^{37,38}. No obstante, aunque se han notificado tasas de infección más elevadas entre las embarazadas que entre las no embarazadas^{39,40}, los datos siguen siendo controvertidos, ya que aún no es posible concluir si el embarazo confiere más susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2. Por este motivo se ha planteado un primer estudio para esta tesis.

También se han descrito alteraciones de la coagulación en las personas que ingresan con COVID-19. Dado que el embarazo confiere un estado de hipercoagulabilidad, es de suponer que la infección por COVID-19 en la mujer embarazada incrementa el riesgo tromboembólico (ya de por sí incrementado durante el embarazo y exacerbado por la inmovilidad del confinamiento), por lo

que la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) realizó unas recomendaciones⁴¹ sobre trombotoprofilaxis en el embarazo y puerperio, durante la pandemia de COVID-19.

La salud mental es un factor clave para el bienestar y representa una carga de enfermedad importante para la sociedad. Centrándonos en las mujeres gestantes, los resultados preliminares del International Registry of Coronavirus Exposure in Pregnancy (IRCEP)⁴², han revelado como más del 70% de las mujeres refieren depresión y ansiedad, y más del 40% han dado positivo al cribado para la identificación del síndrome de estrés postraumático. Todo ello impulsa a un aumento del consumo de medicamentos ansiolíticos y antidepresivos, cuya monitorización debe tenerse en cuenta.

1.3. Manejo Farmacológico de COVID-19, con especial atención a la mujer gestante.

En relación a la utilización de medicamentos durante el embarazo, algunos estudios han observado como dos tercios de las embarazadas reciben al menos un fármaco durante el embarazo^{43,44}, identificando como fármacos más prescritos doxilamina-piridoxina, antibióticos, suplementos de hierro, antiseoretos, analgésicos y levotiroxina.

Durante la pandemia de COVID-19, las embarazadas y su descendencia podrían haber experimentado más dificultades para acceder a los servicios clínicos, incluidos el seguimiento, las visitas prenatales y el tratamiento farmacológico, entre otros; debido a varios factores como el confinamiento / bloqueo, las restricciones de viaje y el miedo a la infección. Estudios anteriores han detectado una utilización inadecuada de los servicios sanitarios y un retraso en el inicio de las visitas de atención prenatal⁴⁵⁻⁴⁷. Este hecho podría ser de especial relevancia por la posibilidad de que aumenten los problemas de salud mental maternos, como la depresión o la ansiedad clínicas, un tratamiento farmacológico inadecuado de las afecciones prenatales crónicas, y un seguimiento insuficiente del embarazo.

Siguiendo este razonamiento, existen otros factores relacionados con el propio embarazo que podrían verse afectados por las consecuencias de la COVID-19 y su manejo, incluyendo la elevada proporción de embarazos no planificados⁴⁸, la alta proporción de mujeres que recibieron al menos una prescripción durante el embarazo (46-93%) -siendo los fármacos más frecuentemente prescritos los indicados para infecciones, afecciones dolorosas, acidez estomacal y trastornos de las vías respiratorias altas como los antihistamínicos^{43,44,49-52}, y la edad materna avanzada. Un estudio realizado en EE.UU. mostró como la proporción de partos de mujeres de 35 a 39 años ha aumentado de 45,9 por 1.000 mujeres en 2010 a 52,7 en 2019^{53,54}. Este aumento de la edad materna también podría dar lugar a comorbilidades como diabetes preexistente o prediabetes gestacional, hipertensión e hiperlipidemia, que requieren una atención prenatal más estricta.

Centrándonos en las directrices y recomendaciones de tratamiento durante la pandemia de COVID-19, se han recomendado una serie de medicamentos como los corticosteroides (dexametasona) y otros aprobados como remdesivir, favipiravir, baricitinib, tocilizumab junto con otros utilizados fuera de indicación, como lopinavir-ritonavir, y altas dosis de hidroxiclороquina (HCQ). Se han realizado ensayos clínicos (EC) a nivel mundial para elaborar recomendaciones como los EC SOLIDARITY⁵⁵ y RECOVERY⁵⁶, promovidos por la OMS. Otras recomendaciones incluyen tratamientos farmacológicos de apoyo con heparina de bajo peso molecular (HBPM)⁵⁷⁻⁵⁹.

1.4. La Farmacoepidemiología y el uso de las bases de datos automatizadas

La farmacoepidemiología, es una disciplina que apoya a la farmacovigilancia dentro de la salud pública. Se centra en el estudio del uso y los efectos de los fármacos en la población. Esta disciplina engloba, por tanto, dos áreas de conocimiento diferentes: la farmacología y la epidemiología. Por un lado, la farmacología se encarga de estudiar los efectos de los fármacos en

los humanos, tratando la farmacocinética y la farmacodinamia. Por otro lado, está el método epidemiológico que incluye la cuantificación, asociación e impacto de posibles variables causales. Es por ello que la farmacoepidemiología ha utilizado la parte clínica de la farmacología, en el estudio y el entendimiento de los efectos adversos producidos por los fármacos, valiéndose del método epidemiológico para poder llevarlo a cabo⁶⁰.

La farmacoepidemiología tiene origen en los países desarrollados, donde se produce un crecimiento en la comercialización de fármacos. Con este crecimiento comienza a desarrollarse también una mayor preocupación por su uso y seguridad. Es en este campo donde la farmacoepidemiología ha hecho mayores aportaciones, siendo una herramienta de estudio de seguridad del uso de medicamentos en la etapa post-comercialización.

Los EC se realizan previamente a la autorización del medicamento, sin embargo, aportan una información limitada en cuanto a seguridad y eficacia, especialmente cuando su uso se extiende a grupos especiales o vulnerables, como son: embarazadas, ancianos, pacientes con otras enfermedades y/o polimedicados, y niños, todos excluidos de dichos EC. Es por ello que en el ámbito de la mujer gestante la farmacoepidemiología es una herramienta fundamental para estudiar eficacia y seguridad de medicamentos durante este período. Además, surgen incógnitas acerca de su utilización a largo plazo, al igual que pautas de administración no estudiadas en los ensayos. Por tanto, se requiere un seguimiento post-comercialización de los medicamentos, con el fin de detectar posibles efectos adversos no detectados durante los EC. Es precisamente, tras la autorización del medicamento, cuando se debe monitorizar estrechamente la identificación, cuantificación de forma precoz y evaluación de los nuevos riesgos, así como su impacto en la relación beneficio-riesgo del medicamento, responsabilidad que recae sobre la farmacovigilancia.

El sistema de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos permite identificar nuevos riesgos (señales), sin embargo, tiene algunas limitaciones. Por este motivo, se

hace necesario diseñar y llevar a cabo estudios específicos, utilizando el método farmacoepidemiológico, que nos permitan: confirmar la existencia del riesgo, caracterizarlo y cuantificarlo, identificar factores que modifican dicho riesgo, evaluar el impacto del medicamento sobre la salud pública y grupos vulnerables, y evaluar la efectividad de las medidas reguladoras que se adoptan para minimizar dichos riesgos.

Para realizar estos estudios post-comercialización, la farmacoepidemiología tradicionalmente ha utilizado la notificación de efectos adversos, sin embargo, esto implica períodos de estudio largos. En este escenario, cobran especial importancia las bases de datos sanitarias informatizadas, ya que han logrado poder crear cohortes de expuestos y no expuestos de forma muy costo-eficiente, optimizando el proceso (tiempo, costes y gran tamaño muestral fiable). La innovación más sobresaliente de estas últimas décadas en farmacoepidemiología ha sido la utilización de las bases de datos automatizadas para la investigación de los efectos de los medicamentos. Los avances en informática han permitido el registro de datos sanitarios de forma estructurada y prospectiva, en la historia clínica del paciente. Así, las bases de datos sanitarias basadas en la historia clínica han incrementado la eficiencia de recogida de datos a la hora de realizar dichos estudios, disminuyendo la posibilidad de caer en sesgos de recogida de información. Otras ventajas que aportan estas grandes plataformas de datos (Big Data), son el gran tamaño muestral con el que se pueden hacer los estudios y su gran validez externa, gracias a que el tiempo de seguimiento de una cohorte puede ser muy amplio y a bajo coste. Permiten además, dar respuestas a alertas de farmacovigilancia en tiempos más cortos para facilitar así la toma de decisiones sobre la seguridad de medicamentos. Un ejemplo de estas alertas⁶¹ lo constituyó la preocupación que surgió, en la pandemia, por la posibilidad de que los pacientes tratados con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) -incluyendo los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y los bloqueantes de los receptores

de angiotensina 2 (ARA 2)- pudieran ser más propensos a padecer COVID-19 o aumentar su gravedad, debido a que SARS-CoV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) como receptor de su proteína *spike* para invadir las células y replicarse y, por tanto, los inhibidores del SRAA podrían aumentar la expresión de la ECA2, facilitando así el acceso del SARS-CoV-2 a las células. En línea con esto, se realizó un estudio de población de casos en Madrid, España, en el que se recopiló información sobre comorbilidades y prescripciones, registradas retrospectivamente en las historias clínicas electrónicas de BIFAP, tanto de los casos como de los controles, observándose como resultado que los inhibidores del SRAA no aumentaban el riesgo de COVID-19 que requiriera ingreso hospitalario, incluyendo los casos mortales y los ingresados en UCI y, por tanto, se concluyó que no debían suspenderse los tratamientos para prevenir un caso grave de COVID-19 ⁶².

En los años setenta se crearon en Estados Unidos las primeras bases de datos sanitarias informatizadas con fines administrativos, apreciándose rápidamente su utilidad como fuentes de información para la realización de estudios farmacoepidemiológicos. Existen ya un buen número de bases de datos en Estados Unidos y Europa, con las que poder realizar estudios farmacoepidemiológicos. Entre ellas, destaca la base de datos británica CPRD-GOLD (*Clinical Practice Research Datalink – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*), anteriormente conocida como GPRD (*General Practice Research Database*). Se trata de uno de los mayores repertorios informatizados de registros médicos de atención primaria anonimizados vinculados, a nivel mundial. Con ella se han podido realizar más de 200 trabajos publicados en revistas científicas, entre los cuales abundan los estudios que evalúan los efectos adversos de los medicamentos. Otras bases de datos importantes, utilizadas con fines epidemiológicos, son Health Maintenance Organizations (HMO) en Estados Unidos y The Health Improvement Network (THIN) en Reino Unido.

1.5. La Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP)

En España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en concordancia con el artículo 5.1.g) del *Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano*, comenzó su iniciativa en Big Data, con el programa BIFAP (Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria), con el fin de utilizar la información recogida a partir de las historias clínicas electrónicas, por los médicos de atención primaria (MAP) del Sistema Nacional de Salud (SNS), para investigaciones farmacoepidemiológicas; permitiendo así realizar los estudios para obtener la evidencia necesaria en la toma de decisiones reguladoras sobre medicamentos, motivadas por problemas en su seguridad, y no limitar dicha información a tareas asistenciales, administrativas o de gestión ⁶³.

La atención primaria es, por lo general, la puerta de entrada a los servicios sanitarios y, en este nivel asistencial, se consultan la mayor parte de las necesidades de salud. De acuerdo con la ENSE 2017, durante ese mismo año el 86,8% de la población había consultado a un médico en los últimos 12 meses por algún problema, molestia o enfermedad (de cualquier tipo excepto dentista, pruebas diagnósticas y consultas realizadas durante hospitalizaciones). Fue más frecuente la consulta por parte de las mujeres (91,4%) que de los hombres (82,1%), principalmente en edad fértil: las diferencias son pequeñas en los menores de 15 años y a partir de los 65 años.

El médico y el pediatra de atención primaria son los que conocen globalmente la historia del paciente y registran de forma rutinaria y, por ende, prospectiva: sus diagnósticos, intervenciones, tratamientos y problemas sociosanitarios. Además, más del 80% de las recetas que se extienden en el SNS, son firmadas por los MAP. Por ello, podemos considerar que la

información que maneja éste es la más adecuada para la investigación farmacoepidemiológica.

1.5.1. Procedimientos para garantizar la confidencialidad de la información en BIFAP

La base de datos BIFAP surgió como un proyecto. El objetivo inicial fue crear, inspirándose en la base de datos británica GPRD (Clinical Practice Research Datalink), una fuente de información eficiente para la investigación farmacoepidemiológica en España, y para la detección y el análisis de señales de alerta en farmacovigilancia. Este proyecto se inició en enero de 2000 y, en el año 2001, se comenzó a recabar la colaboración de médicos y pediatras de atención primaria, registrándose desde entonces datos socio-sanitarios de los pacientes que acuden a consulta de forma electrónica, y que, en la actualidad, hacen de esta base de datos una herramienta epidemiológica de gran potencial en España, lo que se refleja en artículos científicos internacionales revisados y publicados, relacionados con la seguridad y uso de medicamentos, así como con los patrones de utilización de los mismos⁶⁴.

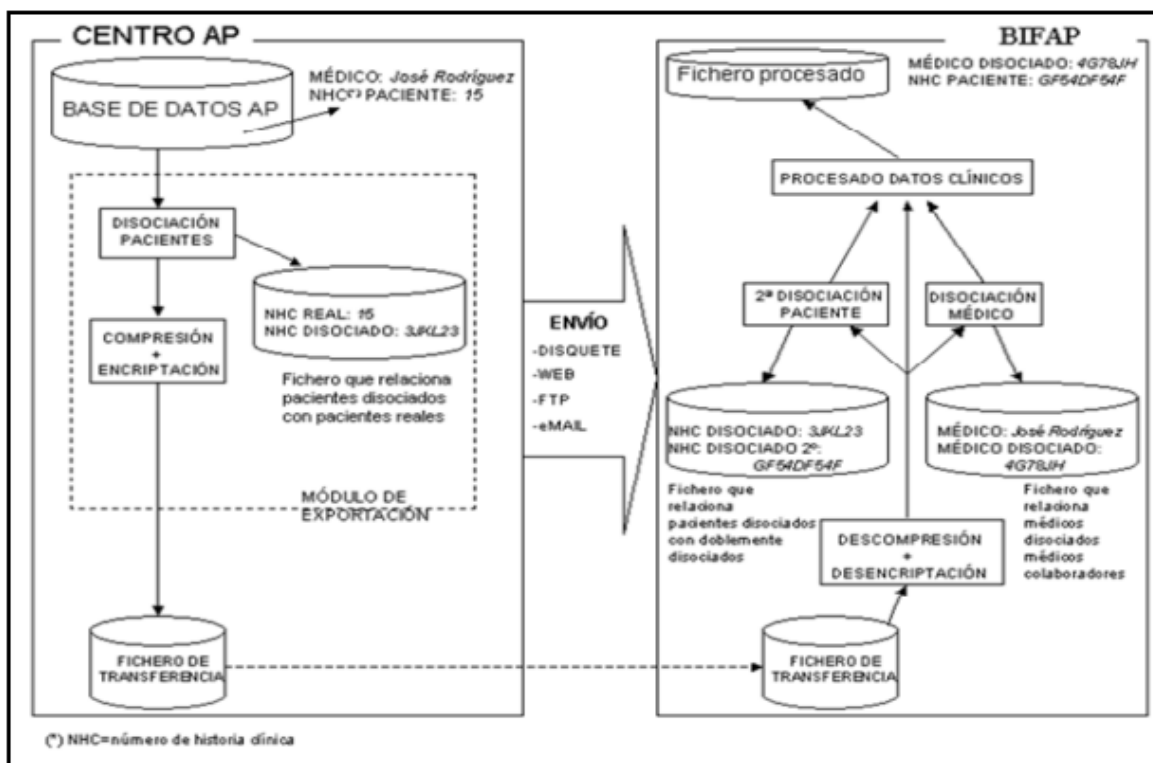
BIFAP es una base de datos poblacional, de registros médicos electrónicos longitudinales, de pacientes atendidos en el SNS, financiada y administrada por la AEMPS. Cuenta con un equipo constituido por farmacoepidemiólogos, MAP, estadísticos, informáticos y miembros representantes de cada una de las comunidades autónomas (CC.AA) participantes. El Centro de Procesamiento de Datos (CPD) de BIFAP está ubicado en la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEMPS. Incluye la información registrada en la práctica clínica habitual aportada por 15.373 médicos y pediatras de atención primaria del SNS, procedentes de 10 CC.AA. Los MAP registran los problemas de salud como episodios de atención e incluyen aspectos sociodemográficos, diagnósticos médicos, diagnósticos derivados de consultas y hospitalizaciones, resultados de pruebas complementarias, tratamientos prescritos y recetas emitidas (tanto en

formato papel como electrónicas). La información registrada en BIFAP es totalmente anónima y garantiza la confidencialidad del paciente, médico y centro de atención primaria, para que no sea posible su identificación en la base de datos. Esto se consigue a través de un programa instalado en el equipo informático del médico colaborador, que transfiere la información de forma segura (a través de la Red SARA) al CPD de BIFAP, y que permite la encriptación de las referencias al paciente y al médico, mediante una doble disociación y anonimización (Figura 2):

- El médico colaborador voluntario de BIFAP genera a partir de su trabajo clínico el fichero de datos de atención primaria (datos clínicos, diagnósticos, terapéutica), creándose con estos datos un fichero de transferencia con los datos de relevancia para el Proyecto BIFAP. Como norma preceptiva no se extraen datos personales que permitan identificar a los pacientes (campos no exportados: identidad del paciente; número de historia, número de la Seguridad Social, domicilio...).
- La información relativa a los pacientes es anonimizada desde el mismo momento de la extracción. Para distinguir a cada paciente de los demás se efectúa un procedimiento de disociación que rompe la relación entre el código que usa el médico para identificar a su paciente (el número de historia clínica) y el código del paciente exportado (número aleatorio que se va a utilizar como identificador anonimizado de paciente y que será el único código que se reciba en el CPD). La relación entre ambos códigos se almacena en un fichero al que sólo el médico podrá acceder mediante su código de usuario y su contraseña secreta. De este modo, queda disociada la información del paciente de sus datos clínicos. El personal del CPD nunca conocerá la identificación de los pacientes.
- Recibido el fichero de transferencia, en el CPD, se efectúan nuevos procedimientos de disociación encaminados a reforzar la protección de datos.

- Se genera un nuevo identificador anonimizado del paciente de forma aleatoria a partir del primer identificador anonimizado del paciente (ambos identificadores quedan relacionados en una tabla), para elevar el estándar de anonimización de los pacientes.
- Se disocia también el código del médico recibido en el fichero de transferencia, generándose una tabla que relaciona el código del médico con un nuevo identificador anonimizado generado aleatoriamente. De esta forma, se va a garantizar la ausencia de datos identificativos de los médicos colaboradores de BIFAP.
- Las dos tablas mencionadas quedan almacenadas en el CPD y nunca formarán parte del fichero final.
- El investigador no podrá identificar ni a los pacientes ni a los médicos.

Figura 2. Esquema de anonimización y disociación de datos de BIFAP.



Para mejorar la calidad de la información registrada en la historia clínica y aumentar así su validez, existe una guía con recomendaciones de registro médico informático, destinado a los usuarios colaboradores de la base de datos de atención primaria. Este es el programa OMI-AP.

Para asegurar el cumplimiento de la legislación vigente en relación a la protección de datos personales (incluido en la *Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales* y sus Reglamentos), BIFAP cuenta también con un Comité Científico integrado por médicos de atención primaria, pediatras, especialistas en bioética, especialistas en informatización en atención primaria, epidemiólogos y un miembro del Comité Asesor de las CC.AA; en él se encuentran representadas las principales sociedades científicas de atención primaria. Su función es fundamental, dado que además supervisa y asesora en el desarrollo

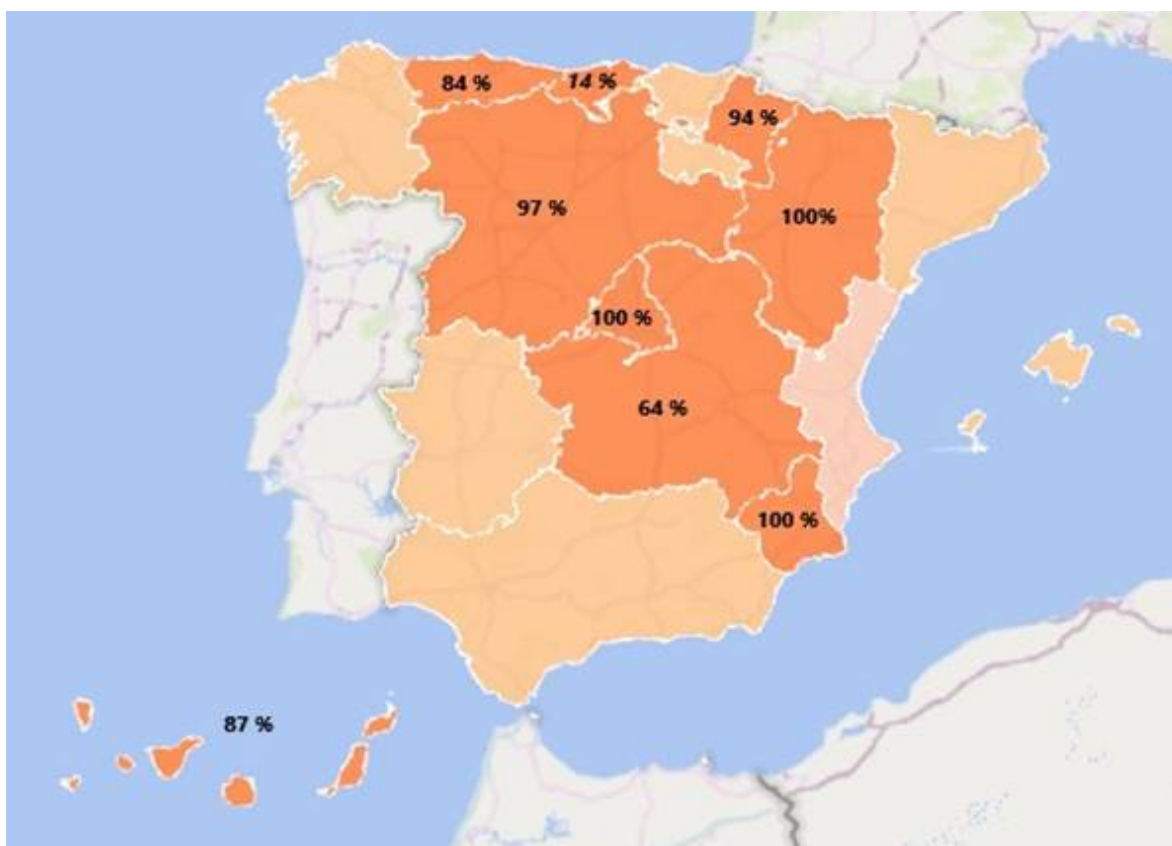
de la base de datos, así como en el diseño y metodología de los estudios epidemiológicos planteados por los investigadores.

1.5.2. Cobertura poblacional de BIFAP

En BIFAP, cada 6 meses, se crea una nueva actualización de la base de datos, incorporando a la versión anterior las nuevas exportaciones de ficheros enviadas a BIFAP, por las CC.AA.

Actualmente, la cobertura poblacional de BIFAP se corresponde con 15.373 cupos de médicos de familia y pediatría. En la figura 3 se muestran los datos de cobertura poblacional por CC.AA correspondientes a la última actualización de BIFAP (2018).

Figura 3. Cobertura poblacional de BIFAP.



Actualmente, BIFAP incluye 22 millones de pacientes que aportan un seguimiento total de 222 millones de personas-año, con un promedio de 10 años de seguimiento por paciente, de los cuales se cuenta con 950 millones de registros de problemas de salud y 3.100 millones de registros de medicación⁶⁵, entre otros.

1.5.3. Identificación de embarazo usando BIFAP

En el campo del embarazo, los registros constituyen la principal fuente de datos desde hace décadas, no estando exentos de limitaciones entre las que cabe destacar su alto coste, larga duración para completar los mismos, la restricción a determinados fármacos, el estudio de eventos de interés en el feto relativamente frecuentes y la ausencia de un grupo de comparación⁶⁶. Por otro lado, los estudios de caso y control han sido y siguen siendo, una herramienta eficiente pero destinada exclusivamente al estudio de eventos de interés con baja prevalencia, sin olvidarse de los sesgos inherentes a este diseño como son el sesgo de selección y de memoria⁶⁷. Otros estudios que han utilizado bases de datos automatizadas, como Health Maintenance Organizations (HMO) en Estados Unidos, Research Network, Clinical Research Database (GPRD) y The Health Improvement Network (THIN) en Reino Unido, han avalado estas fuentes de información como herramientas útiles para el conocimiento de la frecuencia de prescripción durante el embarazo, así como para el conocimiento de la seguridad de fármacos. Algunas de las características de estas bases de datos que hacen posible su utilización son: su gran tamaño poblacional, la información específica sobre prescripciones, dosis, duración de tratamiento, principio activo, la información clínica tanto de la madre como del hijo, etc. Pese a todo ello, son pocos estudios, hasta la fecha, los que han utilizado estas fuentes de información para evaluar la seguridad de los medicamentos durante la gestación⁶⁸⁻⁷². Este hecho viene determinado por la falta de registro tanto de la madre como del hijo, antes y después del

embarazo, la falta de asignación del tiempo gestacional, o información reproductiva necesaria para este tipo de evaluaciones como son: la edad gestacional, el peso al nacimiento, la historia reproductiva de la madre, y factores como el estilo de vida o parámetros de laboratorio. Son limitaciones que se deben considerar a la hora de utilizar estas fuentes de información para la investigación en este ámbito.

Para la identificación del embarazo, se requieren complejos algoritmos que permitan la determinación de la duración del mismo, considerando, a grandes rasgos, desde indicadores de concepción (como la fecha de la última Regla (FUR) y la edad gestacional) hasta la fecha de parto, para lo que se integra un código de confirmación dentro de los 320 días posteriores a la FUR para los nacidos a término. Del mismo modo, se codifican los eventos que dan lugar al final del embarazo: nacimientos a término, abortos, embarazos ectópicos, y muertes fetales intrauterinas. Pues bien, BIFAP, dispone de un algoritmo⁷³ diseñado para tal fin por nuestro grupo, a partir de una cohorte de 155.419 embarazadas, de entre 15-49 años, registradas en el período 2002-2015, y éste es el que se ha utilizado en esta investigación para seleccionar las cohortes de mujeres gestantes.

JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

Existe una restricción en la participación de mujeres gestantes en los EC de desarrollo y evaluación de fármacos, mayoritariamente por motivos éticos, y de ahí la escasez en el conocimiento sobre la seguridad de fármacos en este grupo poblacional^{49,74}. En este contexto, la farmacoepidemiología constituye una herramienta fundamental para estudiar eficacia y seguridad de medicamentos durante este periodo. Ante la situación que vivimos, es prioritario disponer de información objetiva sobre la monitorización de mujeres gestantes con COVID-19. En este sentido, la información procedente de atención primaria integra la historia clínica de los pacientes desde su inscripción con su médico de atención primaria, lo que posibilita la realización de estudios epidemiológicos con una alta fiabilidad (validez interna) y representatividad (validez externa). A su vez, el manejo y explotación del Big Data hace posible integrar en un único fichero información de los pacientes procedentes de diferentes vías, dentro del SNS, es decir, desde atención primaria y atención especializada, incluyendo ingresos hospitalarios. Por lo tanto, con esta investigación se pretende cuantificar y ampliar el conocimiento de la historia natural del embarazo con COVID-19 y su manejo farmacológico, utilizando para ello la base de datos BIFAP. Este estudio, se ha planteado como un estudio piloto de factibilidad hacia futuras preguntas de investigación. Se ha identificado una cohorte de mujeres gestantes y otra de mujeres no gestantes en edad fértil y, a su vez, las que tienen y no tienen diagnóstico de COVID-19 en cada una de las cohortes; sirviendo como registro para realizar el seguimiento del embarazo, los efectos en las embarazadas y en el embarazo, y su manejo farmacológico en el ámbito de la pandemia.

2.1. ¿Por qué analizar el riesgo de infección por SARS-CoV-2 en embarazadas?

Se ha sugerido que las mujeres embarazadas podrían evolucionar de forma diferente a la de la población general, en cuanto al resultado clínico y las consecuencias de la infección por SARS-

CoV-2, por lo que el embarazo se ha considerado un factor de riesgo potencial de COVID-19. Durante el embarazo, el sistema inmunitario materno presenta modulaciones que podrían afectar a la respuesta frente a las infecciones virales^{18,19}. La evidencia científica en este tema sigue siendo controvertida debido a varios factores. En primer lugar, la mayoría de estudios se han llevado a cabo en el ámbito hospitalario, no representando así el espectro de la mujer gestante. Por otro lado, se ha sugerido un curso asintomático de la infección por SARS-CoV-2 por lo que la evidencia actual estaría representada específicamente por las mujeres sintomáticas dando lugar a un sesgo de selección. Dado que aún no es posible concluir si el embarazo confiere más susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2, es por lo que se ha planteado un primer estudio para esta tesis.

2.2. ¿Qué fármacos estaban disponibles para las embarazadas?

Tal y como se ha señalado, durante la pandemia de COVID-19, las mujeres embarazadas y su descendencia podrían haber experimentado más dificultades para acceder a los servicios clínicos, incluidos el seguimiento, las visitas prenatales y el tratamiento farmacológico, entre otros; debido a varios factores como el confinamiento / bloqueo, las restricciones de viaje y el miedo a la infección. Es por ello, que existe un vacío de conocimiento sobre los patrones de utilización de estos medicamentos específicos y si éstos han seguido las recomendaciones clínicas establecidas. Por ello, se plantea la evaluación de los patrones de utilización de fármacos entre mujeres embarazadas con y sin (c/s) COVID-19, con el fin de comparar ambos patrones y evaluar si se han producido cambios conforme al avance de la pandemia. El presente estudio podría generar conocimiento científico para ser considerado en ocasiones futuras similares, por ejemplo, en el control de stock de medicamentos para suministrar a las mujeres embarazadas, de forma prioritaria, ante un posible patógeno emergente desconocido.

ESTUDIO 1

3. ESTUDIO 1

Hipótesis

- Las mujeres embarazadas tendrán más riesgo de contraer la infección por SARS-CoV-2 que las no embarazadas.

Objetivo Principal

- Evaluación de la historia natural de COVID-19 en mujeres gestantes utilizando la base de datos BIFAP, que contiene registros electrónicos sistemáticos de 22 millones de historias clínicas de atención primaria en España. Con el fin de ampliar el espectro y la representación de todas las embarazadas.

Objetivos Específicos

- Estimar si las mujeres gestantes tienen mayor probabilidad de infección por SARS-CoV-2 que las no gestantes
- Calcular el riesgo de infección por SARS-CoV-2 de acuerdo al evento de embarazo
- Estimar si el curso clínico de las gestantes con COVID-19 es igual o distinto a las de las no gestantes, considerando las variables: ingreso hospitalario, admisión en UCI y mortalidad.
- Evaluar los factores de riesgo asociados a la infección por SARS-CoV-2 en la cohorte de mujeres en edad fértil.

ESTUDIO 2

4. ESTUDIO 2

Hipótesis

- Las gestantes con COVID-19 reciben más prescripciones de fármacos que las gestantes sin COVID-19, durante la pandemia (2020-2022) en España.

Objetivo Principal

- Conocer los patrones de utilización de fármacos entre mujeres embarazadas con y sin COVID-19, con el fin de ver cualquier diferencia. Para ello seleccionamos en BIFAP una cohorte retrospectiva de mujeres embarazadas y vemos los grupos ATC más prescritos en embarazadas c/s COVID-19, por semana gestacional y ola pandémica.

Objetivos Específicos

- Distribución de embarazadas COVID-19 por edad gestacional y ola pandémica.
- Descripción de los principales medicamentos recibidos durante el curso de la infección de SARS-CoV-2, estratificados por cada ola pandémica y edad gestacional.

MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño de estudios

El presente trabajo incluye dos diseños metodológicos que pretenden dar respuesta a cada una de las hipótesis planteadas, es por ello que a continuación se describe esta sección subdividiendo por tipo de diseño y estudio, con el fin de evitar confusiones entre los mismos. El estudio 1, incluye un estudio de cohortes retrospectivo en el que se identifica una cohorte de mujeres gestantes y una cohorte de comparación de mujeres no gestantes de la misma edad, en el que se realiza un seguimiento a la infección por SARS-CoV-2, mientras que el estudio 2 consiste en un estudio transversal aplicado a un estudio de cohortes retrospectivo de mujeres embarazadas c/s COVID-19.

5.1.1. Fuente de Datos, común para los dos estudios

Para realizar los dos estudios se seleccionaron 2 cohortes retrospectivas utilizando datos de BIFAP, en dos períodos de tiempo distintos. Estos datos incluyen información sobre: factores demográficos, visitas a consulta, derivaciones, ingresos hospitalarios, resultados de pruebas de laboratorio, procedimientos diagnósticos, diagnóstico al alta hospitalaria (ingreso en hospital/UCI pero no para todas las regiones de forma sistemática), diagnósticos y prescripciones.

La distribución por edad y sexo es comparable a la de la población española^{64,75}. Los datos clínicos se introducen utilizando la Clasificación Internacional de Atención Primaria-Segunda Edición (CIPC-2) y la CIE-9^{76,77}, y los medicamentos son registrados automáticamente por el MAP, o por los especialistas, o durante los ingresos hospitalarios -las prescripciones de los especialistas, así como las utilizadas durante las hospitalizaciones, pueden no captarse en su totalidad-, utilizando la clasificación ATC⁷⁸. Además, desde 2011, la receta electrónica se ha implantado

progresivamente en los centros de atención primaria, por lo que la dispensación también está disponible. Como fuente de datos, se utilizó la fecha y la información de la dispensación, cuando ésta existía, incluyendo la dispensación unidosis de hospital, y para los pacientes cuyos centros de salud no tienen todavía receta electrónica se utiliza la fecha y la información de la receta tradicional en papel. Ambos tipos, receta tradicional en papel y electrónica, incluyen información sobre dosis, principio activo, formulación, posología y duración del tratamiento.

La confidencialidad de los datos se garantiza manteniendo altos niveles de calidad científica y técnica del proyecto realizado con la base de datos. El Comité Científico de BIFAP se encarga de garantizar la calidad de la información contenida en la base de datos. A continuación, la información se armoniza en el modelo de datos de BIFAP⁶⁵; los detalles sobre la base de datos BIFAP se han descrito pormenorizadamente con anterioridad (apartado 1.5).

5.2. Metodología del Estudio 1

5.2.1. Población de estudio

La población de estudio estará integrada por todas aquellas mujeres en edad fértil (15-49 años) durante el periodo de estudio, comprendido entre junio de 2019 y junio de 2021. Para poder participar en el estudio, y como criterio de inclusión, las mujeres deberán haber estado adscritas con su MAP al menos un año antes de entrar en el estudio. Este criterio y margen de tiempo (ej. un año) sirve para asegurar un mínimo de información registrada en los pacientes, y poder recoger datos demográficos (estilo de vida, [IMC]) y comorbilidades, registradas por el médico con anterioridad. Además, es requisito indispensable asegurar un año de historial médico para poder identificar la edad gestacional en la cohorte de mujeres embarazadas. Se excluyeron todas las mujeres con diagnóstico de SARS-CoV-2 antes de la entrada en el estudio. La figura 4 muestra un esquema gráfico del diseño del estudio.

5.2.2. Identificación de la cohorte de gestantes, tiempo de gestación

En ambos estudios se aplicó un algoritmo validado⁷³ para identificar todos los embarazos ocurridos durante el periodo investigado en cada estudio.

Una vez constituida la cohorte de mujeres que cumplían los criterios de inclusión/exclusión, se identificaron, en línea con el algoritmo validado, los siguientes indicadores de embarazo: i) indicadores de concepción (registro de fecha de la última Regla [FUR]), ii) indicadores de finalización del embarazo, que incluyen: registro de parto, aborto espontáneo, interrupción del embarazo, embarazo ectópico, aborto programado y/o muerte fetal i.u., y iii) otros códigos compatibles con un embarazo: prueba de embarazo, visitas prenatales, complicaciones del embarazo, etc. Tras la asignación de la edad gestacional validada, las mujeres identificadas como embarazadas se clasificaron según el resultado del embarazo en: i) embarazo a término, ii) aborto espontáneo, iii) muerte fetal i.u. o iv) embarazo inespecífico, cuando la información no permitía diferenciar entre las categorías anteriores. Se excluyeron todas las mujeres cuya edad gestacional no pudo calcularse (embarazo con edad gestacional inespecífica). Los detalles de la metodología para la identificación de embarazos han sido descritos previamente por los miembros de la base de datos BIFAP⁷³.

5.2.3. Cohorte de comparación

Por cada mujer embarazada, según su FUR, se emparejaron 4 mujeres no embarazadas con la misma edad, cupo de atención primaria, y tiempo de seguimiento / duración del embarazo en la base de datos. Este último criterio se utilizó para asegurar el mismo mínimo de tiempo de seguimiento en cada uno de los pares.

5.2.4. Identificación de la infección por SARS-CoV-2 y curso de la enfermedad

En ambas cohortes, se identificaron todas las mujeres con PCR SARS-CoV-2 positiva. Para ello, se buscó dicha información en sus historiales clínicos buscando las entradas incluidas por el MAP. La estrategia de búsqueda incluyó códigos y búsqueda en texto libre. Además, se tuvo en cuenta información complementaria entre la que se incluye PCR, test de antígenos, y diagnósticos clínicos. La información de la infección por SARS-CoV-2 procede del sistema de vigilancia activa implantado durante la pandemia de SARS-CoV-2, y de datos hospitalarios o de la UCI. Cabe destacar que, en el momento del estudio, no se habían aplicado otras técnicas para confirmar la infección por SARS-CoV-2, como la prueba de antígenos.

En ambas cohortes, se identificaron como síntomas específicos asociados a la infección por SARS-CoV-2: anosmia, síntomas respiratorios, síntomas digestivos, fiebre y otros. Éstos se recogieron dentro de los +/-7 días siguientes al registro del diagnóstico de SARS-CoV-2. También se buscaron complicaciones clínicas de COVID-19 en los 28 días siguientes al registro de la infección. En concreto, se buscó la aparición de neumonía, bronquitis/bronquiolitis, trombosis, valvulopatía y enfermedad diseminada por coagulopatía.

5.2.5. Resto de covariables

Se recogió información demográfica y datos sobre factores de estilo de vida, uso de asistencia sanitaria, comorbilidades y utilización de fármacos. La información sobre comorbilidades se recopiló en cualquier momento antes de la FUR, y la utilización de asistencia sanitaria (medida como el número de visitas al MAP en el año anterior a la fecha índice) se estableció en el año anterior a la fecha índice. El uso de medicamentos se identificó en los tres meses anteriores a la FUR / fecha de coincidencia en no embarazadas; el uso se definió como tener al menos una receta dentro de ese intervalo de tiempo. Se han seguido dos estrategias

diferentes para recoger la información sobre la utilización de fármacos: las prescripciones se basaron en los registros de la base de datos o en las dispensaciones de las farmacias si éstas estaban disponibles.

5.2.6. Análisis estadístico

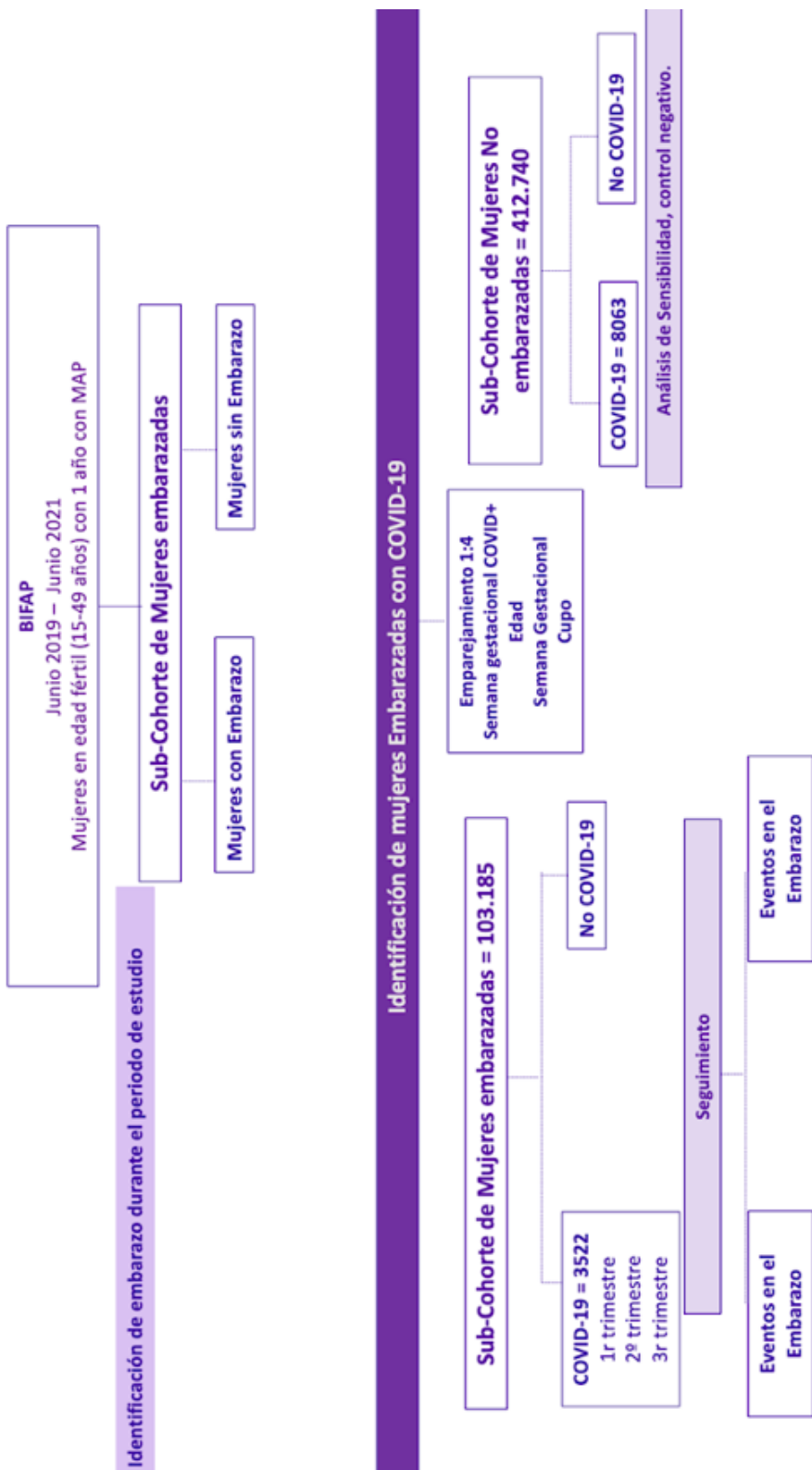
Se realizó un análisis descriptivo con datos categóricos presentados mediante recuentos de frecuencias y porcentajes, y datos continuos mediante medias con DE. Se calcularon las tasas de incidencia (IR) y la razón de tasas de incidencia (IRR) de la infección por SARS-CoV-2 por tipo de cohorte, aplicando diferentes ventanas temporales: durante el embarazo, durante el puerperio (definido como los 42 días siguientes al final del embarazo) y desde el final del puerperio hasta el final del período de estudio, en junio de 2021.

Se calcularon las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la infección por SARS-CoV-2 por tipo de cohorte, dentro de cada ventana temporal específica.

Se calcularon los Hazard Ratios (HR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95%, mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox ajustados por los siguientes factores de confusión: edad, obesidad, hipertensión, diabetes, asma, EPOC, cáncer, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y anemia falciforme.

Un valor p de dos caras $<0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete Stata versión 12.0 (StataCorp LP, College Station, TX, EE.UU.).

Figura 4. Diagrama de flujo del diseño del Estudio 1



5.3. Metodología del Estudio 2

5.3.1. Población de estudio

La población de estudio incluyó todas aquellas mujeres en edad fértil (15-49 años) durante el periodo de estudio comprendido entre junio de 2019 y febrero de 2022. Se utilizaron los mismos criterios de inclusión y exclusión que en el estudio 1. La figura 5 muestra un esquema gráfico del diseño del estudio.

5.3.2.- Identificación de la cohorte de gestantes, tiempo de gestación e identificación de infección por SARS-CoV-2

Se siguió la misma estrategia de identificación que en el estudio 1. Una vez identificadas todas las mujeres gestantes se identificaron todas aquellas con infección por SARS-CoV-2.

5.3.3. Cohorte de comparación

Por cada mujer embarazada con un diagnóstico confirmado de COVID-19 (N = 8.413), se emparejaron 3 mujeres embarazadas sin COVID-19, con la misma edad en la fecha del diagnóstico de SARS-CoV-2 (+/- 2 años), misma edad gestacional (+/- 2 semanas), y misma duración del embarazo y resultado.

5.3.4. Exposición a medicamentos en ambas cohortes

Para ambas cohortes, se buscaron todas las prescripciones emitidas en sus historias clínicas, incluyendo atención primaria y hospitalaria, recibidas a lo largo del embarazo (desde la FUR hasta la fecha de finalización del embarazo), utilizando dos marcos temporales diferentes. Se recogieron los registros de fármacos utilizados -identificados mediante su ATC- por todas las embarazadas, c/s COVID-19, a lo largo del embarazo y, finalmente, se recopilaron los registros ATC de fármacos etiológicos o de soporte frente a COVID-19, durante el curso de la infección dentro del embarazo (1 semana antes y otras después del registro del diagnóstico de infección por SARS-CoV-2), tanto para todo el período pandémico como para cada ola pandémica, estratificados por semana gestacional.

5.3.5.- Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo del número de embarazadas con diagnóstico de COVID-19, según cada ola pandémica de SARS-CoV-2 y semana gestacional. Para establecer cada ola se siguió la clasificación utilizada por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) a través de la plataforma SiVIES (Sistema de Vigilancia en España), gestionada por el Centro Nacional de Epidemiología ⁷⁹ (CNE). Así, la 1ª ola se estableció del 02/2020 al 22/05/2020, la 2ª del 06/07/2020 al 18/11/2020, la 3ª de principios de diciembre/2020 al 16/02/2021, la 4ª del 02/04/2021 al 17/05/2021, la 5ª del 01/07/2021 al 29/09/2021 y la 6ª del 13/11/2021 al 28/03/2022.

En segundo lugar, se describieron los tratamientos farmacológicos prescritos durante la pandemia entre las mujeres embarazadas c/s COVID-19, estratificados por trimestre, considerando el primer trimestre hasta la semana 13, el segundo trimestre de la 14 a la 28, y el tercero de la semana 28 en adelante. Se reportó el uso de medicamentos como el promedio de

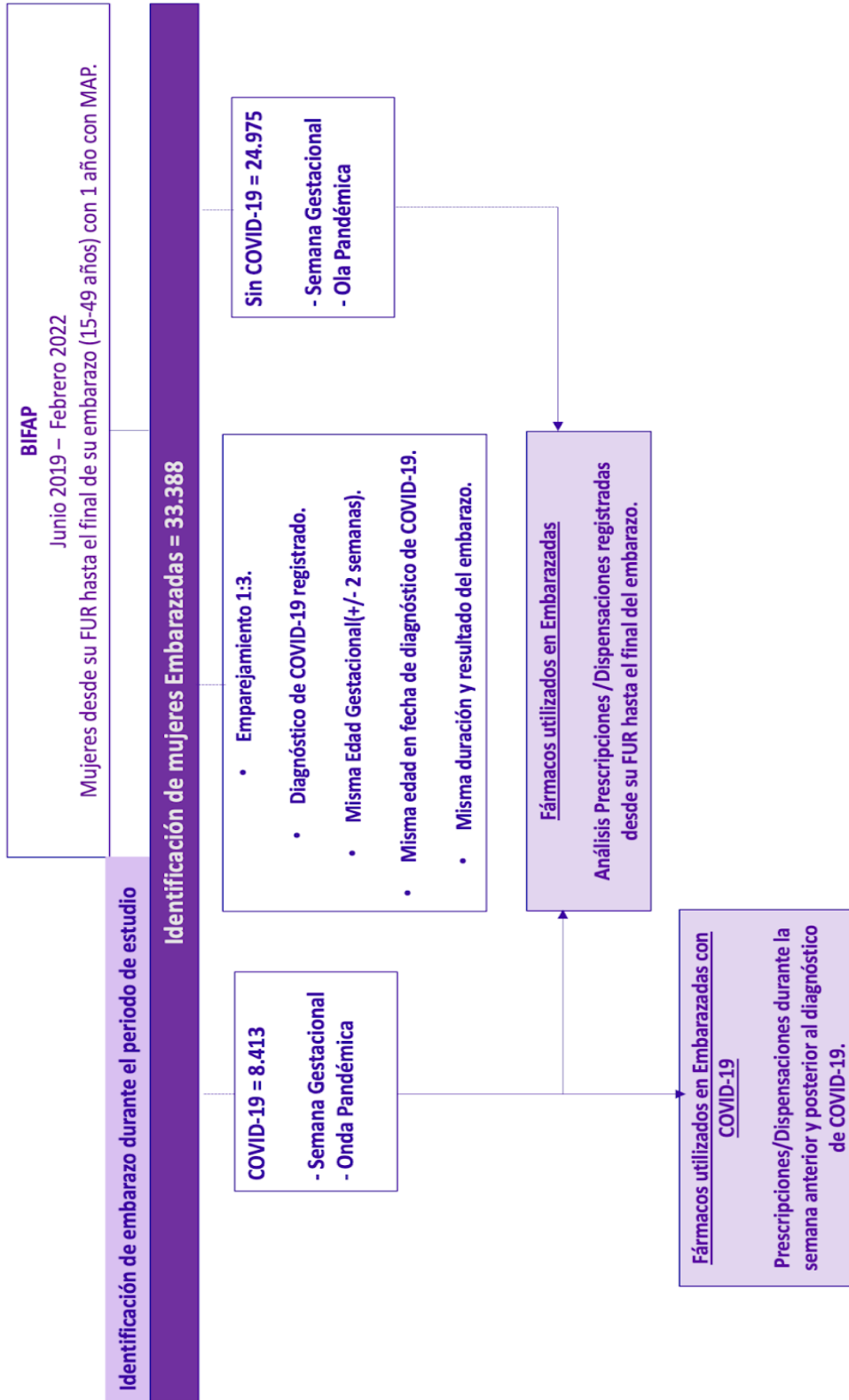
prescripciones por cada 1.000 mujeres embarazadas, utilizando como numerador el número de prescripciones dividido entre el número total de embarazos incluidos:

Nº Prescripciones

Nº total Embarazos

Por último, y restringiendo el análisis a la cohorte de mujeres embarazadas con infección por SARS-CoV-2, se analizaron los patrones de utilización de fármacos. Se evaluó el uso general de medicamentos en la semana anterior y posterior al diagnóstico, estratificado por cada ola pandémica, así como los medicamentos específicos utilizados para la COVID-19, definidos como agentes farmacológicos etiológicos y de soporte, con efectos potenciales contra la COVID-19 como podían ser: tocilizumab, hidroxiclороquina (HCQ), medicamentos antitrombóticos del grupo de la heparina, antivirales, antibióticos, anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), otros analgésicos y corticosteroides. También se calculó el uso de medicamentos como la media de prescripciones por cada 100 mujeres embarazadas, examinando así los patrones de uso de medicación según la edad gestacional (en semanas) y la ola de COVID-19. Debido al bajo número de hospitalizaciones (503/8.413; 6%), ingresos en UCI (4/8.413) y fallecidas (2/8.413), no se realizaron análisis estratificados según estas condiciones.

Figura 5. Diagrama de flujo del diseño del Estudio 2.



RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. Resultados del Estudio 1.

6.1.1. Infección por SARS-CoV-2 en ambas cohortes del estudio.

La cohorte de embarazos incluyó un total de 103.185 embarazadas emparejadas con 412.740 mujeres no embarazadas de la misma edad, CC.AA. y tiempo de seguimiento / duración del embarazo. La edad media de las mujeres participantes fue de 32,3 años (mediana 33, DE 6,0). La distribución total de los eventos del embarazo fue de un 81,3% nacimientos -incluyendo registros de post-parto-, 0,3% muertes fetales i.u., 16,7% abortos, y 1% de embarazos ectópicos (Tabla 1).

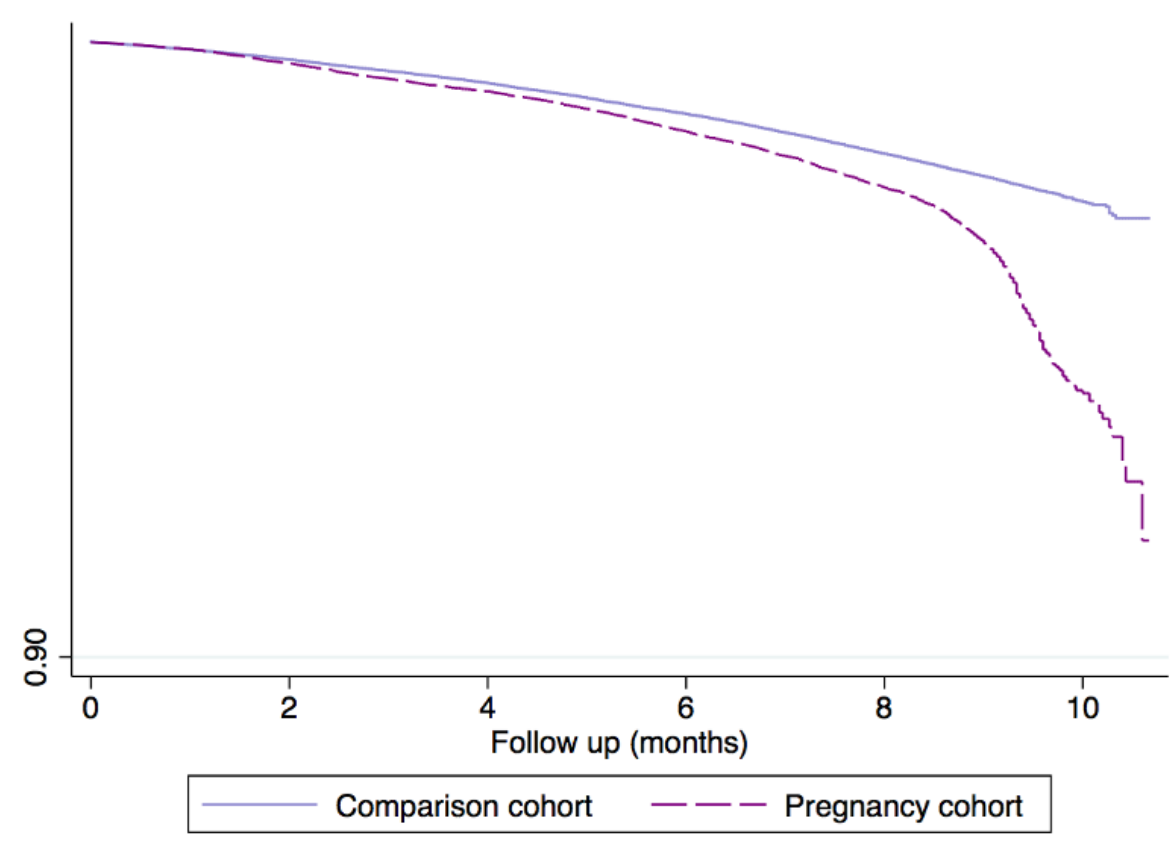
El 8,3% de los embarazos tenían un diagnóstico registrado de infección por SARS-CoV-2 frente al 6,0% en la cohorte de comparación. Se subdividió el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, según el momento de la infección, dentro de las siguientes ventanas temporales: i) durante el embarazo, ii) durante el puerperio (42 días después del final del embarazo) y iii) después del puerperio (desde el final del puerperio hasta el final del periodo de estudio (30 de junio de 2021)).

Tabla 1. Características basales de ambas cohortes.

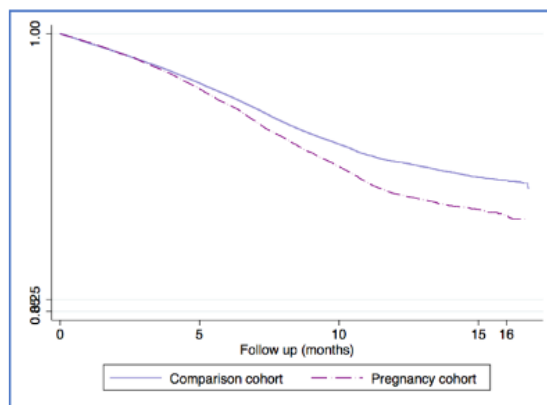
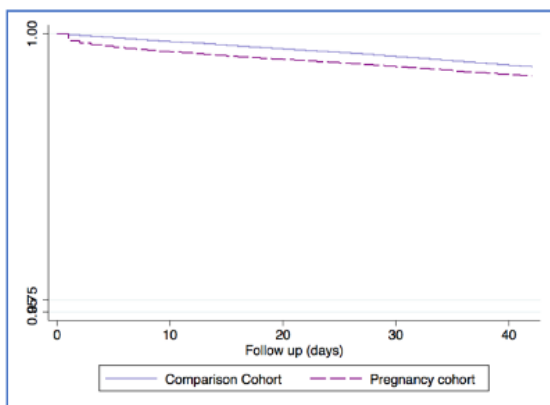
Características	Cohorte de Comparación		Cohorte de Embarazo	
	N= 412.740		N= 103.185	
Edad	n	%	n	%
<20 años	12.827	3.1	2.937	2.8
20-29 años	110.485	26.8	26.675	25.9
30-34 años	131.071	31.8	33.769	32.7
35-39 años	114.787	27.8	30.176	29.2
>40	43.570	10.6	9.628	9.3
Evento de Embarazo	n.a.			
Nacidos a términos	na	na	72.953	70.7
Registros en Postparto	na	na	11.691	11.3
Muertes fetales i.u.	na	na	275	0.3
Aborto	na	na	17.204	16.7
Embarazo Ectópico	na	na	1.062	1.0
COVID-19				
No COVID-19	387.858	94.0	94.594	91.7
COVID-19	24.882	6.0	8.591	8.3
COVID-19 durante Embarazo	8.063	32.4	3.522	41.0
Puerperio	2.308	9.3	739	8.6
COVID-19 después del puerperio	14.511	58.3	4.330	50.4

Se identificaron 3.522 embarazos con infección por SARS-CoV-2 y 8.063 en la cohorte de comparación. Las tasas de incidencia de COVID-19, expresadas en casos de COVID-19 por cada 1.000 personas-mes, fueron de 4,29 (IC 95%: 4,15-4,43) casos por 1.000 personas-mes en gestantes y 2,44 (IC del 95%: 2,40-2,50) casos por 1.000 personas-mes en la cohorte de comparación. La figura 6 muestra la curva de distribución de Kaplan Meier de la infección por SARS-CoV-2 en cada una de las cohortes, en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas (log rank test <0,0001). La razón de las tasas de incidencia de la infección por SARS-CoV-2 fue de 1,76 (IC del 95%: 1,69-1,83) en comparación con mujeres no gestantes. Las figuras 7 y 8 muestran las curvas de Kaplan-Meier de la incidencia acumulada de infección por SARS-CoV-2 en cada ventana temporal respectivamente, es decir, en el puerperio y tras el mismo. Como se observa en ambas figuras, la cohorte de embarazadas también tuvo una mayor incidencia de infección por SARS-CoV-2 en ambos periodos (pruebas log rank <0,0001).

Figura 6. Curva de Kaplan-Meier. Estimación del tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2, durante el período de embarazo.



Figuras 7 y 8. Incidencia acumulada de Kaplan Meier de la infección por SARS-CoV-2 según el periodo del puerperio (figura de la izquierda) y el posterior al puerperio (figura de la derecha).



La tabla 2 presenta la incidencia de infección por SARS-CoV-2 en ambas cohortes, según cada momento de riesgo. Durante la ventana de embarazo, la cohorte de gestantes tuvo una razón de tasas de incidencia de 1,76 (IC 95%: 1,69-1,83), este riesgo disminuyó durante el puerperio a 1,30 (IC 95%: 1,20-1,41) y disminuyó, aún más, después del puerperio a 1,19 (IC 95%: 1,15-1,23).

Tabla 2. Tasas de incidencia de la infección por SARS-CoV-2 según el momento del embarazo y postparto.

Características	Cohorte de Comparación N= 412.740	Cohorte de Embarazo N=103.185
Durante el Embarazo		
Casos, n	8.063	3.522
Total personas-meses	3.291.191	821.374
Meses (media)	9.3 (8.7-9.4)	9.3 (8.6-9.4)
Incidencia acumulada	1.9%	3.4%
e Incidencia por 1000 personas-año (IC 95%)	2.44 (2.40-2.50)	4.29 (4.15-4.43)
IRR (IC 95%)	-	1.76 (1.69-1.83)
Características	Cohorte de Comparación N= 404.181	Cohorte de Embarazo N= 99.407
Puerperio		
Casos, n	2308	739
Total, personas-mes	542.756	133.495
Media de meses	1.4 (1.4-1.4)	1.4 (1.4-1.4)
Incidencia acumulada	5.71%	5.55%
e Incidencia por 1000 personas-año (IC 95%)	4.25 (4.08-4.43)	5.54 (5.15-5.95)
IRR (IC 95%)	-	1.30 (1.20-1.41)
Después del Puerperio		
Casos, n	14.511	4.330
Total, personas-mes	2.542.165	634.852
Media de meses	5.9 (2.2-9.6)	6 (2.3-9.7)
Incidencia acumulada	3.9%	4.74%
e Incidencia por 1000 personas-año (IC 95%)	5.71 (5.62-5.80)	6.82 (6.62-7.03)
IRR (IC 95%)	-	1.19 (1.15-1.23)

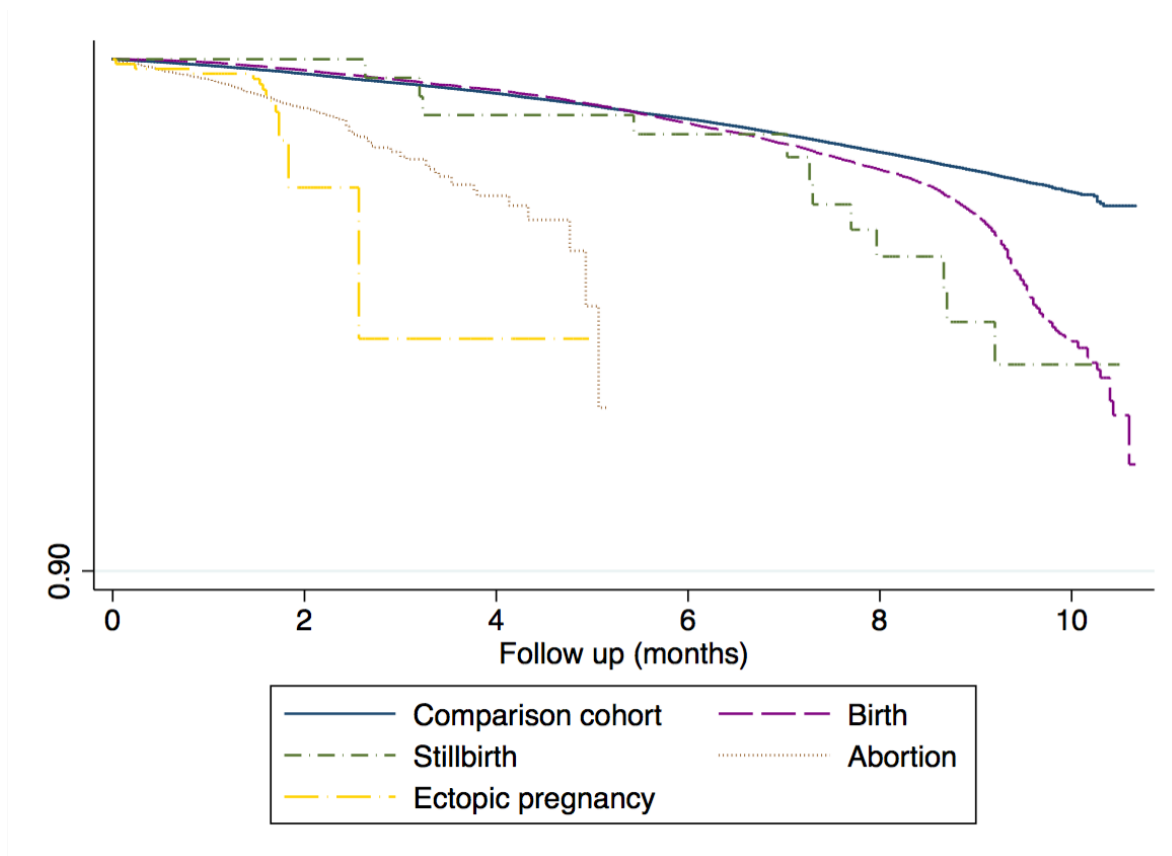
6.1.2. Aparición de COVID-19 según el evento del embarazo.

Cuando evaluamos la incidencia de la infección por SARS-CoV-2 en función del evento final del embarazo, las tasas de incidencia fueron las siguientes: 4,19 casos (IC 95%: 4,05-4,34) por 1.000 personas-mes para nacimientos a término (4,05-4,34), 5,29 para las que tuvieron muertes fetales i.u. (IC 95%: 3,00-9,31), 5,81 para abortos (IC 95%:5,12-6,59) y 9,13 para las de embarazo ectópico (IC 95%: 5,68-14,69). Por lo tanto, en comparación con las mujeres no embarazadas en edad fértil, la razón de tasas de incidencia de infección por SARS-CoV-2 basadas en el resultado del embarazo fueron: 1,67 (IC 95%: 1,60-1,74), 2,29 (IC 95%: 1,30-4,03), 4,36 (IC 95%: 3,82-12,43) y 7,70 (IC 95%: 4,77-4,99). (Tabla 3 y Figura 9)

Tabla 3. Tasas de Incidencia de COVID-19 restringido a embarazadas, según evento de embarazo.

Características	Nacimientos	Muertes fetales i.u.	Abortos	Embarazos Ectópicos
	N= 84.644	N=275	N=17.204	N=1.062
Casos, n	3.251	12	242	17
Seguimiento medio (días)	273	246	74	52
Total personas-meses	77.557	2.270	41.672	1.861
Tasa de Incidencia por 1.000 personas-meses (IC 95%)	4.19 (4.05-4.34)	5.29 (3.00-9.31)	5.81 (5.12-6.59)	9.13 (5.68-14.69)
IRR (IC 95%)	1.67 (1.60-1.74)	2.29 (1.30-4.03)	4.36 (3.82-12.43)	7.70 (4.77-4.99)
	1(-)	1.50 (0.85-2.64)	4.65 (3.95-5.48)	8.76 (5.35-14.34)

Figura 9. Eventos en el embarazo y su asociación con la aparición de COVID-19 .



6.1.3. Evolución clínica de la infección por SARS-CoV-2.

Entre aquellas mujeres con un registro de infección por SARS-CoV-2, se recogieron los síntomas y complicaciones más frecuentes derivados de dicha infección. Los síntomas agudos se recogieron dentro de los +/-7 días del diagnóstico, y las complicaciones se recogieron desde el diagnóstico de COVID-19 hasta 28 días después (Tabla 4). Los datos son extremadamente limitados con un importante subregistro de síntomas, <0,1% de prevalencia entre ambas cohortes, no apreciándose diferencias significativas en cuanto a la clínica inespecífica y siendo los síntomas más frecuentemente registrados los siguientes: el dolor músculo-esquelético y la fiebre, en ambas cohortes. En cuanto a las complicaciones, la neumonía fue la más frecuente (49 casos en la cohorte de comparación y 19 en la de embarazo). No hubo ninguna fallecida en ninguno de los grupos.

Table 4. Características y curso clínico de Infección por SARS-CoV-2 en ambas cohortes.

Características	Cohorte de Comparación N= 412.740		Cohorte de Embarazo N=103.185	
Hospitalizados COVID-19	704	2.8	549	6.4
1 ^{er} trimestre	na	na	12	2.9
2 ^o trimestre	na	na	5	1.2
3 ^{er} trimestre	na	na	394	95.9
UCI COVID-19	19	0.1	5	0.1
Síntomas registrados en la base de datos (+/- 7 days)				
Tos	74	0.3	26	0.3
Anosmia	11	0.0	9	0.1
Dolor torácico	9	0.0	1	0.0
Dolor Abdominal	19	0.1	13	0.2
Cefalea	72	0.3	27	0.3
Diarrea	53	0.2	14	0.2
Dolor Músculo-esquelético	806	3.2	334	3.9
Fiebre	282	1.1	85	1.0
Nausea	22	0.1	11	0.1
Congestión Nasal	13	0.1	9	0.1
Complicaciones (0-28 días)				
Bronquitis	11	0.0	2	0.0
Neumonía	49	0.2	19	0.2
Trombosis	6	0.0	4	0.0
Válvulopatía	1	0.0	0.0	0.0

6.1.4. Análisis de regresión de Cox: Factores de riesgo de infección por SARS-CoV-2

Los resultados que se presentan a continuación están restringidos a las mujeres con infección durante el periodo de embarazo y la cohorte de comparación, excluyendo la cohorte del puerperio y después del puerperio. En las tablas y figuras de este apartado 6, se muestra la frecuencia de distribución en torno a datos demográficos, estilos de vida, utilización de servicios sanitarios, comorbilidades y uso de medicamentos en cualquier momento antes de la fecha de emparejamiento. En cuanto a los factores predictores, el embarazo demostró ser un factor de riesgo de infección por SARS-CoV-2 (1,76 [IC 95%: 1,69-1,83]). (Tabla 5)

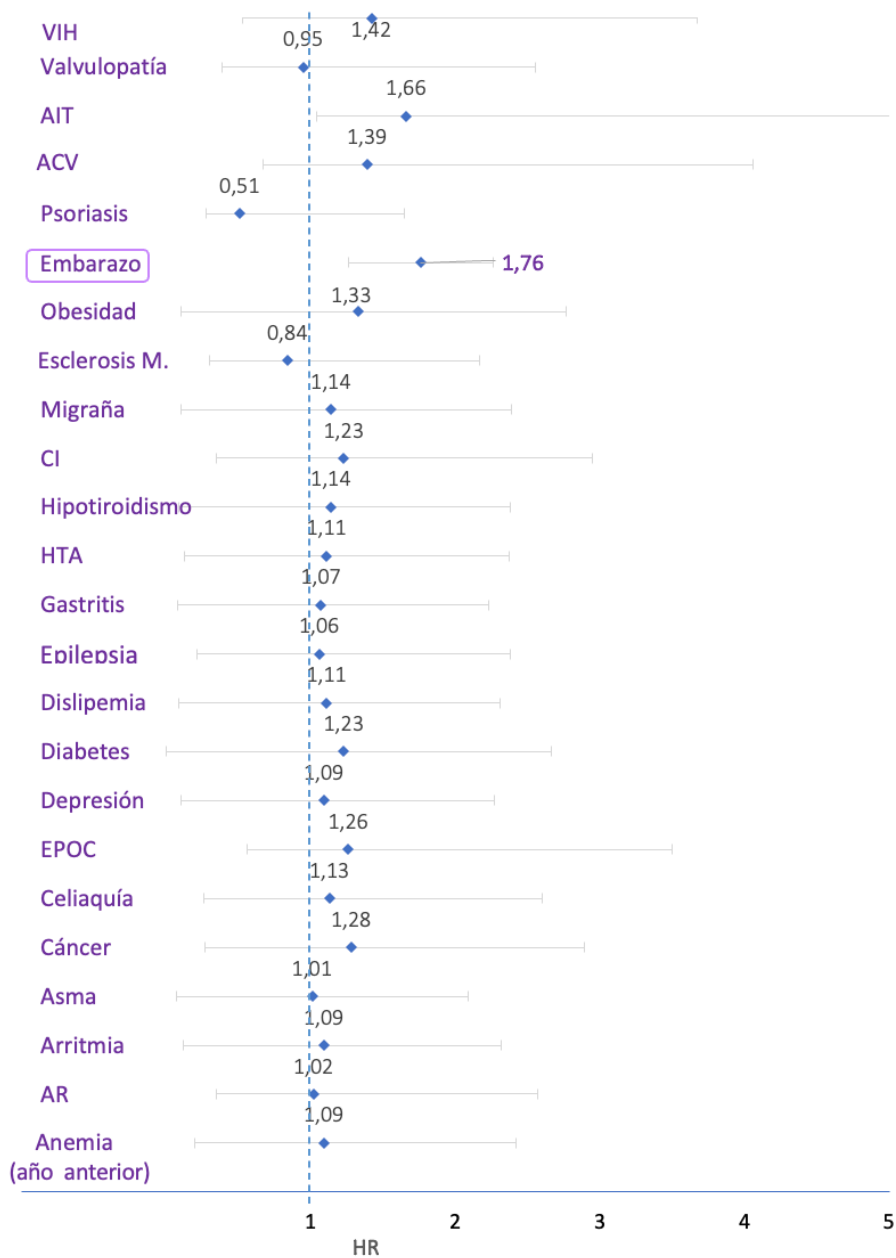
Tabla 5. Tasas de incidencia de COVID-19 restringidas a las mujeres durante el embarazo y sus pares (excluidas las mujeres infectadas después del embarazo).

Características	Cohorte de Comparación N= 412.740	Cohorte de Embarazo N=103.185
Durante el Embarazo		
Casos, n	8.063	3.522
Total personas-meses	3.291.191	821.374
Meses (media)	9.3 (8.7-9.4)	9.3 (8.6-9.4)
Incidencia acumulada	1.9%	3.4%
Ratio de Incidencia por 1000 personas-año (IC 95%)	2.44 (2.40-2.50)	4.29 (4.15-4.43)
IRR (IC 95%)	-	1.76 (1.69-1.83)

Las distribuciones de frecuencias de las características basales de las dos cohortes del estudio al inicio del seguimiento se muestran para datos demográficos, factores de estilo de vida y uso de asistencia sanitaria en la tabla 1, así como para comorbilidades en la figura 10, y utilización de fármacos en la figura 11. El embarazo también demostró ser un factor de riesgo de infección por SARS-CoV-2 (1,76 [IC 95%: 1,69-1,83]). (Figura 10)

En cuanto a los HR asociados a factores de riesgo conocidos (comorbilidades figura 10 y utilización de fármacos figura 11) para la infección por SARS-CoV-2, fueron: 1,23 (IC 95%: 1,23-1,43) para la diabetes, 1,33 (IC 95%: 1,23-1,44) para la obesidad, 1,11 (IC 95%: 0,98-1,26) para la hipertensión arterial y 1,28 (IC 95%: 1,01-1,61) para el cáncer. Las comorbilidades como el asma (1,01 [IC del 95%: 0,94-1,08]) o la EPOC (1,26 [IC del 95%: 0,70-2,24]) no mostraron una asociación estadísticamente significativa; sin embargo, las mujeres que recibían al menos una receta de corticosteroides (1,18 [IC del 95%: 1,00-1,39]) o fármacos indicados para problemas respiratorios (1,07 [IC del 95%: 0,99-1,14]) tenían un riesgo ligeramente mayor de infección por SARS-CoV-2. Las afecciones cardiovasculares no mostraron un aumento del riesgo de infección por SARS-CoV-2, obteniendo los siguientes estimadores 1,39 (IC del 95%: 0,72-2,67) para el ictus, 1,66 (IC del 95%: 0,62-4,42) para el accidente isquémico transitorio (AIT) y 1,23 (0,88-1,72) para las cardiopatías isquémicas, aunque se debe tener en cuenta el pequeño tamaño muestral.

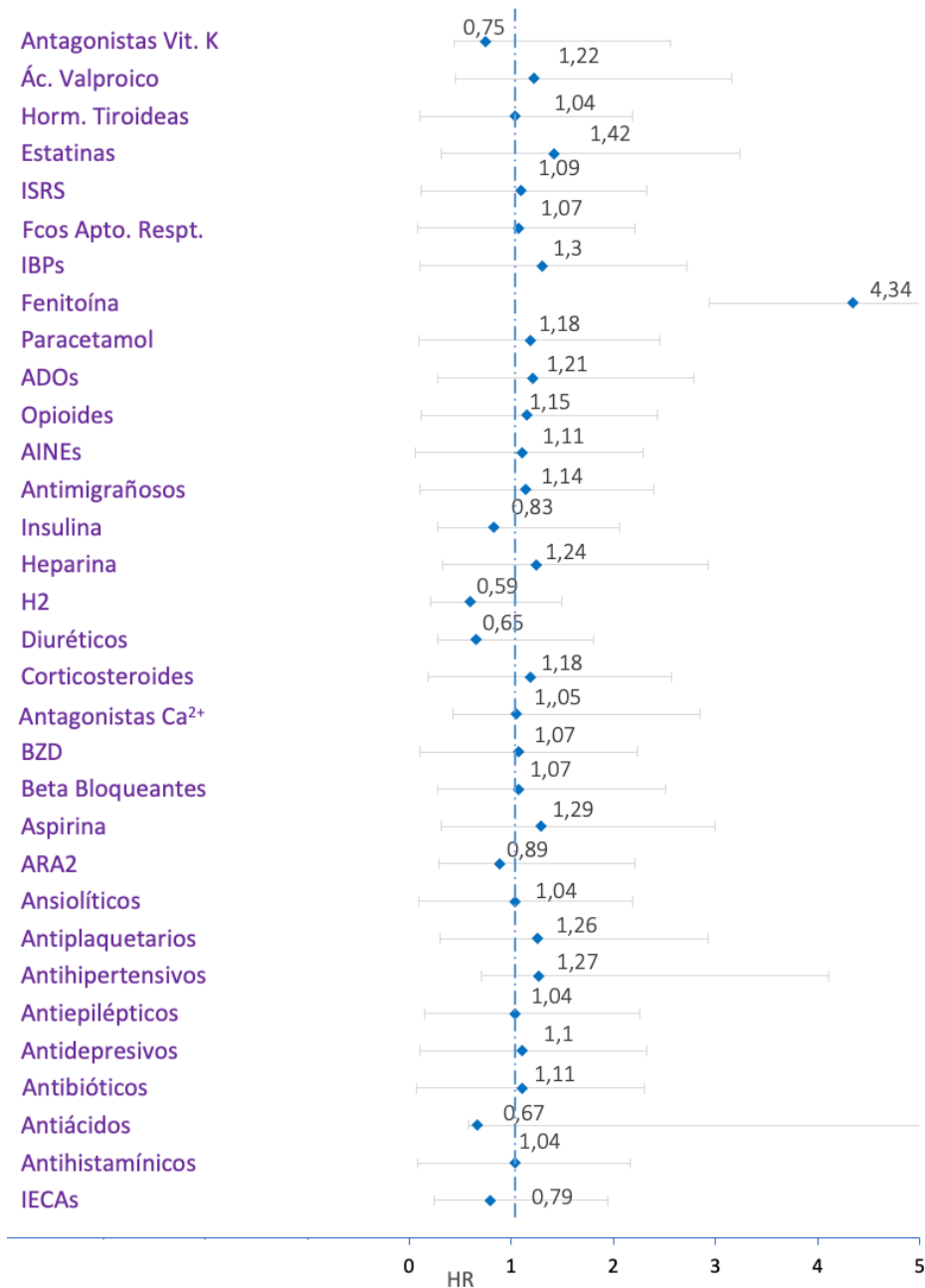
Figura 10. Comorbilidades y su asociación con la aparición de COVID-19.



VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.
AIT: Accidente Isquémico Transitorio
ACV: Accidente Cerebro Vascular
CI: Cardiopatía Isquémica
HTA: Hipertensión Arterial
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
AR: Artritis Reumatoide

Por último, y con respecto al patrón de prescripción de fármacos, la prescripción de fenitoína (4,34 (1,40-13,46)) junto con las estatinas (1,42 (IC del 95%: 1,11-1,82)) mostraron una asociación positiva con la infección por SARS-CoV-2. Los fármacos indicados para la analgesia, como los AINEs (1,11 [IC 95%: 1,05-1,18]), el paracetamol (1,18 [IC 95%: 1,09-1,27]), los opioides (1,15 [IC 95%: 1,03-1,28]) y los antimigrañosos (1,14 [IC 95%: 1,04-1,25]) se asociaron ligeramente con un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2. Por último, los usuarios de Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) presentaron un HR de 1,30 (IC 95%: 1,19-1,42), aunque este resultado debe interpretarse con cautela debido a la confusión por indicación (Figura 11).

Figura 11. Medicación y su asociación con la aparición de COVID-19.



ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina

Fcos. Apto. Respiratorio: Fármacos para el Aparato Respiratorio

IBPs: Inhibidores de la Bomba de Protones

ADOs: Antidiabéticos Orales

AINEs: Antiinflamatorios No Esteroideos

H2: Antagonistas de los receptores H2 de la histamina (antisecretores gástricos)

BZD: Benzodicepinas

ARA2: Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina 2

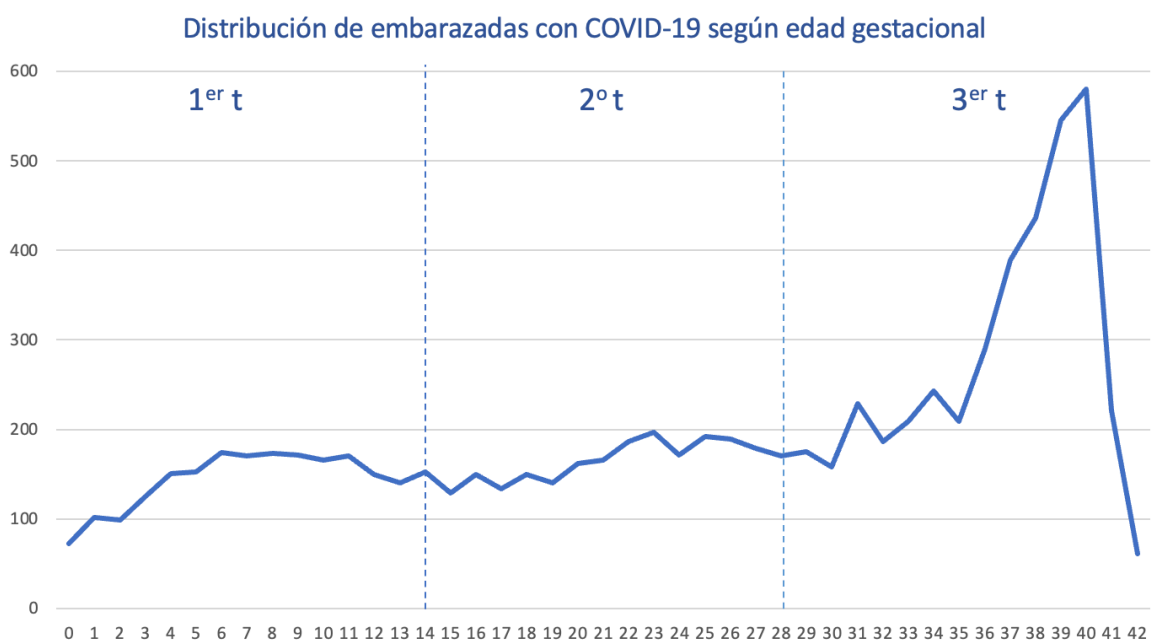
IECAs: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

6.2. Resultados del Estudio 2

6.2.1. Distribución de las embarazadas durante la pandemia de SARS-CoV-2.

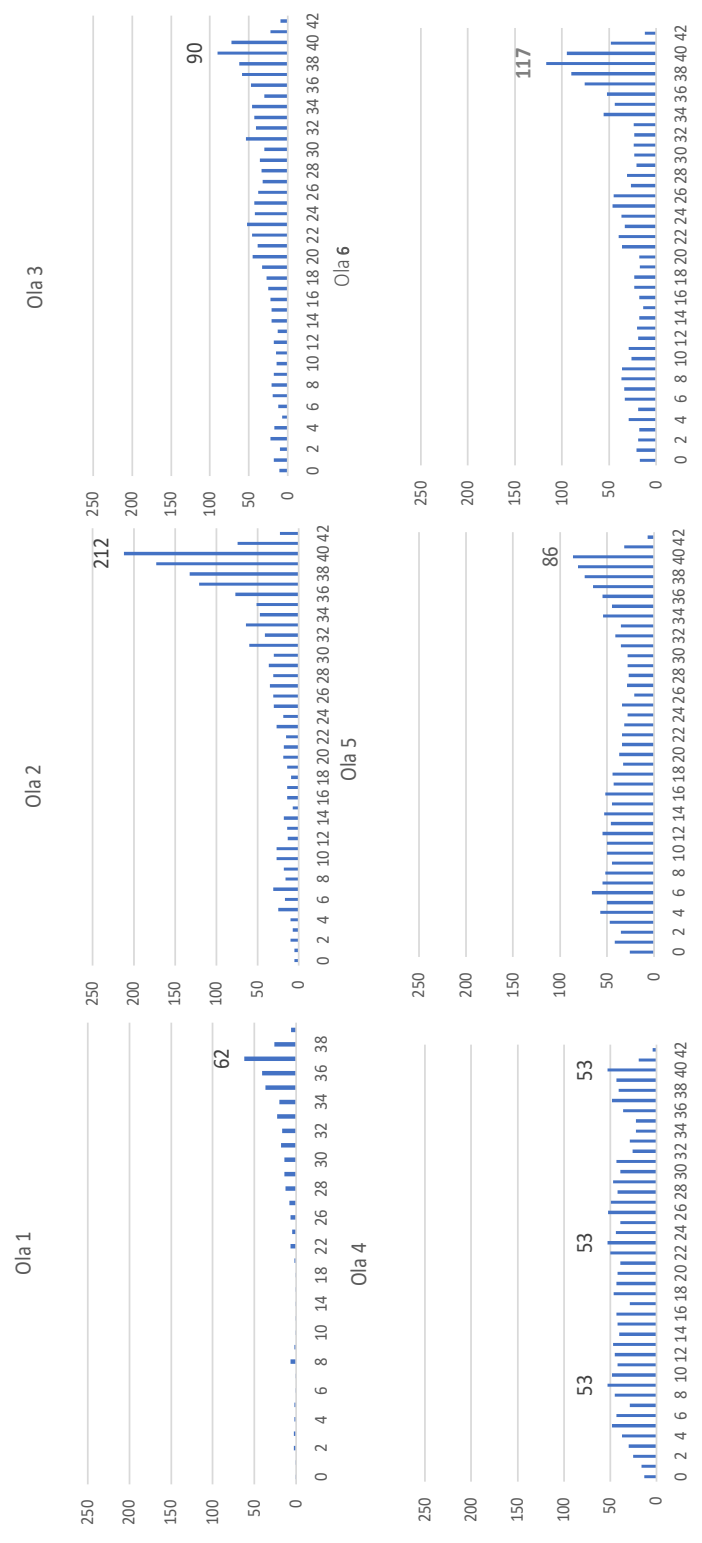
De la cohorte de mujeres embarazadas, un total de 8.413 mujeres tuvieron registrado un diagnóstico de SARS-CoV-2, y se seleccionaron a 24.975 mujeres embarazadas libres de SARS-CoV-2. La mediana de edad fue de 32 años (rango intercuartílico [IQR] 28-36 años). Se observó una distribución homogénea de casos de infección por SARS-CoV-2 durante la pandemia, desde la semana gestacional 6 hasta la 36, con el pico más alto entre las semanas 39 y 40, como se muestra (Figura 12).

Figura 12. Distribución de embarazadas con COVID-19 por semana gestacional y trimestre(t).



Cuando se estratificó por cada ola pandémica (Figura 13), la distribución de los casos de infección por SARS-CoV-2 fue heterogénea. Por ejemplo, dentro de la 1ª y 2ª ola, la mayoría de los casos se produjeron durante el tercer trimestre (3^{er} t), concretamente en las últimas semanas del embarazo, alcanzando su pico más alto en la semana 40. En la 3ª ola, los casos de COVID-19 se distribuyeron con una tendencia que fue aumentando aunque de forma suavemente escalonada desde el segundo hasta el tercer trimestre, alcanzando su pico máximo en la semana 39, con muy pocos casos dentro del primer trimestre. Por el contrario, desde la 4ª ola hasta la 6ª, la distribución de casos fue completamente homogénea a lo largo de todo el embarazo, con independencia de los trimestres, aunque el pico se alcanzó también en las semanas 39-40.

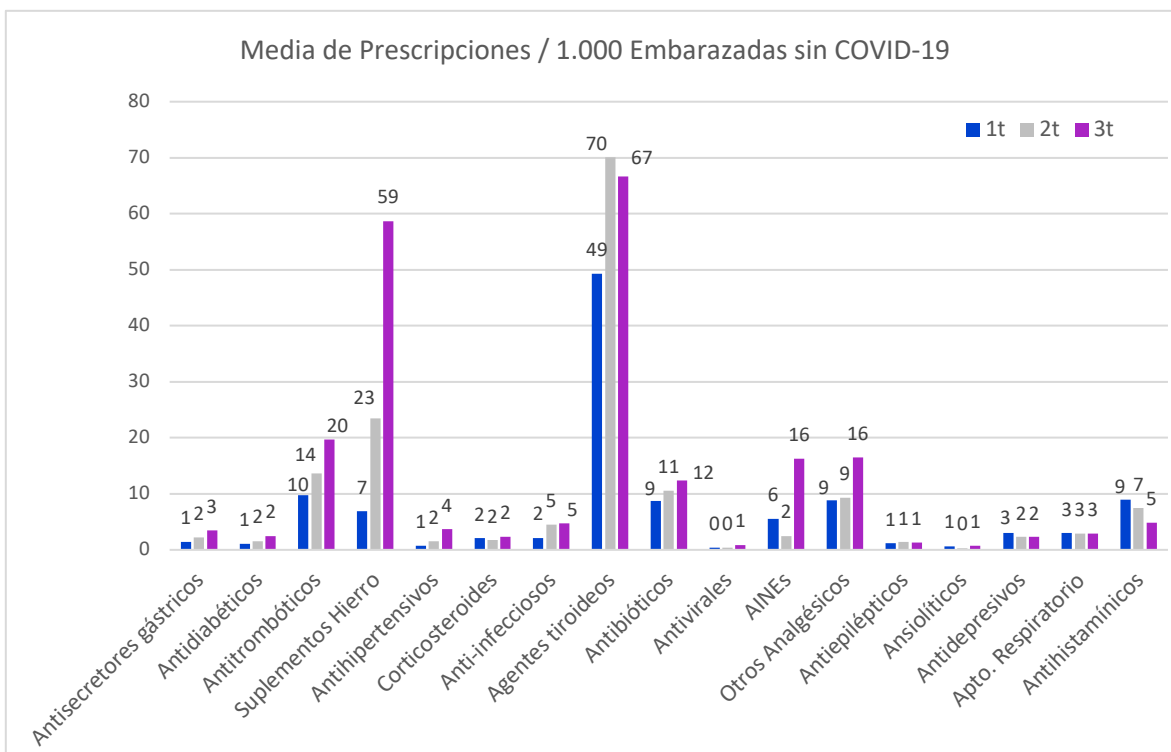
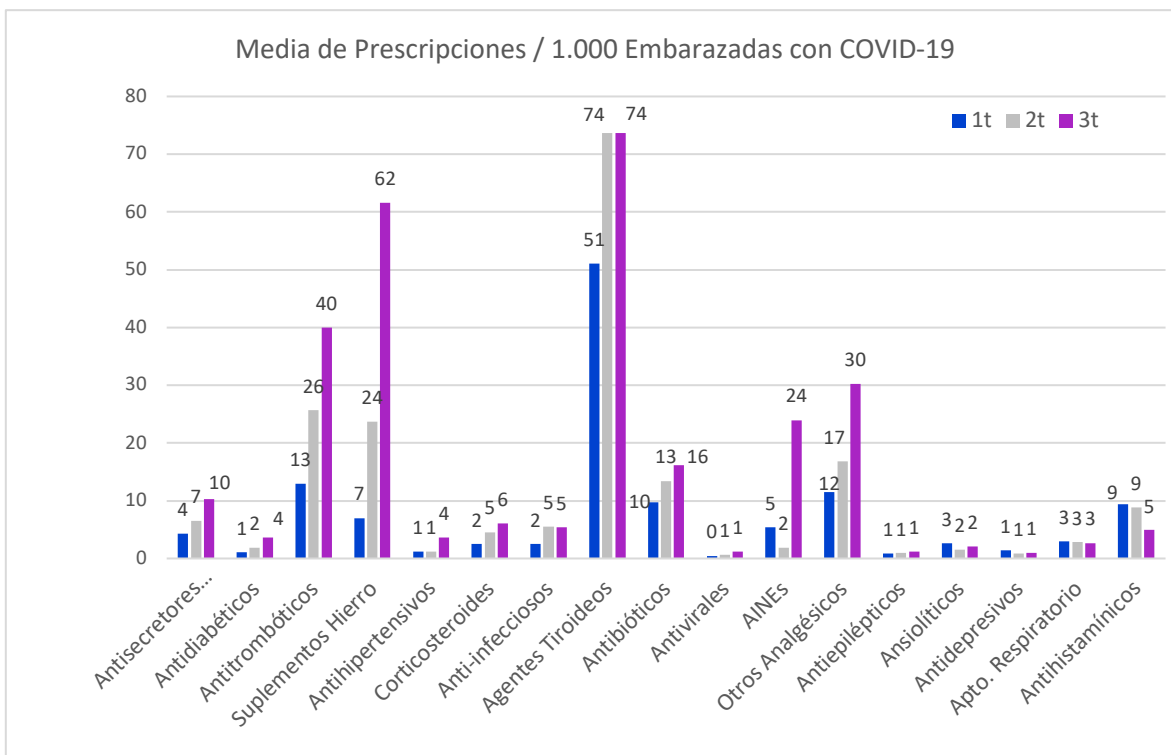
Figura 13. Distribución de embarazadas con COVID-19 por semanas gestacionales y olas durante la pandemia, destacando el pico máximo.



6.2.2. Patrones de utilización de fármacos durante la pandemia de SARS-CoV-2 entre embarazadas con y sin COVID-19.

Entre las mujeres embarazadas c/s COVID-19, se recogieron todas las recetas emitidas durante el embarazo, es decir, desde la FUR hasta la fecha de finalización del embarazo, incluyendo: tratamientos crónicos, sintomáticos y/o etiológicos. Entre las mujeres con COVID-19 un total de 6.057 (72%) recibieron al menos una prescripción y un total de 16.651 (66,6%) entre las mujeres libres de la infección. El número medio de recetas fue de 8,1 recetas/mujer entre las embarazadas con COVID-19, y de 6,8 recetas/mujer entre las que no tenían la infección. En segundo lugar, se calculó la distribución de los principales grupos ATC expresada por el promedio de prescripciones por 1.000 mujeres de cada uno de los grupos, estratificados por trimestre de embarazo (Figura 14).

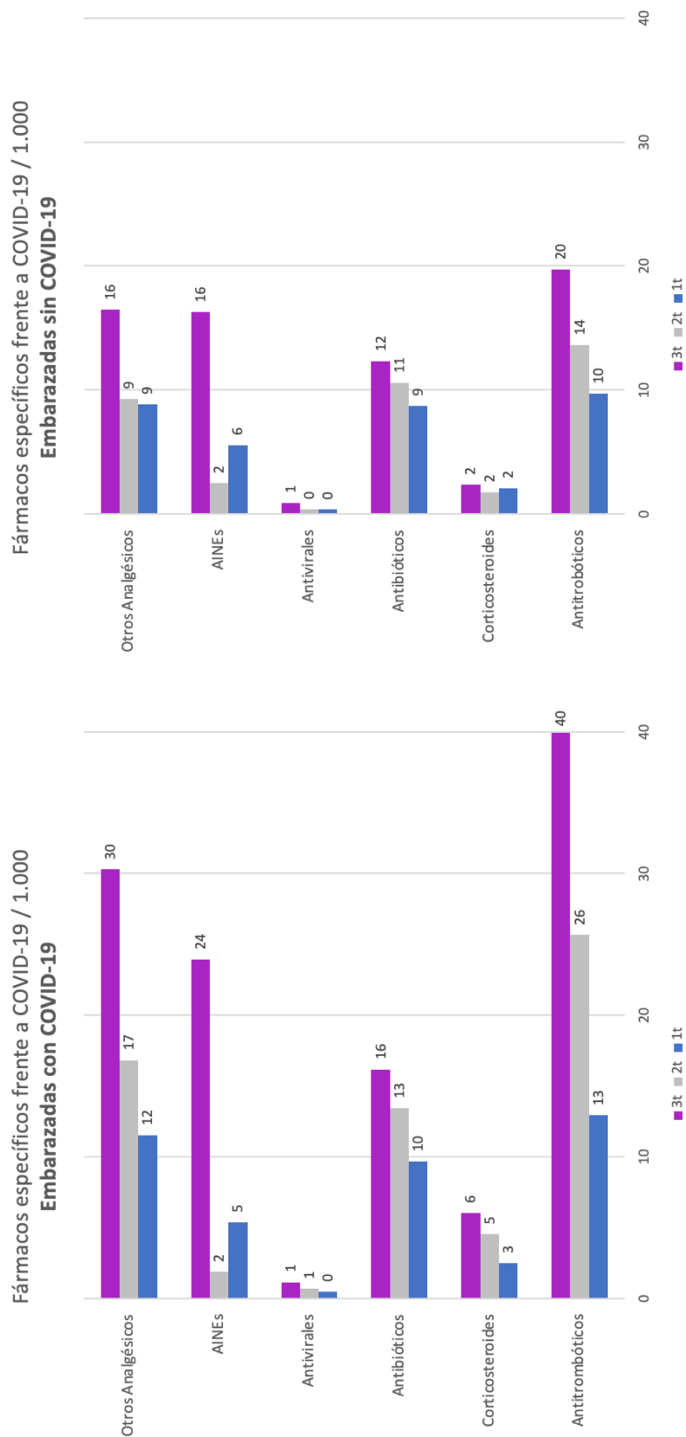
Figura 14. Número medio de prescripciones por 1.000 mujeres embarazadas y trimestre (t), c/s COVID-19. Los opioides, antimicóticos y medicamentos para el estreñimiento han sido revisados pero no incluidos en el gráfico, dado que el patrón de uso es muy bajo (< 2 prescripciones/1.000 mujeres por t) y similar en ambos grupos. Se han suprimido los decimales.



Los grupos terapéuticos más prescritos en ambas poblaciones fueron los siguientes: hormonas tiroideas, levotiroxina, (66,1 prescripciones por 1.000 embarazadas entre las del grupo con COVID-19 y 63,9 entre las del grupo sin COVID-19), seguidos de suplementos de hierro (30,2 y 30,0), antitrombóticos del grupo de la heparina (26,0 y 14,6), otros analgésicos (por ejemplo, paracetamol) (19,4 y 11,6), antibióticos (13,0 y 10,6), antiinflamatorios no esteroideos y (AINEs) (10,1 y 7,9). Como se observa en la figura 14, el tercer trimestre acumuló la mayoría de las prescripciones, seguido del segundo trimestre y, por último, del primero. Para la mayoría de los grupos farmacológicos, las embarazadas con COVID-19 recibieron de media más prescripciones, con especial atención al número medio de ansiolíticos que fue casi cinco veces superior entre las embarazadas con COVID-19 en comparación con las que no la padecían (2,06 frente a 0,6), en cambio, con los antidepresivos (1,07 y 2,45) sucedió a la inversa.

Con respecto a las prescripciones de fármacos específicos frente a COVID-19, en total, se observa un ligero aumento en embarazadas con COVID-19 con respecto a las que no lo tuvieron (figura 15).

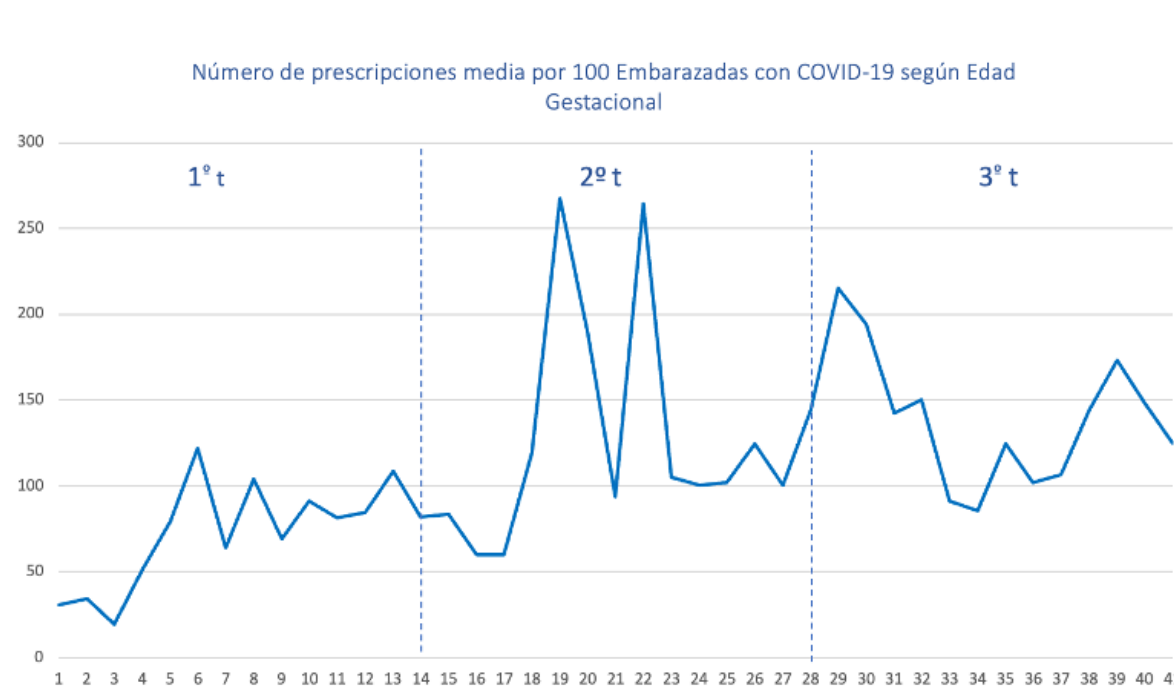
Figura 15. Número medio de prescripciones con fármacos específicos frente a COVID-19 por 1.000 embarazadas y t, c/s COVID-19.



6.2.3. Patrones de utilización de fármacos en el curso de la infección por SARS-CoV-2.

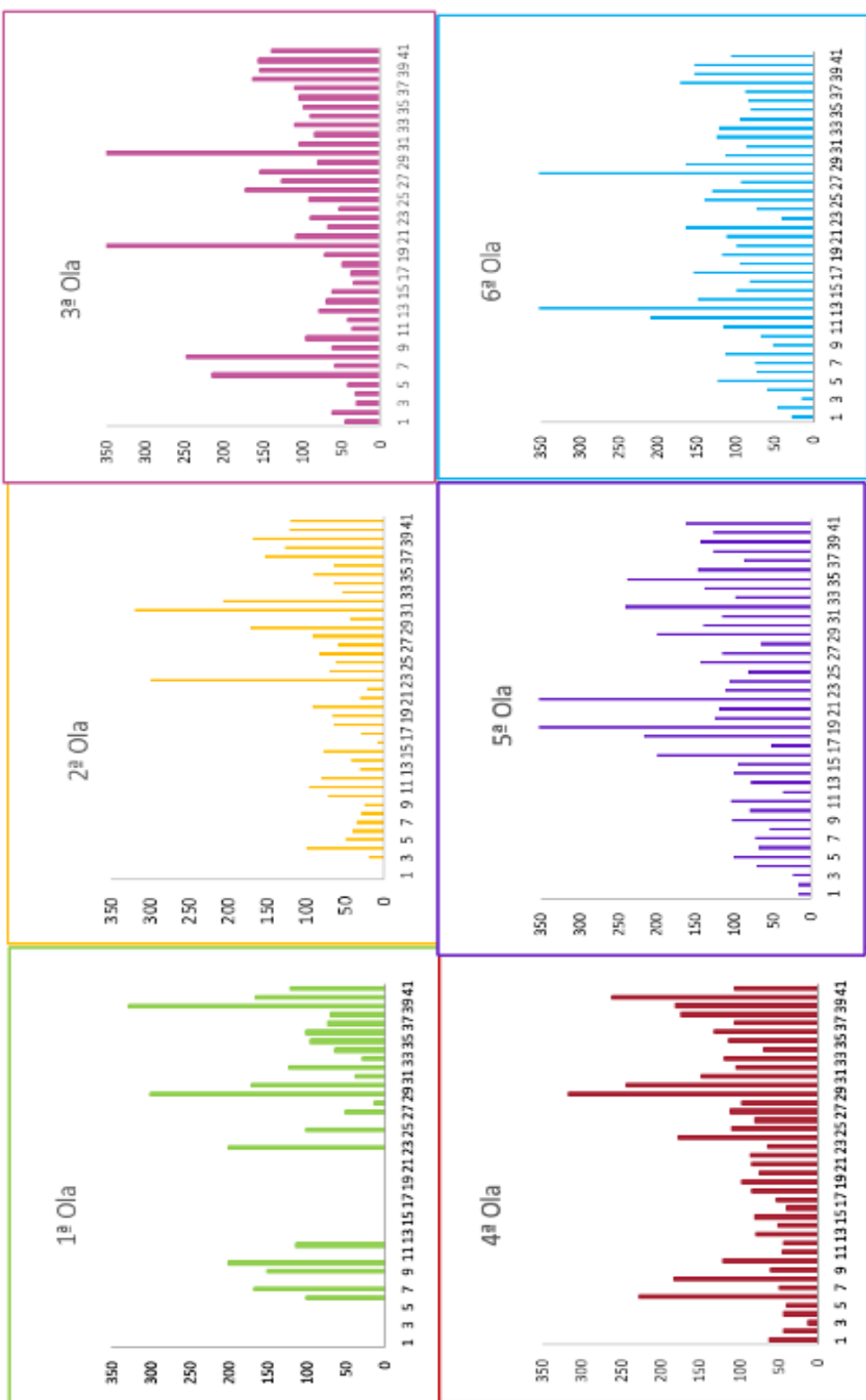
Entre las mujeres embarazadas con COVID-19, se calculó el número medio de recetas recibidas en la semana anterior y durante la semana de infección por SARS-CoV-2. Como se observa (Figura 16), las mujeres que contrajeron la infección durante el tercer trimestre recibieron, por término medio, un mayor número de fármacos (con una media total de 139 recetas por cada 100 mujeres), seguidas del segundo trimestre (125) y del primero (77).

Figura 16. Número medio de prescripciones por cada 100 embarazadas con COVID-19 por edad gestacional.



Cuando se estratificó por olas (Figura 17), la 1ª ola mostró el menor número de prescripciones medias (138,4), y la gran mayoría de estas prescripciones se acumularon cuando se produjo la infección por SARS-CoV-2 en el tercer trimestre. Para las olas restantes, la distribución fue más homogénea, aunque las prescripciones recibidas también se concentraron cuando la infección por SARS-CoV-2 se produjo en el tercer trimestre.

Figura 17. Número medio de prescripciones por cada 100 embarazadas con COVID-19, por semana gestacional, y por ola pandémica.



6.2.4. Patrones de utilización de fármacos frente a COVID-19, específicos y de soporte.

Se evaluaron los patrones de tratamiento de medicamentos específicos para la COVID-19, como antivirales, corticosteroides, tocilizumab, HCQ, y medicamentos utilizados para cuidados de soporte, incluidos agentes antitrombóticos, antibióticos, AINEs y otros analgésicos, en mujeres embarazadas con COVID-19, estratificadas según la edad gestacional de la infección por SARS-CoV-2. En conjunto, el mayor número medio de prescripciones correspondió a los antitrombóticos del grupo de la heparina, con 40 prescripciones por cada 100 embarazadas, seguidos de otros analgésicos (19,64), antibióticos (6,95), AINEs (6,29) y corticosteroides (5,80). El número medio de recetas por cada 100 embarazadas para HCQ fue de 0,49, 0,31 para antivirales y 0,06 para tocilizumab (Figura 18). Asimismo, en la figura 19, podemos ver las prescripciones segregadas por cada ola pandémica.

Figura 18. Prescripciones por 100 embarazadas con COVID-19, por grupos terapéuticos según semana gestacional en el curso de la infección, durante toda la pandemia.

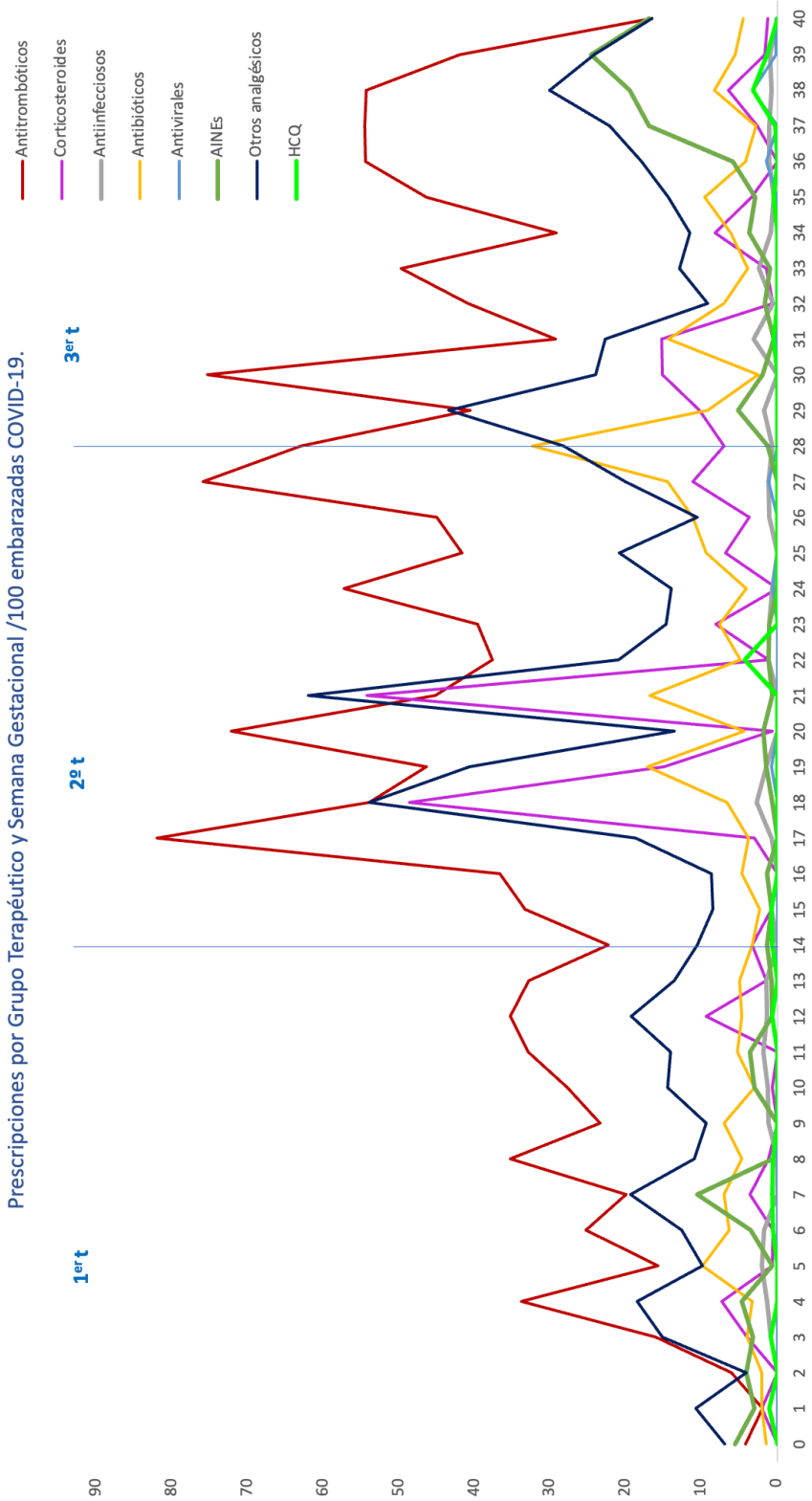
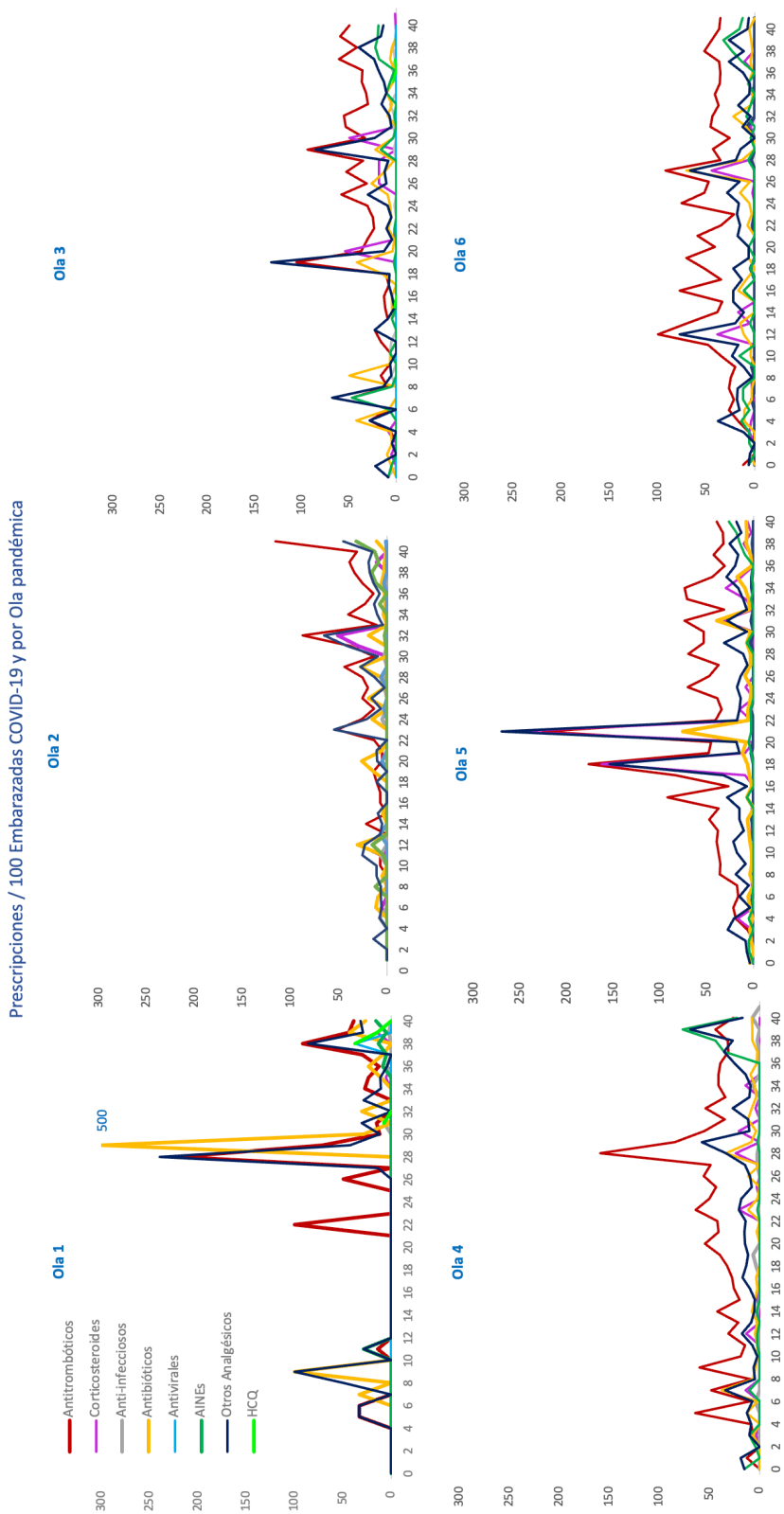


Figura 19. Número medio de prescripciones por 100 embarazadas con COVID-19 por olas, grupos terapéuticos y semana gestacional, en el curso de la infección. Tocilizumab y opioides no figuran en el gráfico porque sólo tienen prescripciones ocasionales en algunas olas.



En el caso de los antitrombóticos, de los que la enoxaparina representa el 89% de todos los agentes, el número medio se mantuvo casi constante (de 36 a 45 prescripciones por cada 100 mujeres) hasta las olas 4ª, 5ª y 6ª, en las que se produjo un gran aumento de las prescripciones, que llegaron a superar las 100 prescripciones. En cuanto a los corticoides, la dexametasona (22,67%) fue el corticoide sistémico más prescrito, seguido de la metilprednisolona (9,90%); se observó una tendencia heterogénea con altibajos, con la media más elevada en la 5ª ola. Los antibióticos, representados por amoxicilina y amoxicilina con inhibidores β -lactámicos (22,42%), fosfomicina (19,79%), ceftriaxona (16,64%) y azitromicina (14,19%), se utilizaron mayoritariamente en la 1ª ola (22 prescripciones por 100 mujeres) y luego disminuyeron gradualmente, aunque hubo un ligero aumento en la 6ª ola (10,1); también se observó una tendencia similar para otros analgésicos, representados en un 93,58 % por el paracetamol (1ª ola 31 prescripciones por 100 mujeres frente a 27,9 prescripciones por 100 mujeres). En cuanto al grupo terapéutico de los AINEs, los más prescritos fueron el Ibuprofeno (66,08%) y el Dexketoprofeno (25,52%), alcanzando su pico máximo de prescripción en la 4ª ola y su mínimo en la 5ª (76,74 prescripciones por 100 mujeres vs 26,74). Sin embargo, en relación con este último grupo, cabe señalar que hubo algunos picos con prescripciones ocasionales, sobre todo al final del embarazo, aunque predominaron los periodos sin prescripción. Por último, el uso de HCQ fue más frecuente en la 1ª y 2ª ola, siguiendo una tendencia descendente a medida que avanzaban las olas. Las prescripciones de otros tratamientos farmacológicos específicos, como el tocilizumab o los antivirales (sólo una prescripción de remdesivir), fueron prácticamente inexistentes. En los gráficos siguientes se desglosan los grupos terapéuticos en base a los porcentajes de prescripción por principios activos en embarazadas con COVID-19 (Figuras 20, 21, 22, 23 y 24).

Figura 20. Proporción de antibióticos por principio activo prescritos en las embarazadas con COVID-19, durante el curso de la infección.

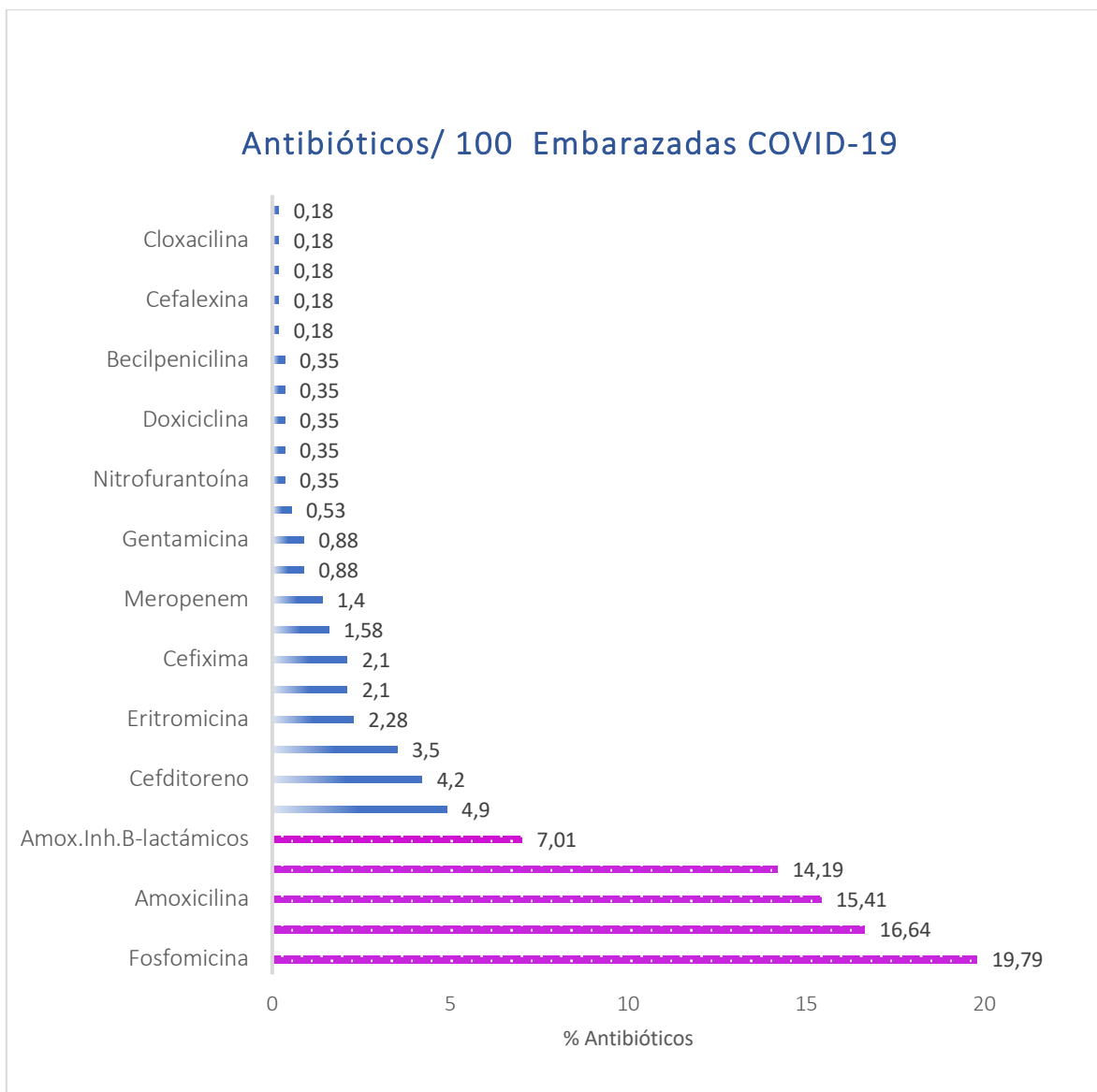


Figura 21. Proporción de otros analgésicos y AINEs por principio activo, prescritos en las embarazadas con COVID-19, durante el curso de la infección.

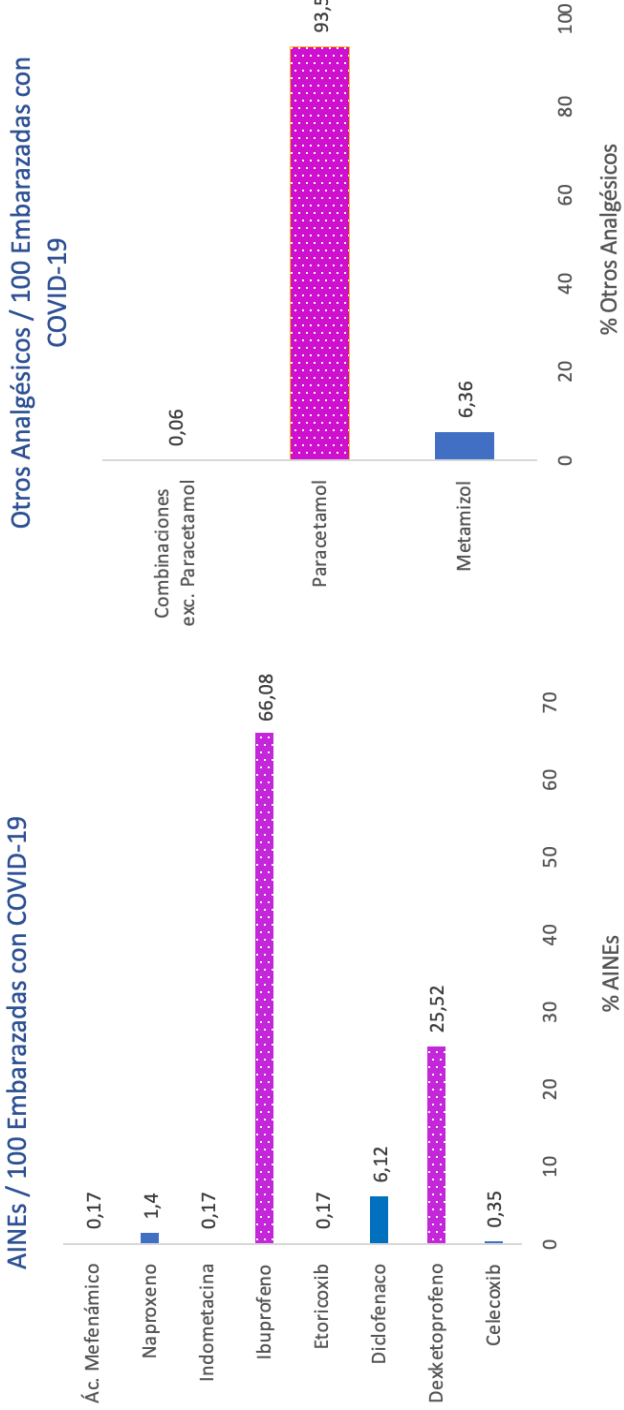


Figura 22. Proporción de Antivirales por principio activo prescritos en las embarazadas con COVID-19, durante el curso de la infección.

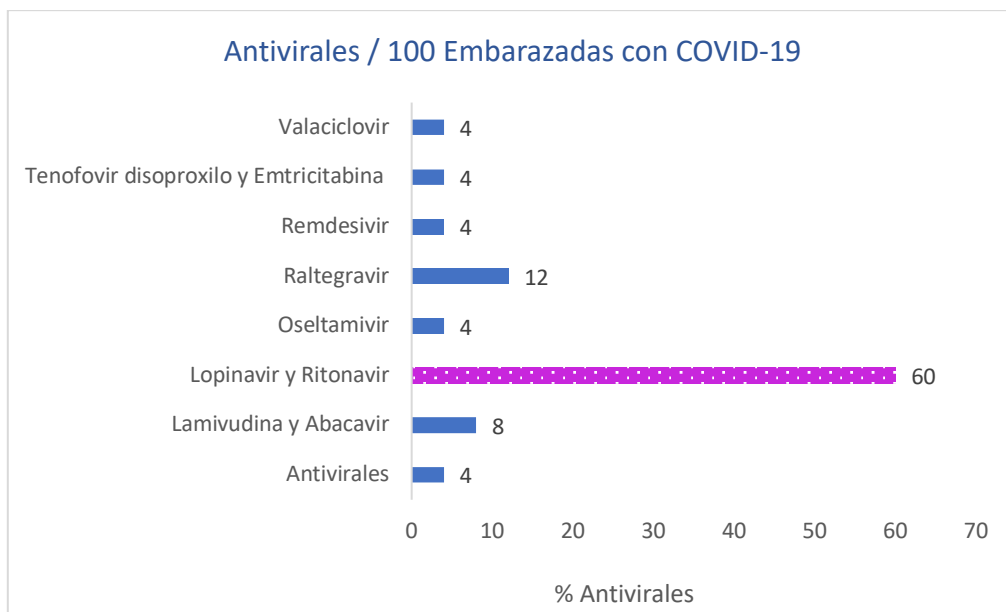
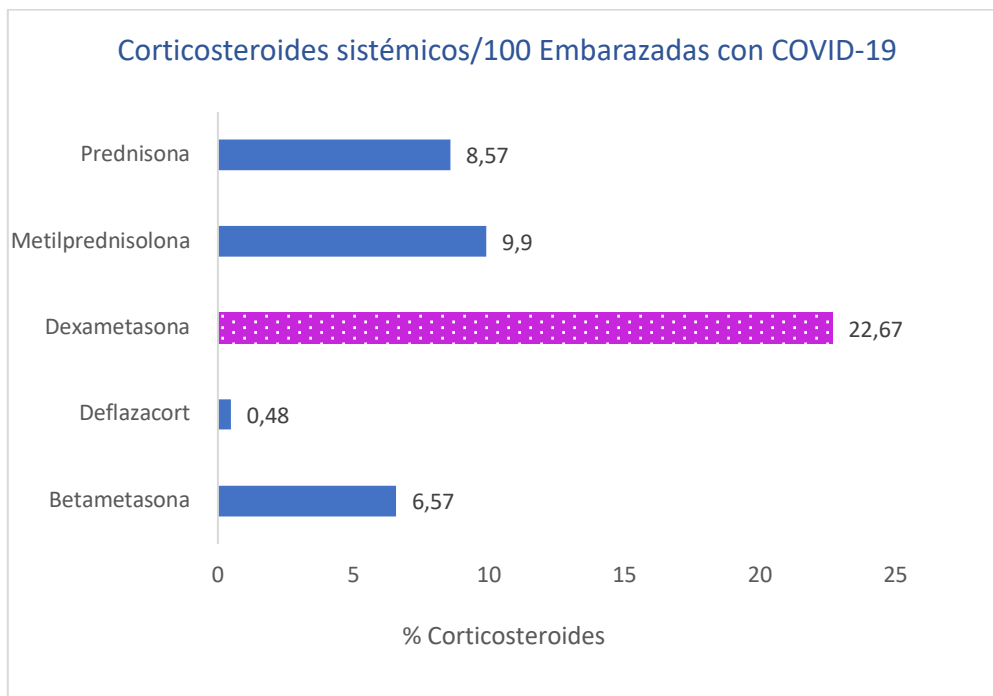


Figura 23. Proporción de corticosteroides sistémicos por principio activo prescritos en las embarazadas COVID-19, durante el curso de la infección.



DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

7.1. Discusión del Estudio 1

Este estudio abarcó un total de 103.185 embarazadas emparejadas por edad, duración del embarazo y CC.AA., con 412.740 mujeres en edad fértil. El **riesgo de infección por SARS-CoV-2 en las embarazadas aumentó en un 76%**. Se observó una tendencia a la disminución del riesgo cuando concluyó el embarazo, así durante el puerperio el aumento del riesgo de COVID-19 bajó a un 30% y a un 19% después del puerperio; momento éste en que pasa a ser casi el mismo que en la cohorte de no embarazadas. Resultados de estudios anteriores han mostrado una mayor prevalencia de infección por SARS-CoV-2 entre las embarazadas que los valores esperados inicialmente⁸⁰. Algunas razones podrían atribuirse a una mayor frecuencia de visitas a los servicios de salud en comparación con las mujeres no embarazadas, pero también a una mayor intensificación del cribado y la detección del SARS-CoV-2 en general y, particularmente, en este colectivo. De hecho, en un principio, en 2020, algunos hospitales empezaron a aplicar el diagnóstico de COVID-19 sistemático en el momento del ingreso en el paritorio, observándose una prevalencia del 20% de infecciones por SARS-CoV-2, con una elevada proporción de casos asintomáticos^{81,82}. Este enfoque, convertido en rutinario en la práctica clínica, sirvió para realizar un seguimiento preciso de las mujeres y proporcionar los recursos adecuados. Las directrices, dadas durante la pandemia, sobre las consideraciones clave en relación con el manejo de COVID-19 en el embarazo, incluyeron asesoramiento sobre el mayor riesgo de enfermedad grave ante la infección por SARS-CoV-2 y recomendaciones para protegerse⁸³, asistencia a la atención prenatal rutinaria, realización de pruebas de síntomas e inmunización específica, entre otras.

En este estudio, en la cohorte de embarazadas, las mujeres cuyo desenlace del embarazo fue la pérdida del mismo, es decir aquellas que sufrieron un aborto, presentaron un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 en comparación con las mujeres con un embarazo a término, lo que sugiere que los resultados no pueden explicarse únicamente por el ingreso en el servicio de paritorio. Entre los factores de riesgo asociados a la pérdida fetal precoz se encuentran varios eventos inflamatorios, incluida la inflamación sistémica que podría afectar a la placenta. Este hecho podría agravarse con la infección por SARS-CoV-2, ya que se ha descrito como podría provocar inflamación, trombosis e insuficiencia placentaria, desencadenando el riesgo de desenlaces fatales^{19,84}. Los resultados de los metaanálisis concluyen un mayor riesgo de aborto en las madres con un resultado positivo en la prueba del SARS-CoV-2, aunque estos resultados siguen sin ser concluyentes⁸⁵.

En cuanto a la evolución clínica de la infección por SARS-CoV-2, la mayoría de los estudios se centraron en los factores de riesgo asociados a la gravedad y al desenlace mortal, más que en el curso clínico y/o asintomático de la infección en sí. Los resultados de las revisiones sistemáticas y el metaanálisis sugieren⁸⁶⁻⁸⁸ que las mujeres embarazadas con COVID-19, que acuden o ingresan en los hospitales, tienen menos probabilidades de presentar síntomas como fiebre, disnea y mialgia, y más probabilidades de ser ingresadas en la UCI y requerir ventilación mecánica invasiva, en comparación con las mujeres no embarazadas. En este estudio, el curso clínico de las gestantes con COVID-19, parece similar entre ambas cohortes aunque se podría destacar que existe una ligera mayor frecuencia en el registro de dolor músculo-esquelético y abdominal en embarazadas con respecto a las que no lo están, lo que podría ser coherente con los cambios fisiológicos ocurridos en el embarazo. No obstante, en este estudio, no ha sido posible describir el curso clínico de COVID-19 dada la extremadamente baja proporción de síntomas que fueron registrados. Este hecho puede explicarse, en parte, por la sobrecarga asistencial que se produjo durante la pandemia⁸⁹. Cabe

destacar la presión asistencial y los recursos insuficientes desde los que se partía en Atención Primaria (AP) ya previo a la pandemia del COVID-19, no obstante, en la primera ola el 90% de los casos fueron registrados y notificados desde AP⁹⁰. A eso se sumaba el resto de pacientes que cursaban con otras patologías que correspondían al 63.8% de las atenciones presenciales en los centros de salud⁹¹. Esta sobrecarga tuvo un impacto negativo tanto para el paciente, como para el profesional y para el sistema. Así, muchas de las actividades de educación sanitaria, programas de prevención y diagnóstico precoz, y atención a pacientes con necesidades especiales como dependientes, frágiles, y crónicos se vio mermada. Es por todo lo anterior que el bajo registro del curso clínico de COVID-19 encontrado en este estudio se explique por todos estos factores.

En cuanto a las variables de asistencia sanitaria y complicaciones, aunque las cifras eran muy pequeñas, se encontró la misma proporción de ingresos en UCI, neumonía y trombosis en ambas cohortes. Sin embargo, sí que se observó una mayor proporción de ingresos hospitalarios en mujeres embarazadas, aunque la gran mayoría se acumuló en el tercer trimestre (>95%), lo que indica que los ingresos ocurrieron durante el parto y el nacimiento. No hubo registros de muertes maternas en ninguna de las cohortes.

Al evaluar las condiciones de salud que pueden aumentar la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2, el factor de riesgo más importante fue el estado de embarazo, seguido de condiciones subyacentes como la obesidad y comorbilidades como la diabetes. Estos factores están correlacionados con la concentración de ECA2, receptor al que se une SARS-CoV-2 mediante su espícula (proteína S) para penetrar en la célula huésped y posteriormente ser internalizado por endocitosis, liberando así su ARN viral para replicarse y dar lugar a nuevas partículas virales que infectarán nuevas células. Esta alta afinidad del virus por la ECA2 humana (ampliamente distribuida en los tejidos humanos) contribuye a una mayor infectividad y de ahí su extensión a nivel mundial⁹². Centrándonos en el embarazo, no sólo se producen cambios en el sistema inmunitario sino que

también hay cambios mecánicos, producidos por el útero grávido, que pueden elevar el diafragma y producir alteraciones fisiológicas en la forma de los pulmones, de tal manera que se pueda ver afectada la función pulmonar. A todo ello hay que añadir como las mujeres embarazadas, bajo un contexto de pandemia, podrían estar más preocupadas tanto por su embarazo como del resultado del mismo, así como del estado del feto, lo que podría ocasionarles ansiedad, creando un estado más vulnerable a la infección vírica⁸⁸. Además, la presencia de SARS-CoV-2 en la mujer gestante puede provocar alteraciones en la concentración de ECA2 y alterar procesos fisiológicos clave durante el desarrollo fetal y la vascularización placentaria, lo que potencialmente puede contribuir a aumentar el riesgo de preeclampsia y aborto, dependiendo de la edad gestacional. No obstante, la transmisión vertical sigue siendo objeto de debate, ya que algunas placentas carecen de una co-localización entre ECA2 y la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2), una proteasa que también es esencial para la entrada y replicación del SARS-CoV-2 en las células⁹³.

Por otra parte, en cuanto a los otros factores predictores de infección por SARS-CoV-2, la obesidad produce más tejido adiposo con niveles más elevados de expresión de la ECA2 en la membrana celular⁹⁴. Otros estudios también han hallado una correlación proporcional entre el IMC pregestacional y la presencia de síntomas en la infección por SARS-CoV-2⁹⁵. Asimismo, la diabetes conlleva un efecto inflamatorio crónico junto con un estado protrombótico que podría desempeñar un papel en el empeoramiento de la respuesta a las infecciones^{96,97}. Por último, tener historia previa de cáncer mostró un aumento de la infección por SARS-CoV-2 del 28%, este aumento puede explicarse dado que estos pacientes ya comparten condiciones de salud asociadas como enfermedad cardíaca, diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial, obesidad, osteoporosis y osteopenia, junto con el estado inmunocomprometido que infiere un aumento del riesgo⁹⁸⁻¹⁰¹.

Curiosamente, no se encontró ninguna asociación con factores de riesgo establecidos como la hipertensión, el asma y afecciones relacionadas con el sistema inmunitario como pueden ser la

esclerosis múltiple y la artritis reumatoide, aunque se debe tener en cuenta la edad media (32 años) y el estado relativamente sano de esta población; si bien hay que señalar que esas afecciones se han relacionado con la gravedad de la enfermedad más que con un aumento de la probabilidad de infección por SARS-CoV-2. En cuanto al patrón de consumo de fármacos en el periodo de pre-embarazo, es decir en los 90 días antes de la FUR, las prescripciones de fenitoína, de estatinas - contraindicadas en el embarazo según ficha técnica- y de IBP se asociaron con una correlación proporcional con la infección por SARS-CoV-2, aunque estos datos hay que interpretarlos con cautela porque no se diferencia la indicación.

Los factores de riesgo socioeconómicos como los bajos ingresos, las condiciones de vida específicas (el tamaño, la ubicación y la composición del hogar), así como la privación social, se han asociado con el aumento de incidencia de COVID-19¹⁰². Sin embargo, estos factores no se pudieron recoger en los datos de este estudio.

7.1.1. Limitaciones

Se han utilizado los datos procedentes de BIFAP, representativos de la población española en cuanto a edad, sexo y CC.AA ⁶⁵. En España, el MAP es la puerta de entrada al sistema sanitario. Según la última ENSE, un 98% de ciudadanos visitaron al menos una vez a su MAP durante 2017 ¹⁰³. Por lo tanto, el MAP, no sólo representa la primera visita para controlar el embarazo, sino también la infección por SARS-CoV-2. En relación con el embarazo, en la atención prenatal también intervienen matronas y médicos especialistas, tanto en centros de AP como en centros de atención especializada (hospitales y centros de especialidades, públicos y privados). Es por ello que todas las mujeres monitorizadas en centros privados no habrían sido seguidas en AP y, por tanto, no se encontrarían representadas en este estudio dado que no se encontraría registro de embarazo en AP o seguimiento del mismo para la asignación de la edad gestacional. No obstante, y teniendo en

cuenta que los datos que se manejan en este estudio proceden del sistema sanitario universal que se ofrece en España, esta pérdida correspondería a una pequeña proporción.

Por otro lado y en relación con la infección por SARS-CoV-2, es posible que se hayan infraestimado los casos totales, dado que por un lado se produjeron fuera de la consulta del MAP y, por otro, no todas las regiones que participan en BIFAP aportaron datos de COVID-19. Cabe mencionar la escasa prevalencia de síntomas de curso clínico como tos, anosmia, fiebre, escalofríos. En el momento del registro de los datos (junio/ 2019 - junio/ 2021) existía una sobrecarga en el SNS, lo que pudo conllevar una disminución del registro de información en el sistema electrónico médico, como ya se ha comentado. Como resultado, no se puede responder si el curso clínico de la COVID-19 difiere entre grupos poblacionales con respecto a la proporción de pacientes asintomáticos.

Del mismo modo, con los registros médicos electrónicos no se puede asumir que la prescripción o dispensación sea sinónimo del consumo real de medicamentos, por lo tanto, no se puede descartar algún grado de clasificación errónea. Puede que se pasara por alto alguna información registrada fuera de la consulta del MAP pero, en cualquier caso, sería mínima y no diferencial. Por último, en relación con los factores del estilo de vida en BIFAP existe un alto porcentaje de datos desconocidos. No obstante, según publicaciones anteriores en las que se utilizó BIFAP, no se encontraron diferencias en las estimaciones de riesgo al aplicar diferentes estrategias tales como imputación de datos desconocidos para controlar los datos que faltaban ^{104,105}.

7.2. Discusión del Estudio 2

En este segundo estudio se evaluó la distribución de la COVID-19 durante la pandemia entre las mujeres embarazadas, así como los patrones de tratamiento y los principales medicamentos prescritos para tratar o paliar la COVID-19 en esta población. Se identificaron 8.413 embarazadas con COVID-19 y se seleccionaron 24.975 embarazadas libres de COVID-19 (emparejamiento 1:3). Según la OMS, ha habido cinco variantes principales de interés para el SARS-CoV-2, empezando por las primeras variantes Alfa, Beta, Gamma, Delta y finalmente Ómicron¹⁰⁶. En nuestro estudio, la distribución de los casos de COVID-19 durante la pandemia ha ido aumentando gradualmente, desde la 1ª ola con el menor número de casos (348) hasta la 5ª (Delta-Ómicron) con el mayor número de casos (1.888) que se expandió rápidamente, seguida de la 2ª (1.667). Sin embargo, la distribución según la edad gestacional ha sido heterogénea, concentrándose en las últimas semanas gestacionales para la 1ª y 2ª ola, en línea con el cribado de COVID-19 para el ingreso del parto y nacimiento ¹⁰⁷ y, de forma más homogénea, a lo largo de todo el embarazo, para el resto de olas pandémicas, en las que las pruebas diagnósticas y de cribado pasaron a estar disponibles en los centros de salud y para el autodiagnóstico.

En cuanto a la utilización de medicamentos, se observa cómo el 72% de las mujeres embarazadas con COVID-19 recibieron al menos una prescripción durante el embarazo (desde la FUR hasta su finalización) frente al 66,6% de las embarazadas sin COVID-19, en consonancia con estudios previos realizados antes del brote de COVID-19, donde se encontró un amplio rango de un 27 a un 93% de probabilidad de recibir al menos una prescripción ⁵¹; aunque hubo varios factores que pudieron afectar a las tasas de prescripción de fármacos durante la pandemia, como las políticas de salud pública, las visitas prenatales sanitarias limitadas o inadecuadas, el cambio o planificación del parto, la atención limitada, la cuarentena y las restricciones de movilidad ^{88,108-110}.

Los grupos terapéuticos más relevantes prescritos en este estudio, fueron los analgésicos (mayoritariamente paracetamol), los antibióticos, y las hormonas tiroideas, en línea con estudios previos ^{73,111-114}. En la prescripción de fármacos psicotrópicos, encontramos una tendencia inversa dado que las embarazadas con COVID-19 recibieron más prescripciones de ansiolíticos (benzodicepinas) -conllevando un posible riesgo de síndrome de abstinencia neonatal tras el parto, que podría haber complicado aún más el escenario en la pandemia ¹¹⁵- frente a las que no tenían COVID-19 que recibieron más prescripciones de antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Varios estudios han informado de tasas elevadas de problemas de salud mental durante la pandemia como ansiedad, depresión y síntomas de estrés postraumático, entre otros ¹¹⁶⁻¹¹⁹, lo que podría explicar estos hallazgos. Un estudio internacional llevó a cabo una encuesta transversal de mujeres embarazadas y púerperas para informar sobre el impacto de la salud mental perinatal durante la pandemia¹²⁰. Entre las preocupaciones más comunicadas figuraban: el propio embarazo, que el bebé contrajera la COVID-19, y la falta de apoyo durante el parto. Además, las preocupaciones por los hijos y la falta de asistencia a las citas médicas se asociaron con probabilidades significativamente mayores de estrés postraumático, ansiedad/depresión y soledad. Entre las recomendaciones que podrían mejorar la salud mental en el embarazo se encuentran la precisión en la información, la actividad física, el apoyo social, los servicios médicos y el diagnóstico precoz ¹²¹.

En cuanto a las tasas de prescripción de medicación para tratar o paliar la COVID-19 en embarazadas con dicho diagnóstico, en este estudio los medicamentos antitrombóticos del grupo de la heparina fueron el grupo más prescrito seguido, en orden descendente, por otros analgésicos, antibióticos, AINEs, corticosteroides, HCQ, antivirales y tocilizumab. Por ejemplo, el Registro Internacional de Exposición a Coronavirus en el Embarazo ⁴² (IRCEP) reportó como medicamentos más prescritos los siguientes: otros analgésicos, principalmente paracetamol, y antibióticos,

predominantemente azitromicina, y el Estudio Internacional de Uso de Medicamentos en el Embarazo COVID-19, COVI-PREG ¹²², reportó como medicamentos más prescritos los antibióticos, principalmente azitromicina, seguidos de corticosteroides, representados mayoritariamente por dexametasona. En este estudio, el paracetamol y la dexametasona también coinciden como analgésico y corticoide sistémico más prescritos, en cambio los antibióticos más prescritos son amoxicilina, fosfomicina, ceftriaxona y, en cuarto lugar, azitromicina. La diferencia podría explicarse por diferentes factores como los patrones regionales de uso. Así, por ejemplo, se explicaría el uso de interferón en Rusia debido a la patente, o la disponibilidad del tratamiento como remdesivir en EE.UU, país de aprobación médica ⁴². Para los medicamentos antitrombóticos, se observó un aumento gradual compatible con las recomendaciones sobre tromboprofilaxis en embarazadas, de la SETH, lanzadas en mayo de 2020⁵⁹. Se observaron tasas muy bajas de prescripción de HCQ y antivirales, y prescripciones ocasionales de tocilizumab. Estas prescripciones se acumularon en las primeras olas y luego tendieron a tasas nulas, tras coincidir con la publicación de los resultados del EC SOLIDARITY⁵⁵(octubre/2020), donde se informó de la falta de eficacia de estos fármacos. Por el contrario, los corticosteroides (dexametasona) comenzaron a prescribirse a partir del tercer trimestre de la 2ª ola, tras la publicación de los resultados del EC RECOVERY ⁵⁶.

Cabe destacar que se observa una subida de las tasas de prescripción de AINEs, principalmente ibuprofeno / dexketoprofeno, en las semanas gestacionales finales de las mujeres embarazadas y hasta una semana después del parto, que es el periodo medido en este estudio, lo que podría deberse al manejo farmacológico del dolor perineal agudo y la inflamación posterior a traumas perineales como la episiotomía o desgarros perianales post-parto, ya que el ibuprofeno parece ser un tratamiento más eficaz (de 1 a 3 días) que placebo para aliviar el dolor y la inflamación post-episiotomía ¹²³. En este sentido las directrices sobre la gestión del post-parto vaginal, de la Asociación americana de ginecología y obstetricia, también referencian que, tanto los AINEs como

el paracetamol, son mejores que el placebo para el alivio del dolor causado por los calambres uterinos y el traumatismo perineal; matizando que paracetamol es la elección en las mujeres lactantes con episiotomía y que, junto con el enfriamiento local, se reduce el dolor perineal de 24 a 72h¹²⁴. Además, los AINEs, también se utilizan junto con inyecciones de anestésico local y corticoides en la articulación sacroilíaca, para la sacroileítis inflamatoria aguda postparto¹²⁵ y para el dolor postoperatorio tras una cesárea, en combinación con paracetamol, anestésico local y/o opioides¹²⁶. No obstante, cabe matizar que, con respecto a la eficacia y seguridad de los AINEs en el manejo farmacológico del dolor post-parto, en la revisión Cochrane se habla de efecto probable, evaluándose con un grado de evidencia de baja calidad dado que el riesgo de sesgo fue incierto en muchos estudios; no se evaluaron efectos adversos, y no se incluyeron mujeres en período de lactancia¹²⁷.

Los puntos fuertes de este estudio incluyen el uso de un gran número de embarazos que son el resultado de aplicar un algoritmo validado en una base de datos de atención primaria, tal y como se describe en la sección 5 "Material y Métodos". Según la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), es una buena práctica intentar recoger siempre información sobre la exposición a medicamentos durante el embarazo. Los estudios sobre el uso de medicamentos durante el embarazo son importantes para comprender la seguridad y el riesgo del uso de medicamentos específicos durante este período. La EMA ha publicado directrices¹²⁸ sobre la exposición a medicamentos durante el embarazo, que incluyen recomendaciones para controlar la exposición durante todo el período y proporcionar datos sobre la exposición a medicamentos.

Esta investigación sobre el uso de medicamentos durante el embarazo en la pandemia - condiciones excepcionales frente a un patógeno desconocido- contribuirá a conocer los medicamentos específicos que se han utilizado en mujeres embarazadas con COVID-19, proporcionando información tanto a los profesionales sanitarios como a las mujeres embarazadas,

para valorar el potencial balance riesgo-beneficio y tomar la mejor decisión sobre el tratamiento farmacológico.

7.2.1. Limitaciones

Deben abordarse algunas limitaciones del presente estudio. Aunque se utilizaron datos de BIFAP, base de datos representativa de la población española en cuanto a edad, sexo y región geográfica ⁶⁵, sólo cinco regiones proporcionaron datos para realizar los estudios COVID-19. Los datos proporcionados no incluían la categorización de la gravedad de la enfermedad, por lo que no se pudo realizar el análisis de sensibilidad según cada estadio. Además, aunque se obtuvieron datos de AP y de ingresos hospitalarios, debido al bajo número de hospitalizaciones, ingresos en UCI y fallecidos, no se realizaron análisis estratificados según estas condiciones, por lo que no se ha podido responder con mayor granularidad. Se pudieron pasar por alto algunos embarazos y diagnósticos de COVID-19 debido a varios escenarios, incluyendo embarazos que son seguidos por clínicas privadas, o con un seguimiento fuera de la consulta de AP y el subregistro de datos en el sistema médico electrónico, con motivo de la sobrecarga en el SNS español durante los años 2020, 2021 y 2022. No se registró ninguna indicación vinculada a cada prescripción, por lo que algunos de los medicamentos notificados, en la semana anterior o durante la semana del diagnóstico de COVID-19, podrían estar prescritos para otros fines. En cualquier caso, esto sería mínimo y no se observaría ninguna tendencia. Otra posible limitación sería la falta de un periodo anterior al SARS-CoV-2 para la comparación.

BIFAP incluye información basada en la prescripción y dispensación, que podría no reflejar el consumo real de medicamentos, por lo tanto, hay margen para subestimar la exposición, especialmente para los medicamentos sin receta. Por último, debido al diseño del estudio, meramente descriptivo, no se pudo estimar la seguridad y eficacia del tratamiento farmacológico

específico recibido para tratar la COVID-19 en esta población vulnerable, por lo que se justifica la realización de nuevos estudios para responder a esta pregunta.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

8.1. Conclusiones Estudio 1

A continuación se detallan las conclusiones en relación a la hipótesis referente a cómo las mujeres embarazadas tendrán más riesgo de contraer la infección por SARS-CoV-2 que las no embarazadas.

1. Las mujeres gestantes tienen mayor probabilidad de infección por SARS-CoV-2 que las no gestantes. Sin embargo, este riesgo tiende a asemejarse al de las mujeres no embarazadas conforme concluye el embarazo y, más aún, tras el puerperio.
2. Las mujeres con embarazos ectópicos y abortos, como desenlaces del embarazo, presentaron un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2.
3. No se pudo llegar a resultados concluyentes con respecto a la descripción del curso clínico de las gestantes con COVID-19 dada la baja proporción de síntomas registrados en ambas cohortes.
4. Se observa una mayor proporción de ingresos hospitalarios con infección por SARS-CoV-2 entre la cohorte de embarazadas, concretamente en el tercer trimestre de embarazo (>95 %), coincidiendo con el cribado del parto y nacimiento, existiendo el mismo número de ingresos en UCI en ambas cohortes, y sin muertes maternas registradas en ninguna de las cohortes.
5. El estado de embarazo constituye el factor de riesgo más importante asociado a la infección por SARS-CoV-2, junto con la obesidad y la diabetes. La prescripción de fenitoína, estatinas e IBPs mostraron una asociación positiva con la infección por SARS-CoV-2.

8.2. Conclusiones Estudio 2

A continuación se detallan las conclusiones en relación a la hipótesis referente a cómo las gestantes con COVID-19 reciben más prescripciones de fármacos que las gestantes sin COVID-19, durante la pandemia (2020-2022), en España.

1. La distribución de COVID-19 entre las embarazadas siguió un aumento gradual que alcanzó su máximo en la 5ª y 2ª ola, en consonancia con la velocidad de propagación de cada variante de SARS-CoV-2, y el pico más alto de casos ocurrió entre las semanas gestacionales 39 y 40.
2. Las embarazadas, con y sin la infección por SARS-CoV-2, muestran tasas de prescripción durante el embarazo similares a las de los estudios de utilización de fármacos del periodo pre-pandémico consultados.
3. Los fármacos más utilizados en embarazadas durante la pandemia, fueron: hormonas tiroideas, seguidos de suplementos de hierro, antitrombóticos del grupo de la heparina, otros analgésicos, antibióticos y AINEs. Estas prescripciones se concentraron principalmente en el tercer trimestre del embarazo.
4. Entre las embarazadas con COVID-19 y durante el curso de la infección, hubo un pequeño aumento de la prescripción de enoxaparina, paracetamol, amoxicilina, fosfomicina, ibuprofeno, dexketoprofeno y dexametasona de uso sistémico -medicamentos específicos (etiología y de soporte) frente a la infección por SARS-CoV-2-, en línea con la evidencia científica y las recomendaciones clínicas del momento.

BIBLIOGRAFÍA

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2) - Agentes Biológicos - Virus. Accessed February 22, 2024. <https://www.insst.es/agentes-biologicos-basebio/virus/coronavirus-del-sindrome-respiratorio-agudo-grave-2-sars-cov-2>
2. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- A n update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):1-10. doi:10.1186/S40779-020-00240-0/TABLES/1
3. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nature Communications* 2020 11:1. 2020;11(1):1-7. doi:10.1038/s41467-020-17436-6
4. Zhou L, Aye SK, Chidambaram V, Karakousis PC. Modes of transmission of SARS-CoV-2 and evidence for preventive behavioral interventions. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1-9. doi:10.1186/S12879-021-06222-4/PEER-REVIEW
5. ESTRATEGIA DE VIGILANCIA Y CONTROL FRENTE A COVID-19 TRAS LA FASE AGUDA DE LA PANDEMIA Este documento ha sido aprobado por la Ponencia de Alertas y Planes de Preparación y Respuesta y por la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.
6. Informes COVID-19. Accessed February 24, 2024. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/InformesCOVID-19.aspx>
7. Wrenn JO, Pakala SB, Vestal G, et al. COVID-19 severity from Omicron and Delta SARS-CoV-2 variants. *Influenza Other Respir Viruses.* 2022;16(5):832-836. doi:10.1111/IRV.12982
8. Contenido. Accessed March 26, 2024. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Nueva_estrategia_vigilancia_y_control.pdf
9. Bacigalupe A, Martín U, Franco M, Borrell C. Socioeconomic inequalities and COVID-19 in Spain. *SESPAS Report 2022.* Published online 2022. doi:10.1016/j.gaceta.2022.01.011
10. Gunnes N, Håkon ·, Gjessing K, et al. PERINATAL EPIDEMIOLOGY Seasonal and pandemic influenza during pregnancy and risk of fetal death: A Norwegian registry-based cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2020;35:371-379. doi:10.1007/s10654-020-00600-z
11. HARDY JM, AZAROWICZ EN, MANNINI A, MEDEARIS DN, COOKE RE. The effect of Asian influenza on the outcome of pregnancy, Baltimore, 1957-1958. *Am J Public Health Nations Health.* 1961;51(8):1182-1188. doi:10.2105/AJPH.51.8.1182
12. Pierce M, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P, Knight M. Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study. *BMJ.* 2011;342(7811). doi:10.1136/BMJ.D3214
13. Du MM, Jia N, Suo JJ, et al. Perinatal outcomes and congenital abnormalities in the newborns of women affected by the 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Beijing, China. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;116(2):148-152. doi:10.1016/J.IJGO.2011.08.024

14. Irving WL, James DK, Stephenson T, et al. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. *BJOG*. 2000;107(10):1282-1289. doi:10.1111/J.1471-0528.2000.TB11621.X
15. Hartert T V., Neuzil KM, Shintani AK, et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(6):1705-1712. doi:10.1016/S0002-9378(03)00857-3
16. Czeizel AE, Puhó EH, Ács N, Bánhidly F. High fever-related maternal diseases as possible causes of multiple congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007;79(7):544-551. doi:10.1002/BDRA.20369
17. Ellington S, Strid P, Tong VT, et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(25):769-775. doi:10.15585/MMWR.MM6925A1
18. Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, Racicot K, Aldo P, Mor G. Viral infections during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2015;73(3):199-213. doi:10.1111/AJI.12355
19. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021;101(1):303-318. doi:10.1152/PHYSREV.00024.2020/ASSET/IMAGES/MEDIUM/PRV-00024-2020R01.PNG
20. Favre G, Pomar L, Musso D, Baud D. 2019-nCoV epidemic: what about pregnancies? *Lancet*. 2020;395(10224):e40. doi:10.1016/S0140-6736(20)30311-1
21. Schwartz DA, Graham AL. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses*. 2020;12(2). doi:10.3390/V12020194
22. Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med*. 2005;33(10 Suppl). doi:10.1097/01.CCM.0000182483.24836.66
23. Liong S, Oseghale O, To EE, et al. Influenza A virus causes maternal and fetal pathology via innate and adaptive vascular inflammation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(40):24964-24973. doi:10.1073/PNAS.2006905117/-/DCSUPPLEMENTAL
24. Mertz D, Geraci J, Winkup J, Gessner BD, Ortiz JR, Loeb M. Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). *Vaccine*. 2017;35:521-528. doi:10.1016/j.vaccine.2016.12.012
25. Dawood FS, Kittikraisak W, Patel A, et al. Incidence of influenza during pregnancy and association with pregnancy and perinatal outcomes in three middle-income countries: a multisite prospective longitudinal cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(1):97-106. doi:10.1016/S1473-3099(20)30592-2
26. Según un nuevo estudio, la influenza durante el embarazo está asociada a un mayor riesgo de aborto espontáneo y menos peso al nacer | CDC. Accessed February 8, 2024. <https://espanol.cdc.gov/flu/spotlights/2020-2021/influenza-pregnancy-loss.htm>
27. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women With COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus

- Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(7):799-805. doi:10.5858/ARPA.2020-0901-SA
28. Zhang L, Jiang Y, Wei M, et al. [Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 in Hubei Province]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2020;55(3):166-171. doi:10.3760/CMA.J.CN112141-20200218-00111
 29. Prabhu M, Cagino K, Matthews KC, et al. Pregnancy and postpartum outcomes in a universally tested population for SARS-CoV-2 in New York City: a prospective cohort study. *BJOG*. 2020;127(12):1548-1556. doi:10.1111/1471-0528.16403
 30. Li N, Han L, Peng M, et al. Maternal and Neonatal Outcomes of Pregnant Women With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: A Case-Control Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2035-2041. doi:10.1093/CID/CIAA352
 31. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(2):100107. doi:10.1016/J.AJOGMF.2020.100107
 32. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2021;193(16):E540-E548. doi:10.1503/CMAJ.202604
 33. Toro F Di, Gjoka M, Lorenzo G Di, et al. Systematic review Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:36. doi:10.1016/j.cmi.2020.10.007
 34. Fu L, Wang B, Yuan T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;80(6):656-665. doi:10.1016/J.JINF.2020.03.041
 35. Vouga M, Favre G, Martinez-Perez O, et al. Maternal outcomes and risk factors for COVID-19 severity among pregnant women. *Scientific Reports 2021 11:1*. 2021;11(1):1-11. doi:10.1038/s41598-021-92357-y
 36. Khalil A, Hill R, Ladhani S, Pattison K, O'Brien P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in pregnancy: symptomatic pregnant women are only the tip of the iceberg. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):296-297. doi:10.1016/J.AJOG.2020.05.005
 37. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:3320. doi:10.1136/BMJ.M3320
 38. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021;31(5):1-16. doi:10.1002/RMV.2208
 39. Ellington S, Strid P, Tong VT, et al. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status—United States, January 22–June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:769–75 - Buscar con Google. Accessed April 3, 2022. <https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=.+Ellington+S,+Strid+P,+Tong+VT,+et+al.+Characteristics%0Dof+women+of+reproductive+age+with%0DLaboratory-confirmed+SARS-CoV-2+infection+by%0Dpregnancy+status%0E2%80%94United+States,+January%0D22+>

- June+7,+2020.+MMWR+Morb+Mortal+Wkly%0DRep+2020;69:769%E2%80%9375&spell=1&sa=X&ved=2ahUKEwiN8daA4vf2AhVExoKHfYXDl0QBSgAegQIA RA3&biw=707&bih=718&dpr=2
40. Lokken EM, Taylor GG, Huebner EM, et al. Higher severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection rate in pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(1):75.e1-75.e16. doi:10.1016/J.AJOG.2021.02.011
 41. RECOMENDACIONES SOBRE PROFILAXIS ETV en embarazo y puerperio durante la pandemia COVID-19. Accessed February 6, 2024. <http://www.anticoagulacionyembarazo.com/>
 42. Westhoff WJ, Smith LH, Wyszynski DF, Hernandez-Diaz S. COVID-19 pharmacotherapy utilization patterns during pregnancy: International Registry of Coronavirus Exposure in Pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022;31(7):804-809. doi:10.1002/PDS.5440
 43. Bjørn AMB, Nørgaard M, Holmager Hundborg H, Aagaard Nohr E, Ehrenstein V. Clinical Epidemiology Dovepress Use of prescribed drugs among primiparous women: an 11-year population-based study in Denmark. *Clin Epidemiol.* Published online 2011:3-149. doi:10.2147/CLEP.S17747
 44. Smolina K, Hanley GE, Mintzes B, Oberlander TF, Morgan S. Trends and Determinants of Prescription Drug Use during Pregnancy and Postpartum in British Columbia. *PLoS One.* 2015;10(5):128312. doi:10.1371/journal.pone.0128312
 45. de Guzman GS, Banal-Silao MJB. Antenatal care utilization during the COVID-19 pandemic: an online cross-sectional survey among Filipino women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):1-12. doi:10.1186/S12884-022-05234-5/TABLES/5
 46. Kotlar B, Gerson E, Petrillo S, Langer A, Tiemeier H. The impact of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal health: a scoping review. *Reprod Health.* 2021;18(1):1-39. doi:10.1186/S12978-021-01070-6/TABLES/1
 47. Horiguchi H, Nakazawa M. The Factors Associated with the Delayed First Antenatal Care in the Philippines. *Univers J Public Health.* 2018;6(2):49-55. doi:10.13189/ujph.2018.060203
 48. Singh S, Sedgh G, Hussain R. Unintended Pregnancy: Worldwide Levels, Trends, and Outcomes. *Stud Fam Plann.* 2010;41(4):241-250. doi:10.1111/J.1728-4465.2010.00250.X
 49. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(1):51.e1-51.e8. doi:10.1016/J.AJOG.2011.02.029
 50. Dillon P, O'brien KK, McDonnell R, et al. Prevalence of prescribing in pregnancy using the Irish primary care research network: a pilot study. Published online 2015. doi:10.1186/s12884-015-0489-0
 51. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(9):895. doi:10.1002/PDS.2184
 52. Palmsten K, Hernández-Díaz S, Chambers CD, et al. The most commonly dispensed prescription medications among pregnant women enrolled in the U.S. Medicaid Program. *Obstetrics and Gynecology.* 2015;126(3):465-473. doi:10.1097/AOG.0000000000000982

53. Martin JA, Brady MPH, Hamilton E, et al. Births : final data for 2010. 2012;61. Accessed June 24, 2023. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/23284>
54. Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJK. Vital Statistics Rapid Release Births: Provisional Data for 2020. Published online 2020. Accessed June 24, 2023. <https://www.cdc.gov/nchs/products/index.htm>.
55. consortium WS trial, Pan H, Peto R, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv*. Published online October 15, 2020:2020.10.15.20209817. doi:10.1101/2020.10.15.20209817
56. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(8):693-704. doi:10.1056/NEJMOA2021436/SUPPL_FILE/NEJMOA2021436_DATA-SHARING.PDF
57. Heparina en el embarazo por infección por COVID-19 - Unidad de la mujer. Accessed January 22, 2023. <https://www.unidaddelamujer.es/heparina-en-el-embarazo-por-infeccion-por-covid-19/>
58. Preevid: Mujer embarazada con diagnóstico de COVID-19, ¿se podría obviar el uso de heparina para la tromboprofilaxis, si se confirma que la cepa es omicron? / Pregnant woman diagnosed with COVID-19, could the use of heparin for thromboprophylaxis be avoided, if the strain is confirmed to be omicron? Accessed January 22, 2023. <https://www.murciasalud.es/preevid/24541>
59. Antithrombotic Therapy | COVID-19 Treatment Guidelines. Accessed January 22, 2023. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/>
60. Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S. Pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiology*. Published online October 21, 2019:1-1184. doi:10.1002/9781119413431
61. Medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina e infección por COVID-19. Published online 2020. doi:10.1056/NEJMoa2007621
62. de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, et al. Use of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *The Lancet*. 2020;395(10238):1705-1714. doi:10.1016/S0140-6736(20)31030-8
63. Salvador Rosa A, Moreno Pérez JC, Sonogob D, García Rodríguez LA, De Abajo Iglesias FJ. El Proyecto BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria. *Aten Primaria*. 2002;30(10):655. doi:10.1016/S0212-6567(02)79129-4
64. Maciá-Martínez MA, Gil M, Huerta C, et al. Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP): A data resource for pharmacoepidemiology in Spain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29(10):1236-1245. doi:10.1002/PDS.5006
65. Servicios Bifap. Accessed April 23, 2022. <https://herramientas2bifap.aemps.es/ServiciosBifap/>
66. Pineles BL, Hsu S, Park E, Samet JM. Systematic Review and Meta-Analyses of Perinatal Death and Maternal Exposure to Tobacco Smoke During Pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2016;184(2):87-97. doi:10.1093/AJE/KWV301

67. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ*. 2017;356. doi:10.1136/BMJ.J1
68. Martínez JA, Moreno B, Martínez-González MA. Prevalence of obesity in Spain. *Obes Rev*. 2004;5(3):171-172. doi:10.1111/J.1467-789X.2004.00146.X
69. The PEGASUS project--a prospective cohort study for the investigation of drug use in pregnancy. PEGASUS Study Group - PubMed. Accessed February 13, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9455716/>
70. Medications exposure during pregnancy. A study in a university hospital - PubMed. Accessed February 13, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8356544/>
71. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet*. 2000;356(9243):1735-1736. doi:10.1016/S0140-6736(00)03209-8
72. Olesen C, Steffensen FH, Nielsen GL, et al. Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. The EUROMAP group. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;55(2):139-144. doi:10.1007/S002280050608
73. Sanchez Ortiz S, Llorente García A, Astasio P, Huerta C, Cea Soriano L. An algorithm to identify pregnancies in BIFAP Primary Care database in Spain: Results from a cohort of 155 419 pregnancies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29(1):57-68. doi:10.1002/PDS.4910
74. Andrade SE, Raebel MA, Morse AN, et al. Use of prescription medications with a potential for fetal harm among pregnant women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(8):546-554. doi:10.1002/PDS.1235
75. De Sanidad M. GOBERNANZA DEL ACCESO A LOS DATOS DE BIFAP.
76. OXFORD MEDICAL PUBLICATIONS International Classification of Primary Care.
77. eCIE-Maps - CIE-9-MC. Accessed April 23, 2022. https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_9_mc.html
78. WHOCC - ATC/DDD Index. Accessed April 3, 2022. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
79. Informe_Previos_Covid-19_2022. Accessed June 24, 2023. https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Informe_Previos_COVID-19_2022.aspx
80. Vintzileos WS, Muscat J, Hoffmann E, et al. Screening all pregnant women admitted to labor and delivery for the virus responsible for coronavirus disease 2019. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):284-286. doi:10.1016/J.AJOG.2020.04.024
81. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2163-2164. doi:10.1056/NEJMC2009316
82. Pregnancy | COVID-19 Treatment Guidelines. Accessed January 29, 2023. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/special-populations/pregnancy/>
83. Prochaska E, Jang M, Burd I. COVID-19 in pregnancy: Placental and neonatal involvement. *Am J Reprod Immunol*. 2020;84(5). doi:10.1111/AJI.13306
84. Kazemi SN, Hajikhani B, Didar H, et al. COVID-19 and cause of pregnancy loss during the pandemic: A systematic review. *PLoS One*. 2021;16(8). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0255994

85. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(44):1641-1647. doi:10.15585/MMWR.MM6944E3
86. Home - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Accessed April 10, 2022. <https://coronavirus.jhu.edu/>
87. Badr DA, Mattern J, Carlin A, et al. Are clinical outcomes worse for pregnant women at ≥ 20 weeks' gestation infected with coronavirus disease 2019? A multicenter case-control study with propensity score matching. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(5):764-768. doi:10.1016/J.AJOG.2020.07.045
88. Salehi L, Rahimzadeh M, Molaei E, Zaheri H, Esmaelzadeh-Saeieh S. The relationship among fear and anxiety of COVID-19, pregnancy experience, and mental health disorder in pregnant women: A structural equation model. *Brain Behav.* 2020;10(11). doi:10.1002/BRB3.1835
89. Organización de la Atención Primaria en tiempos de pandemia. Accessed March 18, 2024. <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-pdf-S0212656721002432>
90. Actualidad en Medicina de Familia y Comunitaria - semFYC. Accessed March 18, 2024. <https://www.semfy.com/actualidad>
91. RevClinMedFam - semFYC. Accessed March 18, 2024. <https://revclinmedfam.com/>
92. Beyerstedt S, Barbosa Casaro E, Bevilaqua Rangel É. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. doi:10.1007/s10096-020-04138-6/Published
93. Nobrega Cruz NA, Stoll D, Casarini DE, Bertagnolli M. Role of ACE2 in pregnancy and potential implications for COVID-19 susceptibility. *Clin Sci.* 2021;135(15):1805-1824. doi:10.1042/CS20210284
94. Jia X, Yin C, Lu S, et al. Two Things about COVID-19 Might Need Attention. Published online February 23, 2020. doi:10.20944/PREPRINTS202002.0315.V1
95. Peter B, Ree Ni, Ferrer K, et al. Risk Factors Associated With COVID-19 Symptoms and Potential Vertical Transmission During Pregnancy: A Retrospective Cohort Study. *Cureus.* 2022;14(3). doi:10.7759/CUREUS.22900
96. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):98-107. doi:10.1038/NRI2925
97. Grossmann V, Schmitt VH, Zeller T, et al. Profile of the Immune and Inflammatory Response in Individuals With Prediabetes and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(7):1356-1364. doi:10.2337/DC14-3008
98. Chris Pirschel | ONS Voice. Accessed April 3, 2022. <https://voice.ons.org/author/chris-pirschel>
99. International Immunopharmacology | Vol 90, January 2021 | ScienceDirect.com by Elsevier. Accessed April 3, 2022. <https://www.sciencedirect.com/journal/international-immunopharmacology/vol/90/suppl/C?page=2>
100. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *The Lancet.* 2020;396(10250):535-544. doi:10.1016/S0140-6736(20)31483-5/ATTACHMENT/3213DC1C-0793-4135-A826-21A6D9E202D4/MMC1.PDF

101. Rozenfeld Y, Beam J, Maier H, et al. A model of disparities: Risk factors associated with COVID-19 infection. *Int J Equity Health*. 2020;19(1):1-10. doi:10.1186/S12939-020-01242-Z/TABLES/2
102. Karmakar M, Lantz PM, Tipirneni R. Association of Social and Demographic Factors With COVID-19 Incidence and Death Rates in the US. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1). doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2020.36462
103. Ministerio de Sanidad - Portal Estadístico del SNS - Encuesta Nacional de Salud de España 2017. Accessed April 23, 2022. <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/encuestaResDetall2017.htm>
104. Martín-Merino E, Calderón-Larrañaga A, Hawley S, et al. The impact of different strategies to handle missing data on both precision and bias in a drug safety study: a multidatabase multinational population-based cohort study. *Clin Epidemiol*. 2018;10:643. doi:10.2147/CLEP.S154914
105. León-Muñoz LM, Duarte-Salles T, Llorente A, et al. Use of hydrochlorothiazide and risk of skin cancer in a large nested case-control study in Spain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021;30(9):1269-1278. doi:10.1002/PDS.5295
106. Tracking SARS-CoV-2 variants. Accessed June 25, 2023. <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
107. Boelig RC, Manuck T, Oliver EA, et al. Labor and delivery guidance for COVID-19. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(2):100110. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100110
108. Kahankova R, Barnova K, Jaros R, Pavlicek J, Snasel V, Martinek R. Pregnancy in the time of COVID-19: towards Fetal monitoring 4.0. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2023 23:1. 2023;23(1):1-17. doi:10.1186/S12884-023-05349-3
109. Lebel C, MacKinnon A, Bagshawe M, Tomfohr-Madsen L, Giesbrecht G. Elevated depression and anxiety symptoms among pregnant individuals during the COVID-19 pandemic. *J Affect Disord*. 2020;277:5. doi:10.1016/J.JAD.2020.07.126
110. Moyer CA, Compton SD, Kaselitz E, Muzik M. Pregnancy-related anxiety during COVID-19: a nationwide survey of 2740 pregnant women. *Arch Womens Ment Health*. 2020;23(6):757-765. doi:10.1007/S00737-020-01073-5/TABLES/4
111. Hardy JR, Leaderer BP, Holford TR, Hall GC, Bracken MB. Safety of medications prescribed before and during early pregnancy in a cohort of 81,975 mothers from the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(8):555-564. doi:10.1002/PDS.1269
112. Cea-Soriano L, García Rodríguez LA, Fernández Cantero O, Hernández-Díaz S. Challenges of using primary care electronic medical records in the UK to study medications in pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(9):977-985. doi:10.1002/PDS.3472
113. Charlton RA, Bettoli V, Bos HJ, et al. The limitations of some European healthcare databases for monitoring the effectiveness of pregnancy prevention programmes as risk minimisation measures. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(4):513-520. doi:10.1007/S00228-017-2398-9/METRICS
114. Ventura M, Maraschini A, D'Aloja P, et al. Drug prescribing during pregnancy in a central region of Italy, 2008-2012. *BMC Public Health*. 2018;18(1). doi:10.1186/S12889-018-5545-Z
115. Convertino I, Sansone AC, Marino A, et al. Neonatal Adaptation Issues After Maternal Exposure to Prescription Drugs: Withdrawal Syndromes and Residual

- Pharmacological Effects. *Drug Safety* 2016 39:10. 2016;39(10):903-924. doi:10.1007/S40264-016-0435-8
116. Berthelot N, Lemieux R, Garon-Bissonnette J, Drouin-Maziade C, Martel É, Maziade M. Uptrend in distress and psychiatric symptomatology in pregnant women during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(7):848-855. doi:10.1111/AOGS.13925
 117. Davenport MH, Meyer S, Meah VL, Strynadka MC, Khurana R. Moms Are Not OK: COVID-19 and Maternal Mental Health. *Front Glob Womens Health*. 2020;1:1. doi:10.3389/FGWH.2020.00001
 118. Liu X, Chen M, Wang Y, et al. Prenatal anxiety and obstetric decisions among pregnant women in Wuhan and Chongqing during the COVID-19 outbreak: a cross-sectional study. *BJOG*. 2020;127(10):1229-1240. doi:10.1111/1471-0528.16381
 119. Durankuş F, Aksu E. Effects of the COVID-19 pandemic on anxiety and depressive symptoms in pregnant women: a preliminary study. <https://doi.org/10.1080/1476705820201763946>. Published online 2020:1-7. doi:10.1080/14767058.2020.1763946
 120. Basu A, Kim HH, Basaldua R, et al. A cross-national study of factors associated with women's perinatal mental health and wellbeing during the COVID-19 pandemic. *PLoS One*. 2021;16(4). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0249780
 121. Arzamani N, Soraya S, Hadi F, Nooraeen S, Saeidi M. The COVID-19 pandemic and mental health in pregnant women: A review article. *Front Psychiatry*. 2022;13:949239. doi:10.3389/FPSYT.2022.949239/BIBTEX
 122. Favre G, Gerbier | Eva, Maisonneuve E, et al. COVID-19-related medicine utilization study in pregnancy: The COVI-PREG cohort. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89. doi:10.1111/bcp.15611
 123. Taina E. Ibuprofen versus placebo in the relief of post-episiotomy pain. *Curr Med Res Opin*. 1981;7(7):423-428. doi:10.1185/03007998109114279
 124. Zullo F, Di Mascio D, Berghella V. Evidence-based labor management: postpartum care after vaginal delivery (part 6). *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(7). doi:10.1016/j.ajogmf.2023.100977
 125. Lu X, Hu J, Dai M, et al. Clinical characteristics, treatment and outcomes of acute postpartum inflammatory sacroiliitis: a retrospective study. 2022;306:2187-2195. doi:10.1007/s00404-022-06534-z
 126. BJØRNSTAD J, RÆDER J. Post-operative pain after caesarean section. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2020;140(7):1-4. doi:10.4045/TIDSSKR.19.0506
 127. Wuytack F, Smith V, Cleary BJ. Oral non-steroidal anti-inflammatory drugs (single dose) for perineal pain in the early postpartum period. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;2021(1). doi:10.1002/14651858.CD011352.PUB3/MEDIA/CDSR/CD011352/IMAGE_T/TC D011352-CMP-004.05.PNG
 128. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) GUIDELINE ON THE EXPOSURE TO MEDICINAL PRODUCTS DURING PREGNANCY: NEED FOR POST-AUTHORISATION DATA ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION GUIDELINE ON THE EXPOSURE TO MEDICINAL PRODUCTS DURING PREGNANCY: NEED FOR POST-AUTHORISATION DATA. Published online 2001. Accessed December 19, 2023. <http://www.emea.eu.int>

ANEXOS

10. ANEXOS

ANEXO I. CÓDIGOS ATC DE FÁRMACOS CONSIDERADOS EN AMBOS ESTUDIOS.

ATC	
A02A	Antiácidos
A02AD01	COMBINACIONES DE SALES SIMPLES
A02AD02	MAGALDRATO
A02AD03	ALMAGATO
A02B	Agentes contra la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico
A02BA02	RANITIDINA
A02BA03	FAMOTIDINA
A02BC01	OMEPRAZOL
A02BC02	PANTOPRAZOL
A02BC03	LANSOPRAZOL
A02BC04	RABEPRAZOL
A02BC05	ESOMEPRAZOL
A06A	Agentes contra el estreñimiento
A06AA01	PARAFINA LIQUIDA
A06AA51	PARAFINA LIQUIDA, COMBINACIONES CON
A06AC01	ISPAGHULA (SEMILLAS DE PSYLLIUM)
A06AD11	LACTULOSA
A06AD12	LACTITOL
A06AD15	MACROGOL
A06AD65	MACROGOL, COMBINACIONES CON
A06AG01	FOSFATO DE SODIO
A06AG04	GLICEROL
A06AG11	SODIO LAURIL SULFOACETATO, INCLUYENDO COMBINACIONES
A06AX01	GLICEROL
A06AX04	LINACLOTIDA
A10A	Insulinas y análogos
A10AB01	INSULINA (HUMANA)
A10AB04	INSULINA LISPRO
A10AB05	INSULINA ASPARTA
A10AB06	INSULINA GLULISINA
A10AC01	INSULINA (HUMANA)

A10AD05	INSULINA ASPARTA
A10AE04	INSULINA GLARGINA
A10AE05	INSULINA DETEMIR
A10AE06	INSULINA DEGLUDEC

A10B	Fármacos hipoglucemiantes orales excluyendo insulinas
------	---

A10BA02	METFORMINA
---------	------------

A11A	Multivitaminas, asociaciones
------	------------------------------

A11AA03	MULTIVITAMÍNICOS Y OTROS MINERALES, INCLUYENDO COMBINACIONES
---------	--

A11E	Vitaminas del complejo B, incl. asociaciones
------	--

A11EX	VITAMINAS DEL COMPLEJO B, OTRAS COMBINACIONES
-------	---

B01A	Agentes antitrombóticos
------	-------------------------

B01AB	GRUPO DE LA HEPARINA
-------	----------------------

B01AB01	HEPARINA
---------	----------

B01AB04	DALTEPARINA
---------	-------------

B01AB05	ENOXAPARINA
---------	-------------

B01AB10	TINZAPARINA
---------	-------------

B01AB12	BEMIPARINA
---------	------------

B01AC	Inhibidores de la agregación plaquetaria excl. heparina
-------	---

B01AC06	ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
---------	------------------------

B03A	Preparados Antianémicos
------	-------------------------

B03AA07	FERROSO SULFATO
---------	-----------------

B03AB	HIERRO TRIVALENTE, PREPARADOS ORALES
-------	--------------------------------------

B03AB09	PROTEINSUCCINILATO FÉRRICO
---------	----------------------------

B03AB92	HIERRO MANITOL (FERRIMANITOL)
---------	-------------------------------

/B03AB10**	
------------	--

B03AC	HIERRO, PREPARADOS PARENTERALES
-------	---------------------------------

B03AD02	FUMARATO FERROSO Y ÁC. FÓLICO
---------	-------------------------------

B03B	Vitamina B12 y Ácido Fólico
------	-----------------------------

B03BA01	CIANOCOBALAMINA
---------	-----------------

B03BA51	CIANOCOBALAMINA, COMBINACIONES CON
---------	------------------------------------

B03BB01	ÁCIDO FÓLICO
---------	--------------

B05B	Soluciones Intravenosas
B05BB01	ELECTROLITOS
C02A	Anti-adrenérgicos de acción central
C02AB01	METILDOPA (LEVOGIRA)
C07A	Betabloqueantes
C07AG01	LABETALOL
C07AG02	CARVEDIOL
C08C	Bloqueantes selectivos de los canales de calcio con efectos principalmente vasculares
C08CA05	NIFEDIPINO
D07A	Corticosteroides, monofármacos
D07AA02	HIDROCORTISONA
D07AB01	CLOBETASONA
D07AB02	HIDROCORTISONA, BUTIRATO DE
D07AC01	BETAMETASONA
D07AC04	FLUOCINOLONA, ACETÓNIDO DE
D07AC13	MOMETASONA
D07AC14	METILPREDNISOLONA, ACEPONATO DE
D07AC15	BECLOMETASONA
D07AC16	HIDROCORTISONA, ACEPONATO DE
D07AC17	FLUTICASONA
D07AC18	PREDNICARBATO
D07AD01	CLOBETASOL
D10A	Preparados contra el acné de uso tópico
D10AF01	CLINDAMICINA
G01A	Antiinfecciosos y antisépticos, excl. asociaciones con corticosteroides
G01AC05	DECUALINIO, CLORURO
G01AF01	METRONIDAZOL
G01AF02	CLOTRIMAZOL
G01AF04	MICONAZOL
G01AF11	KETOCONAZOL
G01AF12	FENTICONAZOL

G01AF19	SERTACONAZOL
G01AF20	COMBINACIONES DE DERIVADOS IMIDAZÓLICOS
G01AX11	POVIDONA IODADA
G01AX12	CICLOPIROX

G02C	Otros preparados ginecológicos
-------------	---------------------------------------

G02CX01	ATOSIBAN
---------	----------

H01B	Hormonas del lóbulo posterior de la hipófisis
-------------	--

H01BB02	OXITOCINA
---------	-----------

H02A	Corticosteroides para uso sistémico, monofármacos
-------------	--

H02AA02	FLUDROCORTISONA
H02AB01	BETAMETASONA
H02AB02	DEXAMETASONA
H02AB04	METILPREDNISOLONA
H02AB06	PREDNISOLONA
H02AB09	HIDROCORTISONA
H02AB13	DEFLAZACORT

H03A	Preparados tiroideos
-------------	-----------------------------

H03AA01	LEVOTIROXINA SÓDICA
H03CA	TERAPIA CON IODO
H03CA91	IODURO POTÁSICO

H04A	Hormonas glucogenolíticas
-------------	----------------------------------

H04AA01	GLUCAGON
---------	----------

J01	Antibacterianos para uso sistémico
------------	---

J01A	TETRACILINAS
J01AA02	DOXICICLINA
J01AA08	MINOCICLINA

J01C	Antibacterianos betalactámicos, penicilinas
-------------	--

J01CA01	AMPICILINA
J01CA04	AMOXICILINA
J01CA14	METAMPICILINA
J01CE01	BENCILPENICILINA
J01CE02	FENOXIMETILPENICILINA

J01CE08	BENZATINA BENCILPENICILINA
J01CE30	COMBINACIONES
J01CF02	CLOXACILINA
J01CR02	AMOXICILINA E INHIBIDORES DE LA BETALACTAMASA
J01CR05	PIPERACILINA E INHIBIDORES DE LA BETALACTAMASA

J01D	Otros antibacterianos betalactámicos
-------------	---

J01DB01	CEFALEXINA
J01DB04	CEFAZOLINA
J01DB05	CEFADROXILO
J01DC01	CEFOXITINA
J01DC02	CEFUROXIMA
J01DC04	CEFACLOR
J01DD02	CEFTAZIDIMA
J01DD04	CEFTRIAXONA
J01DD08	CEFIXIMA
J01DD16	CEFDITORENO
J01DE01	CEFEPIMA
J01DF01	AZTREONAM
J01DH02	MEROPENEM
J01DH03	ERTAPENEM
J01DI54	CEFTOLOZANO E INHIBIDORES DE LA BETALACTAMASA

J01E	Sulfonamidas y trimetoprima
-------------	------------------------------------

J01EA01	TRIMETOPRIMA
J01EC02	SULFADIAZINA
J01EE01	SULFAMETOXAZOL Y TRIMETOPRIMA

J01F	Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas
-------------	--

J01FA01	ERITROMICINA
J01FA02	ESPIRAMICINA
J01FA06	ROXITROMICINA
J01FA07	JOSAMICINA
J01FA09	CLARITROMICINA
J01FA10	AZITROMICINA
J01FF01	CLINDAMICINA

J01G	Aminoglucósidos antibacterianos
-------------	--

J01GB03	GENTAMICINA
J01GB06	AMIKACINA

J01M	Quinolonas antibacterianas
J01MA02	CIPROFLOXACINO
J01MA06	NORFLOXACINO
J01MA12	LEVOFLOXACINO
J01MA14	MOXIFLOXACINO
J01R	Asociaciones de antibacterianos
J01RA04	ESPIRAMICINA Y METRONIDAZOL
J01X	Otros antibacterianos
J01XA01	VANCOMICINA
J01XB01	COLISTINA
J01XC01	ÁCIDO FUSÍDICO
J01XD01	METRONIDAZOL
J01XE01	NITROFURANTOÍNA
J01XX01	FOSFOMICINA
J01XX08	LINEZOLID
J01XX09	DAPTOMICINA
J02A	Antimicóticos de uso sistémico
J02AC01	FLUCONAZOL
J02AC02	ITRACONAZOL
J02AX06	ANIDULAFUNGINA
J04	Antimicobacterias
J04A	Fármacos para el tratamiento de la tuberculosis
J04AB02	RIFAMPICINA
J04AC51	ISONIAZIDA, COMBINACIONES CON
J04AM05	RIFAMPICINA, PIRAZINAMIDA E ISONIAZIDA
J05A	Antivirales de acción directa
J05AB01	ACICLOVIR
J05AB06	GANCICLOVIR
J05AB09	FAMCICLOVIR
J05AB11	VALACICLOVIR
J05AB15	BRIVUDINA
J05AE03	RITONAVIR
J05AE10	DARUNAVIR

J05AF01	ZIDOVUDINA
J05AF05	LAMIVUDINA
J05AF07	TENOFOVIR DISOPROXILO
J05AG05	RILPIVIRINA
J05AH02	OSELTAMIVIR
J05AX08/J05AJ01**	RALTEGRAVIR
J05AJ03	DOLUTEGRAVIR
J05AP57	GLECAPREVIR Y PIBRENTASVIR
J05AR01	ZIDOVUDINA Y LAMIVUDINA
J05AR02	LAMIVUDINA Y ABACAVIR
J05AR03	TENOFOVIR DISOPROXILO Y EMTRICITABINA
J05AR06	EMTRICITABINA, TENOFOVIR DISOPROXILO Y EFAVIRENZ
J05AR10	LOPINAVIR Y RITONAVIR
J05AR13	LAMIVUDINA, ABACAVIR Y DOLUTEGRAVIR
J05AR17	EMTRICITABINA Y TENOFOVIR ALAFENAMIDA
J05AR18	EMTRICITABINA, TENOFOVIR ALAFENAMIDA, ELVITEGRAVIR Y COBICISTAT
J05AR21	DOLUTEGRAVIR Y RILPIVIRINA
J05AR22	EMTRICITABINA, TENOFOVIR ALAFENAMIDA, DARUNAVIR Y COBICISTAT
J05AR25	LAMIVUDINA Y DOLUTEGRAVIR

J06B	Inmunoglobulinas
------	------------------

J06BB01	INMUNOGLOBULINA ANTI-D (RH)
---------	-----------------------------

J07A	Vacunas Antibacterianas
------	-------------------------

J07AJ52	PERTUSSIS, ANTÍGENO PURIFICADO, COMBINACIÓN CON TOXOIDES
J07BB02	INFLUENZA, ANTÍGENO INACTIVADO
J07BC01	HEPATITIS B, ANTÍGENO PURIFICADO DE
J07BN01/ J07BX03**	VACUNAS FRENTE A COVID-19

L03A	Inmunoestimulantes
------	--------------------

L03AB08	INTERFERÓN BETA-1B
---------	--------------------

L04A	Inmunosupresores
------	------------------

L04AC07	TOCILIZUMAB
---------	-------------

M01A	Antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos
------	--

M01AB01	INDOMETACINA
M01AB05	DICLOFENACO

M01AB15	KETOROLACO
M01AB16	ACECLOFENACO
M01AB55	DICLOFENACO, COMBINACIONES CON
M01AC05	LORNOXICAM
M01AC06	MELOXICAM
M01AE01	IBUPROFENO
M01AE02	NAPROXENO
M01AE03	KETOPROFENO
M01AE14	DEXIBUPROFENO
M01AE17	DEXKETOPROFENO
M01AE52	NAPROXENO Y ESOMEPRAZOL
M01AG01	ÁCIDO MEFENÁMICO
M01AH01	CELECOXIB
M01AH05	ETORICOXIB
M01AX02	ÁCIDO NIFLÚMICO
M01AX05	GLUCOSAMINA
M01AX25	CONDROITIN SULFATO

N02A	Opioides
------	----------

N02AA01	MORFINA
N02AA55	OXICODONA Y NALOXONA
N02AX02	TRAMADOL
N02AX06	TAPENTADOL

N02B	Otros analgésicos y antipiréticos
------	-----------------------------------

N02BA01	ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
N02BB02	METAMIZOL SÓDICO
N02BE01	PARACETAMOL
N02BE51	PARACETAMOL, COMBINACIONES EXCLUYENDO PSICOLÉPTICOS
N02BG91	CLONIXINATO DE LISINA

N03A	Antiepilépticos
------	-----------------

N03AA02	FENOBARBITAL
N03AB02	FENITOÍNA
N03AE01	CLONAZEPAM
N03AF01	CARBAMAZEPINA
N03AF02	OXCARBAZEPINA
N03AF04	ESLICARBAZEPINA
N03AG01	ÁCIDO VALPROICO
N03AX09	LAMOTRIGINA

N03AX11	TOPIRAMATO
N03AX12/ N02BF01**	GABAPENTINA
N03AX14	LEVETIRACETAM
N03AX15	ZONISAMIDA
N03AX16/ N02BF02**	PREGABALINA
N03AX18	LACOSAMIDA
N03AX22	PERAMPANEL
N03AX23	BRIVARACETAM

N05A	Antipsicóticos
------	----------------

N05AA01	CLOPRIMAZINA
N05AA02	LEVOMEPRIMAZINA
N05AD01	HALOPERIDOL
N05AE04	ZIPRASIDONA
N05AH03	OLANZAPINA
N05AH04	QUETIAPINA
N05AH05	ASENAPINA
N05AL01	SULPIRIDA
N05AL03	TIAPRIDA
N05AL07	LEVOSULPIRIDA
N05AN01	LITIO
N05AX08	RISPERIDONA
N05AX12	ARIPIRAZOL
N05AX13	PALIPERIDONA
N05AX15	CARIPRAZINA

N05B	Ansiolíticos
------	--------------

N05BA01	DIAZEPAM
N05BA05	CLORAZEPATO DE POTASIO
N05BA06	LORAZEPAM
N05BA08	BROMAZEPAM
N05BA09	CLOBAZAM
N05BA10	KETAZOLAM
N05BA12	ALPRAZOLAM
N05BA51	DIAZEPAM, COMBINACIONES CON

N06A	Antidepresivos
------	----------------

N06AB03	FLUOXETINA
---------	------------

N06AB04	CITALOPRAM
N06AB05	PAROXETINA
N06AB06	SERTRALINA
N06AB08	FLUVOXAMINA
N06AB10	ESCITALOPRAM

N07B	Fármacos usados en desórdenes adictivos
------	---

N07BC02	METADONA
---------	----------

P01A	Agentes contra amebiasis y otras enfermedades por protozoarios
------	--

P01AB01	METRONIDAZOL
P01BA02	HIDROXICLOROQUINA

R01A	Descongestionantes nasales y otras preparaciones nasales para uso tóxico
------	--

R01AD12	FLUTICASONA, FUROATO DE
---------	-------------------------

R03A	Adrenérgicos inhalatorios
------	---------------------------

R03AC02	SALBUTAMOL
R03AC03	TERBUTALINA
R03AC13	FORMOTEROL
R03AK06	SALMETEROL Y FLUTICASONA
R03AK07	FORMOTEROL Y BUDESONIDA
R03AK08	FORMOTEROL Y BECLOMETASONA
R03AK10	VILANTEROL Y FUROATO DE FLUTICASONA
R03AK11	FORMOTEROL Y FLUTICASONA
R03AK13	SALBUTAMOL Y BECLOMETASONA

R03B	Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, inhalatorios
------	---

R03BA01	BECLOMETASONA
R03BA02	BUDESONIDA
R03BA05	FLUTICASONA
R03BA07	MOMETASONA
R03BA08	CICLESONIDA
R03BB01	IPRATROPIO, BROMURO DE
R03BB05	BROMURO DE ACLIDINIO
R03BB07	UMECLIDINIO BROMURO

R03C	Adrenérgicos de uso sistémico
------	-------------------------------

R03CC02	SALBUTAMOL
R03CC03	TERBUTALINA

R03D	Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, para uso sistémico
------	---

R03DA12	MEPIRAMINA TEOFILINACETATO
R03DC03	MONTELUKAST
R03DX05	OMALIZUMAB
R03DX09	MEPOLIZUMAB

R06A	Antihistamínicos para uso sistémico
------	-------------------------------------

R06AA02	DIFENHIDRAMINA
R06AA09	DOXILAMINA
R06AA59	DOXILAMINA, COMBINACIONES CON
R06AB02	DEXCLORFENIRAMINA
R06AD07	MEQUITAZINA
R06AE07	CETIRIZINA
R06AE09	LEVOCETIRIZINA
R06AE57	CETIRIZINA EN ASOCIACIÓN
R06AE92	CLOCINIZINA EN ASOCIACIÓN
R06AX13	LORATADINA
R06AX17	KETOTIFENO
R06AX22	EBASTINA
R06AX27	DESLORATADINA
R06AX28	RUPATADINA
R06AX29	BILASTINA

**Nota: Aparecen con doble ATC (código utilizado y actualizado) separados por una barra dado que han sido actualizados en la página web de la OMS.

ANEXO II: PÓSTER.

The risk of SARS-CoV-2 infection in pregnant women. An observational cohort study using the BIFAP database.

The risk of SARS-CoV-2 infection in pregnant women. An observational cohort study using BIFAP database



Mercedes Mota¹, Consuelo Huerta¹, Ana Llorente², Airam de Burgos², Lucia Cea Soriano¹

¹Department of Public Health and Maternal Child Health, Faculty of Medicine, Complutense University of Madrid, Spain

²BIFAP, Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance, Spanish Agency for Medicines and Medical Devices (AEMPS), Madrid, Spain

BACKGROUND

Clinical outcome and consequences of SARS-CoV-2 infection in pregnant women might course differently from those in the general population. The physiological and immunological changes that women experiencing during pregnancy make them more vulnerable to any infection or virus, with especial attention to the SARS-CoV-2.

AIMS

We aimed to find out whether the risk of SARS-CoV-2 infection in pregnant women differs from women of childbearing age but without pregnancy.

- Data source: BIFAP database computerized medical longitudinal population-based database of anonymized electronic medical records of primary care practitioners and pediatricians (PCP)
- Using a validated pregnancy algorithm we identified all pregnancies during 2020 and matched (1:4) with a cohort of women at childbearing age matched by age, region, and length of pregnancy
- Kaplan Meier figures and incidence rates of SARS-COV2 with 95% confidence intervals (CIs) expressed by 1000 person-months were calculated. A Cox regression was performed to identify risk factors for SARS-COV infection.

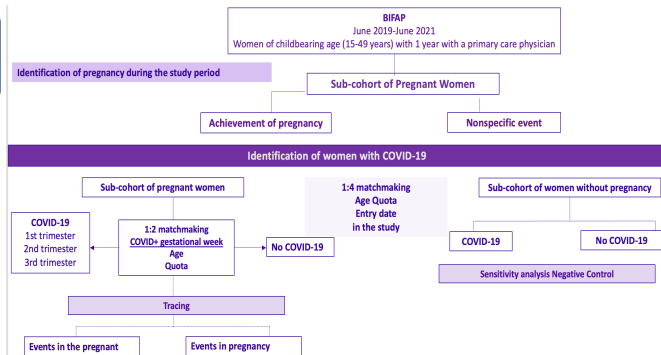


Figure 1. Flow Chart of Study design

RESULTS:

The incidence rates per 1000 person-year (95% CI) were 4.29 (4.15-4.43) in the Pregnancy cohort, N=103.185 and 2.44 (2.40-2.50) in the Comparison cohort, N= 412.740. (Figure 2). The Incidence Rate Ratio of SARS-CoV-2 infection according to each time window are 1,76 during pregnancy, 1,30 in the puerperium and 1,19 after the puerperium (Figure 3). Finally, pregnancy, obesity and diabetes together with OAD intake showed to be the most important predictors for SARS-CoV-2 infection (Figure 4).

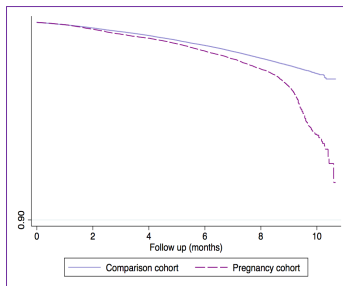


Figure 2. Kaplan-Meier survival. Time to diagnosis of SARS-CoV-2

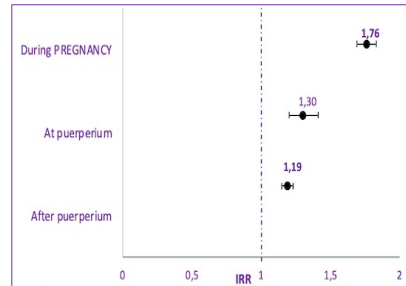


Figure 3.- IRR of SARS-CoV-2 infection according to each time window

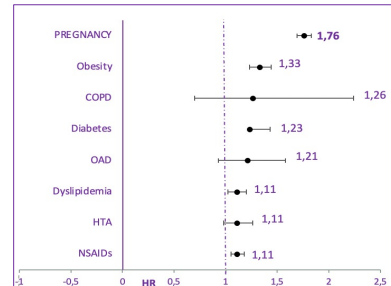


Figure 4.- HR of SARS-CoV-2 infection according to each event, comorbidity and medication

CONCLUSIONS

The results of the current study show how pregnant women are at increased risk of SARS-CoV-2 infection however, the risk seems to progressively reverse after pregnancy.

REFERENCES

- Silasi M, Cardenas J, Kwon JY, Racicot K, Aldo P, Mor G. Viral infections during pregnancy. Am J Reprod Immunol 2015 Mar 1 [cited 2022 Apr 23];73(3):199-213.
- Maciá-Martínez MA, Gil M, Huerta C, Martín-Merino E, Álvarez A, Bryant V, et al. Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP): A data resource for pharmacoepidemiology in Spain. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2020 Oct 1
- Sanchez Ortiz S, Llorente García A, Astasio P, Huerta C, Cea Soriano L. An algorithm to identify pregnancies in BIFAP Primary Care database in Spain: Results from a cohort of 155 419 pregnancies. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2020 Jan;29(1):57-68




ANEXO III: ESTUDIO 1.

The Risk of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women: An Observational Cohort Study Using the BIFAP Database.

<https://www.mdpi.com/2227-9032/10/12/2429>

Article

The Risk of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women: An Observational Cohort Study Using the BIFAP Database

Mercedes Mota ¹, Consuelo Huerta-Álvarez ^{1,*}, Ana Llorente ² and Lucia Cea-Soriano ¹

¹ Department of Public Health and Maternal Child Health, Faculty of Medicine, Complutense University of Madrid, 28040 Madrid, Spain

² BIFAP, Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance, Spanish Agency for Medicines and Medical Devices (AEMPS), 28022 Madrid, Spain

* Correspondence: mahuer05@ucm.es

Abstract: Background: It has been suggested that women experiencing during pregnancy several physiological and immunological changes that might increase the risk of any infection including the SARS-CoV-2. Objective: We aimed to quantify the risk of SARS-CoV-2 infection during pregnancy compared with women with no pregnancies. Methods: We used data from the BIFAP database and a published algorithm to identify all pregnancies during 2020. Pregnancies were matched (1:4) by age region, and length of pregnancy with a cohort of women of childbearing age. All women with SARS-CoV-2 infection before entering the study were discarded. We estimated incidence rates of SARS-CoV-2 with 95% confidence intervals (CIs) expressed by 1000 person-months as well as Kaplan–Meier figures overall and also stratified according to pregnancy period: during pregnancy, at puerperium (from end of pregnancy up to 42 days) and after pregnancy. (from 43 days after pregnancy up to end of study period (i.e., June 2021). We conducted a Cox regression to assess risk factors for SARS-CoV-2 infection. The incidence rate of SARS-CoV-2 infection expressed by 1000 person-months were. Results: There was a total of 103,185 pregnancies and 412,740 matched women at childbearing, with a mean age of 32.3 years. The corresponding incidence rates of SARS-CoV-2 infection according to cohorts were: 2.44 cases per 1000 person-months (confidence interval (CI) 95%: 2.40–2.50) and 4.29 (95% CI: 4.15–4.43) for comparison cohort. The incidence rate ratio (IRR) of SARS-CoV-2 was 1.76 (95% CI: 1.69–1.83). When analyzing according to pregnancy period, the IRRs were 1.30 (95% CI: 1.12–1.41) during the puerperium and 1.19 (95% CI: 1.15–1.23) after pregnancy. In addition to pregnancy itself, other important risk factors were obesity (1.33 (95% CI: 1.23–1.44)) and diabetes (1.23 (95% CI: 1.10–1.50)). Conclusion: Pregnant women are at increased risk of SARS-CoV-2 infection compared with women of childbearing age not pregnant. Nevertheless, there is a trend towards reverting during puerperium and after pregnancy.

Keywords: pregnancy; SARS-CoV-2; cohort study; incidence rates



Citation: Mota, M.; Huerta-Álvarez, C.; Llorente, A.; Cea-Soriano, L. The Risk of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women: An Observational Cohort Study Using the BIFAP Database. *Healthcare* **2022**, *10*, 2429. <https://doi.org/10.3390/healthcare10122429>

Academic Editor: Marina Sartini

Received: 3 November 2022

Accepted: 28 November 2022

Published: 2 December 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

It has been suggested that the clinical outcome and consequences of SARS-CoV-2 infection in pregnant women might course differently from those in the general population; therefore, pregnancy has been considered a potential risk factor for COVID-19. During pregnancy, the maternal immune system has modulations that might affect the response to infections, as viruses [1,2]. For example, infection by other coronaviruses e.g., severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle Eastern during pregnancy has been associated with higher case fatality rates and more severe complications during pregnancy [3,4]. In addition to the systemic immunological changes during pregnancy, there are a decrease in lung capacity and inability to clear secretion that make them more vulnerable to respiratory infections [5]. Finally, during pregnancy there is an increase of thrombin production and an intravascular inflammation that results in a hypercoagulable state [6]. Thus, all these

physiologic adaptations might trigger a severe course of pneumonia, with subsequent higher maternal and fetal morbidity and mortality [7,8].

Regarding evidence of COVID-19 and pregnancy, several meta-analyses have been published, although some of them included small numbers of patients. Di Mascio et al. [9] concluded that hospitalized pregnant women with COVID-19 infection had higher rates of preterm birth, preeclampsia, cesarean delivery, and perinatal death. A more recent meta-analysis also concluded that severe SARS-CoV-2 infection was strongly associated with preeclampsia and other adverse maternal and neonatal outcomes [10]. Another meta-analysis focused on the clinical course of COVID-19 suggests that the clinical course and characteristics of COVID-19 in pregnant women seem similar to non-pregnant women [11]. Authors also reported how symptoms typically related to the virus, i.e., fever and cough followed by symptoms of anosmia, ageusia, myalgia, fatigue, sore throat, malaise, rigor, headache, and poor appetite were the most frequent observed in pregnant women [12].

It should be noted that the majority of studies selected either hospitalized women or symptomatic ones, overrepresenting this population. However, a high proportion of asymptomatic women have been found to be positive from routine nasal/throat swab PCR testing when admitting to give birth [13], and prior studies have suggested a more asymptomatic course of the disease in pregnant women [14,15]. Although it has been reported higher infection rates among pregnant women compared with non-pregnant women, [16,17] data remains controversial, and it is still too soon to conclude if pregnancy confers more susceptibility for SARS-CoV-2 infection.

In order to widening the spectrum and representation of all SARS-CoV-2 cases in pregnant women, we aimed to find out whether the risk of SARS-CoV-2 infection in pregnant women differs from women of childbearing age but without pregnancy. We used data from the BIFAP database which contains systematically recorded data on more than ten million primary care patients in Spain.

2. Material and Methods

2.1. Data Source

BIFAP, an electronic medical record database with longitudinal population-based of anonymized electronic medical records of primary care practitioners and pediatricians (PCP), was used to conduct the current study. This database includes information of primary care physicians and pediatricians, including: demographic factors, consultation visits, referrals, hospital admissions, laboratory test results, diagnostic procedures, diagnoses, and prescriptions. At the time of the study, the database included information from nine participating Autonomous Regions (out of 17) in Spain. The distributions of age and sex are comparable with the Spanish population [18,19]. Clinical data are entered using international Classification of Primary Care—Second Edition (ICPC-2) and ICD-9. [20,21] and medications are automatically recorded by the PCP or specialists or during admissions to hospital, using the ATC classification [22]. Further details have been published elsewhere [23].

2.2. Source Population

The study population consisted of all women of childbearing age (15–49 years) during the study period between January 2020 and December 2020 (the latest date of the criteria was the date of entry into the study) from five regions with SARS-CoV-2 data available upon the date of conducting the study (up to 30 June 2021 for four regions and 31 December 2020 for one region, representing approximately 75–80% of BIFAP database). In order to participate in the study, and as an inclusion criterion, women must have been registered with their primary care physician at least one year before entering the study. This criterion and time frame (i.e., one year) serve to ensure a minimum of information recorded on the patients, and to be able to collect demographic data (lifestyle, such as BMI) and comorbidities, recorded by the physician beforehand. In addition, it was a prerequisite to ensure one

year of medical history to be able to identify the gestational age in the cohort of pregnant women. All women with a diagnosis of SARS-CoV-2 before the study entry were excluded.

2.3. Identification of the Cohort of Pregnant Women, Gestation Time and Comparison Cohort

Once the cohort of women meeting the inclusion/exclusion criteria was constituted, the following indicators of pregnancy were identified: (i) indicators of conception (last menstrual period date record-LMP), (ii) indicators of end of pregnancy, which included: record of delivery, miscarriage, termination of pregnancy, ectopic pregnancy, planned abortion and/or intrauterine fetal death; and (iii) other codes compatible with a pregnancy, such as pregnancy test, prenatal visits, pregnancy complications, etc. After assignment of the validated gestational age, women identified as pregnant were classified according to pregnancy outcome into: (i) term pregnancy, (ii) miscarriage or (iii) stillbirth, (iv) unspecified pregnancy. All those women whose gestational age could not be calculated (pregnancy with non-specific gestational age) were excluded. The details of the methodology for pregnancy identification have been previously described by the members of this team using the BIFAP database [24]. For each pregnant woman, we matched 1:4 to non-pregnant women on the LMP date/matched date with the same age, region and follow-up time/length of pregnancy (Figure 1).

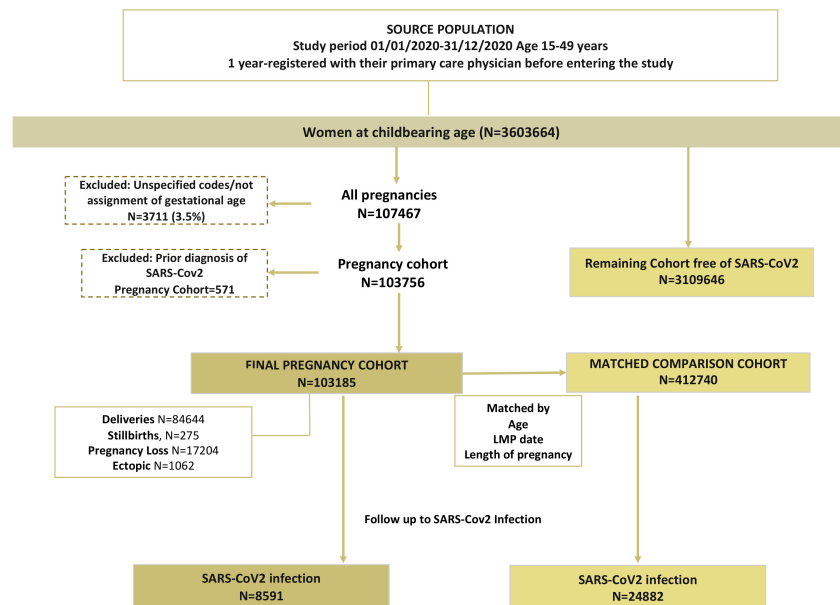


Figure 1. Flow chart of the study design.

2.4. Follow-Up and Outcome Identification

From the LMP date/matched date we followed up both cohorts until the earliest of the following endpoints: a recorded diagnosis of SARS-CoV-2, death, transferred out from the database or the end of follow-up (31 June 2021). A patient was designated as a confirmed SARS-CoV-2 case if they meet one of the following criteria: a confirmed case of SARS-CoV-2 infection from the active surveillance system implemented during the SARS-CoV-2 pandemic and from hospital data or from intensive care unit (ICU). SARS-CoV 2 infection was confirmed by a positive result of RT-PCR test or positive antibody serology

test. Of note, at the time of the study, there was not implemented other techniques to confirm SARS-CoV-2 infection such as antigen test.

2.5. Covariables

We collected information on demographics and lifestyle factors, health care use, comorbidities and drug utilization. Information on comorbidities was collected any time before the LMP date/matched date, and health care utilization (measured as the number of GP visits in the year before the index date) was established in the year before the LMP date/matched date. Use of medications was identified in the three months prior to the LMP date/matched date, use was defined as having at least one prescription within that time window. Specific symptoms associated with SARS-CoV-2 infection such as anosmia, respiratory symptoms, digestive symptoms, fever and others were collected within the ± 7 days following SARS-CoV-2-recorded diagnosis. In addition, we looked for clinical complications of COVID-19 within the 28 days following the recorded infection. Specifically, we looked for pneumonia onset, bronchitis/bronchiolitis, thrombosis, valvopathy, and coagulopathy disseminated disease.

2.6. Statistical Analysis

We conducted a descriptive analysis with categorical data presented using frequency counts and percentages, and continuous data using means with SD. Incidence rates (IR) and incidence rate ratio (IRR) of SARS-CoV-2 infection were calculated by type of cohort applying different time windows: during pregnancy, during puerperium defined as 42 days following end of pregnancy and from the end of puerperium up to the end of study period June 2021. Kaplan–Meier survival curves for SARS-CoV-2 Infection were calculated by type of cohort within each specific time window. Hazard ratios (HRs) and their 95% confidence intervals (CIs) were calculated using Cox proportional hazard models adjusted for age, obesity, hypertension, diabetes, asthma, COPD, cancer, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis and falciform anemia. A two-sided p value < 0.05 was considered to be statistically significant. Statistical analyses were performed using the Stata package version 12.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

3. Results

3.1. SAR-CoV-2 Infection Onset among Both Cohorts

The pregnancy cohort encompassed a total of 103,185 pregnancies matched to 412,740 women by age, region and follow up. The mean age of participating women was 32.3 years (median 33, SD 6.0). The distribution of pregnancy events was 81.3% birth, 0.3% stillbirths, 16.7% pregnancy losses, and 1% ectopic pregnancies. A total of 8.3% of pregnancies had a recorded diagnosis of SAR-CoV-2 infection and 6.0% among the comparison cohort. We then subdivided the SAR-CoV-2 infection diagnosis according to time of infection within the following time windows: (i) during pregnancy, (ii) during puerperium (42 days following the end of pregnancy) and (iii) after puerperium (from the end of puerperium until the end of study period (30th June 2021)). There were a total of 3522 pregnancies with a SARS-CoV-2 infection within the pregnancy and 8063 in the comparison cohort. The corresponding incidence rates (IRs) were 4.29 (95% CI: 4.15–4.43) cases per 1000 persons-months and 2.44 (95% CI: 2.40–2.50) cases per 1000 persons-months. Figure 2 shows the Kaplan–Meier distribution of SAR-CoV-2 infection with a log rank < 0.0001 . The IRR of SARS-CoV-2 infection yielded an estimate of 1.76 (95% CI: 1.69–1.83). Figure 3 shows the Kaplan–Meier curves of cumulative incidence of SARS-CoV-2 infection by each time window. As seen in both figures, the pregnancy cohort had a higher incidence of SARS-CoV-2 infection (log rank tests < 0.0001).

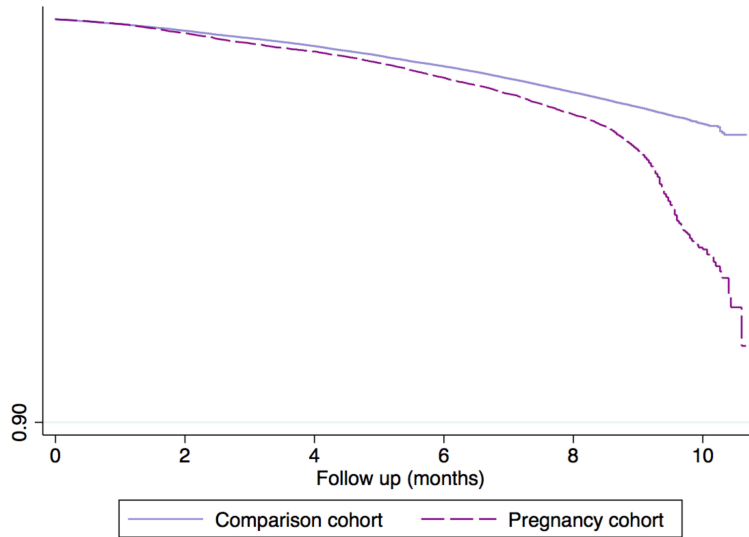


Figure 2. Kaplan–Meier survival estimate showing time to diagnosis of SARS-CoV-2.

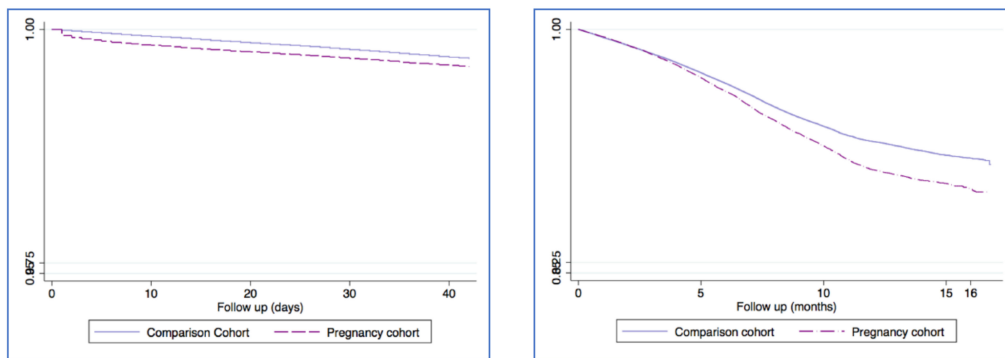


Figure 3. Kaplan Meier Cumulative incidence of SARS-CoV-2 infection according to puerperium period (figure in the left side) and post puerperium (figure in the right side).

Table 1 shows the incidence of SAR-CoV-2 infection according to each moment of risk. During the pregnancy window, the cohort of pregnancies had an IRR of 1.76 (95% CI: 1.69–1.83), this risk decreased during the puerperium 1.30 (95% CI: 1.20–1.41) and decreased a bit more after puerperium 1.19 (95% CI: 1.15–1.23).

3.2. COVID-19 Onset According with Pregnancy Event

When we evaluated the incidence of SAR-CoV-2 infection according to pregnancy event, the corresponding incidence rates were: 4.19 cases (95% CI: 4.05–4.34) per 1000 person-months for women who gave birth (4.05–4.34), 5.29 for stillbirth (95% CI: 3.00–9.31), 5.81 for pregnancy loss (95% CI: 5.12–6.59) and 9.13 for ectopic pregnancy (95% CI: 5.68–14.69). Therefore, compared with women at childbearing age, their incidence rate ratios of SAR-

CoV-2 infection based on pregnancy outcome were: 1.67 (95% CI: 1.60–1.74), 2.29 (95% CI: 1.30–4.03), 4.36 (95% CI: 3.82–12.43) and 7.70 (95% CI: 4.77–4.99) (Figure 4).

Table 1. Incidence rates of COVID restricted to women during pregnancy and their pairs (i.e., excluding women infected during puerperium or after pregnancy).

Characteristics	Comparison Cohort N = 412,740	Pregnancy Cohort N = 103,185
During pregnancy		
Cases, n	8063	3522
Total person-months	3,291,191	821,374
Months (median)	9.3 (8.7–9.4)	9.3 (8.6–9.4)
Incidence rate per 100 0person-ye (95% CI)	2.44 (2.40–2.50)	4.29 (4.15–4.43)
Incidence Rate Ratio (IRR) 95% CI	-	1.76(1.69–1.83)
Puerperium		
Cases, n	2308	739
Total, person-months	542,756	133,495
Median months	1.4 (1.4–1.4)	1.4 (1.4–1.4)
Incidence rate per 100 0person-ye (95% CI)	4.25 (4.08–4.43)	5.54 (5.15–5.95)
Incidence Rate Ratio (IRR) 95% CI	-	1.30 (1.20–1.41)
After pregnancy		
Cases, n	370,273	91,244
Total, person-months	14,511	4330
Median months	2,542,165	634,852
Incidence rate per 100 0person-ye (95% CI)	5.9 (2.2–9.6)	6 (2.3–9.7)
Incidence Rate Ratio (IRR) 95% CI	5.71 (5.62–5.80)	6.82 (6.62–7.03)
Incidence Rate Ratio (IRR) 95% CI	-	1.19 (1.15–1.23)

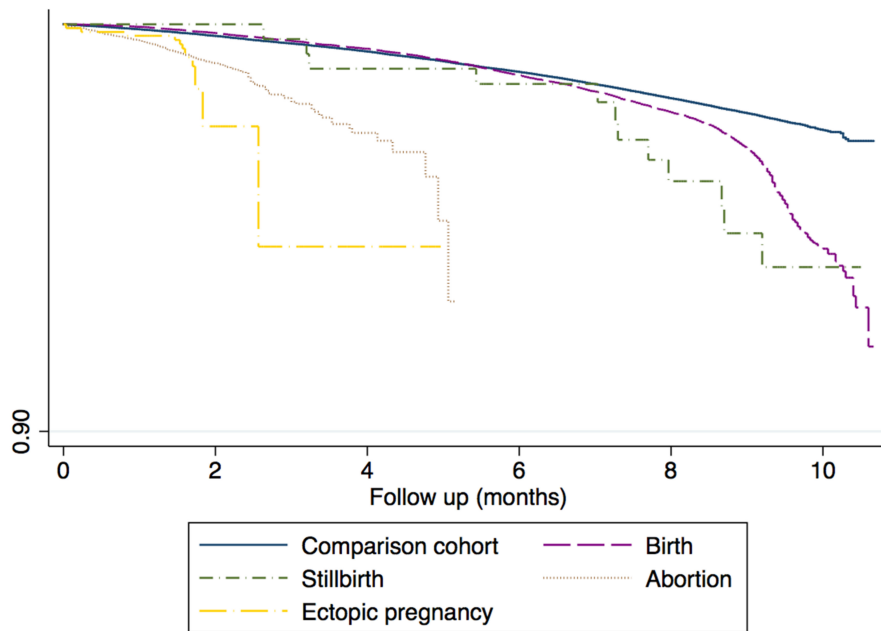


Figure 4. Kaplan Meier Cumulative incidence of SARS-CoV-2 infection according to outcome of pregnancy.

3.3. Clinical Course of SARS-CoV-2 Infection

We collected the most frequent symptoms and complications derived from SARS-CoV-2 infection. Acute symptoms were collected within the ± 7 days and complications from COVID-19 diagnosis up to 28 days after. Data are extremely limited, with an important underrecording of symptoms $< 0.1\%$ of prevalence among both cohorts. In terms of complications, pneumonia was the most frequent one (49 cases in the comparison cohort and 19 in the pregnancy cohort). There was none deceased in any group (Supplementary Table S1).

3.4. Cox Regression Analysis: Risk Factors for SARS-CoV-2 Infection

The following results are restricted to those for women with infection during pregnancy/matched period but not during puerperium or after puerperium. Frequency distributions of characteristics of the two study cohorts at the start of follow-up are shown in Tables 2 and 3 for demographics, lifestyle factors, health care use, morbidities and medications. Pregnancy also showed to be a risk factor for SARS-CoV-2 infection (1.76 (95% CI: 1.69–1.83)) (Table 2).

Table 2. Baseline characteristics and its association with COVID onset.

Comorbidities	Non COVID N = 504,340		COVID N = 11,585		
	N	%	N	%	
Pregnancies	99,663	19.8	3522	30.4	1.76 (1.69–1.83)
Obesity	25,512	5.1	760	6.6	1.33 (1.23–1.44)
Diabetes	3615	0.7	96	0.8	1.23 (1.23–1.43)
HTA	10,092	2.0	252	2.2	1.11 (0.98–1.26)
Asthma	36,966	7.3	883	7.6	1.01 (0.94–1.08)
COPD	417	0.1	11	0.1	1.26 (0.70–2.24)
Arrhythmia	10,728	2.1	269	2.3	1.09 (0.97–1.23)
IHD	1197	0.2	34	0.3	1.23 (0.88–1.72)
Hypothyroidism	21,427	4.2	578	5.0	1.14 (1.05–1.24)
Depression	23,779	4.7	565	4.9	1.09 (0.99–1.18)
Dyslipidemia	24,602	4.9	610	5.3	1.11 (1.02–1.20)
HIV	913	0.2	13	0.1	1.42 (0.89–2.25)
Anemia year prior	3850	0.8	100	0.9	1.09 (0.89–1.33)
Psoriasis	509	0.1	6	0.1	0.51 (0.23–1.14)
Migraine	19,605	3.9	517	4.5	1.14 (1.04–1.25)
Epilepsy	3309	0.7	78	0.7	1.06 (0.85–1.32)
Gastritis	25,089	5.0	626	5.4	1.07 (0.99–1.16)
Celiac	2206	0.4	57	0.5	1.13 (0.87–1.47)
Rheumatoid Arthritis	963	0.2	22	0.2	1.02 (0.67–1.55)
Multiple Sclerosis	1076	0.2	19	0.2	0.84 (0.54–1.33)
Cancer	2608	0.5	71	0.6	1.28 (1.01–1.61)
Stroke	306	0.1	9	0.1	1.39 (0.72–2.67)
TIA	99	0.0	4	0.0	1.66 (0.62–4.42)
Valvopathy	673	0.1	14	0.1	0.95 (0.56–1.60)

Model adjusted by age, type of cohort, obesity, diabetes, hypertension, cancer, asthma, COPD, falciform anemia, multiple sclerosis and rheumatoid arthritis. HTA: Hypertension; COPD: Chronic obstructive pulmonary diseases; IHD: Ischemic heart disease; HIV: Human immunodeficiency virus; TIA: Transient ischemic attack.

Table 3. Baseline characteristics and its association with COVID onset.

Treatment Pre-Pregnancy	Non COVID N = 504,340		COVID N = 11,585		
	N	%	N	%	
NSAIDs	51,238	10.2	1334	11.5	1.11 (1.05–1.18)
Heparin	1380	0.3	43	0.4	1.24 (0.92–1.68)
Antihypertensives	175	0.0	6	0.1	1.27 (0.57–2.84)
Diuretics	829	0.2	12	0.1	0.65 (0.37–1.15)
Calcium antagonists	584	0.1	14	0.1	1.05 (0.62–1.80)
ARBs	1326	0.3	26	0.2	0.89 (0.60–1.32)
ACEIs	1607	0.3	30	0.3	0.79 (0.55–1.15)
Antiplatelets	1619	0.3	50	0.4	1.26 (0.96–1.67)
Aspirin	1584	0.3	50	0.4	1.29 (0.98–1.71)
Beta Blockers	1861	0.4	43	0.4	1.07 (0.79–1.44)
PPIs	17,502	3.5	508	4.4	1.30 (1.19–1.42)
H2 ANTAGONISTS	1345	0.3	21	0.2	0.59 (0.38–0.90)
Antacids	67	0.0	1	0.0	0.67 (0.09–4.77)
Vit K Antagonists	333	0.1	5	0.0	0.75 (0.31–1.81)
Phenytoin	30	0.0	3	0.0	4.34 (1.40–13.46)
Valproic acid	719	0.1	18	0.2	1.22 (0.77–1.94)
Antibiotics	38,542	7.6	1059	9.1	1.11 (1.04–1.19)
Respiratory drugs	35,742	7.1	895	7.7	1.07 (0.99–1.14)
Opioids	12,380	2.5	337	2.9	1.15 (1.03–1.28)
Migraines	4009	0.8	100	0.9	1.14 (1.04–1.25)
Antiepileptics	7202	1.4	159	1.4	1.04 (0.89–1.22)
Anxiolytics	21,977	4.4	495	4.3	1.04 (0.95–1.14)
Allergy	27,337	5.4	671	5.8	1.04 (0.96–1.12)
BZD	22,827	4.5	523	4.5	1.07 (0.97–1.16)
Antidepressants	14,054	2.8	332	2.9	1.10 (0.99–1.23)
SSRIs	11,939	2.4	279	2.4	1.09 (0.97–1.23)
Insulin	1593	0.3	37	0.3	0.83 (0.55–1.23)
Oral antidiabetics	2078	0.4	64	0.6	1.21 (0.93–1.58)
Statins	2226	0.4	66	0.6	1.42 (1.11–1.82)
Paracetamol	22,448	4.5	637	5.5	1.18 (1.09–1.27)
Corticosteroids	5163	1.0	146	1.3	1.18 (1.00–1.39)
Thyroid hormones	14,312	2.8	354	3.1	1.04 (0.93–1.15)

Model adjusted by age, type of cohort, obesity, diabetes, hypertension, cancer, asthma, COPD, falciform anemia, multiple sclerosis and rheumatoid arthritis.

Overall, the HRs associated with known risk factors for SARS-CoV-2 infection were: 1.23 (95% CI: 1.23–1.43) for diabetes, 1.33 (95% CI: 1.23–1.44) for obesity, 1.11 (95% CI 0.98–1.26) for hypertension and 1.28 (95% CI: 1.01–1.61) for cancer. Comorbidities such as asthma (1.01 (95% CI: 0.94–1.08)) or COPD (1.26 (95% CI: 0.70–2.24)) did not show a statistically significant association however, women receiving at least one prescription of corticosteroids (1.18 (95% CI: 1.00–1.39)) or drugs indicated for respiratory problems (1.07 (95% CI: 0.99–1.14)) has a slightly increased risk of SARS-CoV-2 infection. Cardiovascular conditions did not show an increased risk of SARS-CoV-2 infection: corresponding estimates were 1.39 (95% CI: 0.72–2.67) for stroke and 1.66 (95% CI: 0.62–4.42) for TIA and 1.23 (0.88–1.72) for ischemic heart diseases, although numbers were small.

Statins showed an increased risk of SARS-CoV-2 infection (HR: 1.42 (95% CI: 1.11–1.82)). Drugs indicated for analgesia such as NSAIDs (1.11 (95% CI: 1.05–1.18)), paracetamol (1.18 (95% CI: 1.09–1.27)), opioids (1.15 (95% CI: 1.03–1.28)) and antimigraine (1.14 (95% CI: 1.04–1.25)) were slightly associated with an increased risk of SARS-CoV-2 infection. Last, users of PPIs presented a HR of 1.30 (95% CI: 1.19–1.42), however this result should be interpreted with caution due to confounding by indication (Table 3).

NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs; ARBs: Angiotensin receptor blockers; ACEIs: Angiotensin-converting-enzyme inhibitors; H2 antagonists: Histamine H2 Antagonist; BZD: Benzodiazepines; SSRIs: Selective serotonin reuptake inhibitors

4. Discussion

Our study encompassed a total of 103,185 pregnant women matched with 412,740 women of childbearing age by age, LMP date/matched date, and length of pregnancy and region. Pregnant women had an increased risk of SARS-CoV-2 infection of 76%. We observed a trend towards a decreased risk according to time since pregnancy: During puerperium, the increased risk of COVID-19 was 30%, and it was 19% after puerperium, becoming almost the same after the puerperium with respect to the non-pregnant cohort. Prior reports have observed a higher prevalence of SARS-CoV-2 infection among pregnant women than the expected values initially [10]. Some reasons could be more frequent health care visits compared with non-pregnant women, but also a more intensified screening and detection of SARS-CoV-2. In fact, initially back in 2020, some hospitals started implementing routine COVID-19 upon admission to labor and delivery (L&D) and found a 20% prevalence of SARS-CoV-2 infections with a high proportion of asymptomatic cases [25,26]. This approach that has become routine in clinical practice has served to accurately monitor women and provide resources appropriately. Current guidelines on key considerations regarding the management of COVID-19 in pregnancy include counseling about the increased risk for severe disease from SARS-CoV-2 infection and recommendations to protect themselves [27], attending routine antenatal care, testing symptoms, and getting vaccinated among others. In our study, and restricted to a pregnant cohort, women with a pregnancy loss had a higher risk of SARS-CoV-2 infection compared with women who gave birth, which suggests that the results cannot be explained via only admission to L&D. Among risk factors associated with early fetal loss are several inflammatory events, including systemic inflammation [2], that could involve the placenta. This fact could be worsening with SARS-CoV-2 infection as it has been described that it can provoke inflammation and placental insufficiency triggering the risk of fatal outcomes [2,28]. Results from meta-analyses identified an increased risk of abortion in mothers with a positive test result of SARS-CoV-2 although this evidence still remains inconclusive [29].

In terms of the clinical course of COVID-19, the vast majority of the study focused on risk factors associated with severity and fatal outcome rather than infection. Results from systematic reviews and meta-analysis suggest [30–32] that pregnant women with COVID-19 attending or admitted to hospitals are less likely to present symptoms such as fever, dyspnea, and myalgia and are more likely to be admitted to the intensive care unit and require invasive ventilation compared with non-pregnant women. In our study, we were not able to describe the clinical course as we found an extreme low proportion of recorded symptoms. Although numbers were very small, we found the same proportions of admissions to ICU, pneumonia, and thrombosis. However, we found a higher proportion of admissions to hospital in pregnant women, although the vast majority arrived within the third trimester (>95%), which indicates admissions to L&D and therefore checking SARS-CoV-2 status.

When we evaluated health conditions that can increase susceptibility to SARS-CoV-2 infection, pregnancy status was the most important risk factor followed by underlying conditions such as obesity and diabetes. In addition to changes in the immune system, there are also mechanical changes produced by the gravid uterus that can raise the diaphragm and produce physiological alterations in the shape of the lungs that can affect lung function. Pregnant women, apart from the anxiety due to pregnancy itself, might be more aware about the outcome of pregnancy and fetal status, which might create a more vulnerable state for viral infection. [33] Obesity leads to more adipose tissue and more angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors on the cell surface, in which SARS-CoV-2 binds and penetrates in the cell [34]. Prior studies have also found a positive correlation among prenatal BMI and COVID-19 infection [35]. Likewise, diabetes involves a chronic inflammatory effect together with a prothrombotic stage that might play a worsen response to infections [36,37]. Having a history of cancer showed an increase in SARS-CoV-2 infection of 28%, these patients already share associated health conditions such as cardiac disease, diabetes, dyslipidemia, hypertension, obesity, osteoporosis, and osteopenia together with the immunocompromised

state that infer an increase risk [38–41]. Interestingly, we did not find any association with established risk factors such as hypertension, asthma, and conditions related with the immune system such as multiple sclerosis or rheumatoid arthritis, although we should keep in mind the average age (32 years old) and relatively healthy status of this population; it should be noted that those conditions have been linked with disease severity rather than an increase in the likelihood of SARS-CoV-2 infection. Socioeconomic risk factors such as low income, specific living conditions (i.e., size, household composition), and social deprivation have been associated with COVID-19 incidence [42]. However, we could not collect these factors within the current data.

We used data from BIFAP which is representative of the Spanish population with respect to age, sex, and geographical region [43]. In Spain, the PCP is the gatekeeper to the health care system. According to the last National Health survey, a total of 98% of all citizens visited their PCPs at least once during 2017 [44]. Thus, the PCP represents not only the first visit to monitor pregnancy but also SARS-CoV-2 infection. In relation to pregnancy, prenatal care is also delivered by midwives, specialists, and hospitals, this results in any case in a small proportion of missed pregnancies considering the universal health care system offered in Spain. In relation to SARS-CoV-2 infection, we might have underreported some outcomes that occurred outside the GP surgery; however, all regions participating in BIFAP delivered COVID-19 data to BIFAP. It should be mentioned the small prevalence of clinical course symptoms such as cough, anosmia, fever, and chills. At the time of recording data (2020 and 2021 years), there was an overload in the Spanish National Health System that could have led to a decrease in recording information into the medical electronic system. As a result, we could not answer if the clinical course of COVID-19 differs across groups together with the proportion of asymptomatic patients.

Likewise, absent other electronic medical records, we could not assume that prescription or dispensing reflect actual drug intake; thus, some degree of misclassification cannot be ruled out. We might miss some information recorded outside the PCP surgery but in any case, it would be minimal and non-differential. Lastly, there is some degree of missing data, especially regarding the lifestyle factors in BIFAP. Nevertheless, according to prior publications using BIFAP, no differences in risk estimates were found when applying different strategies for controlling missing data [45,46].

5. Conclusions

In our study, we found that there was a higher risk of SARS-CoV-2 infection in pregnant women than in women without pregnancies. However, this increased risk tends to become more similar to non-pregnant women as the pregnancy progresses. Women with fatal pregnancy outcomes presented a higher risk of SARS-CoV-2 infection; thus tight monitoring at early stages of pregnancy might be crucial. Further studies are warranted in order to evaluate clinical course and detailed hospital information.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/healthcare10122429/s1> Table S1. Baseline characteristics of both cohorts and clinical course of SARS-CoV-2 among groups.

Author Contributions: Conceptualization, M.M., C.H.-Á. and L.C.-S.; Data curation, M.M. and A.L.; Investigation, M.M., C.H.-Á. and L.C.-S.; Methodology, C.H.-Á. and L.C.-S.; Resources, A.L.; Supervision, L.C.-S.; Writing—review & editing, C.H.-Á., A.L. and L.C.-S. Analyzed and interpreted the data, M.M., C.H.-Á. and L.C.-S.; Wrote the outline and edited the manuscript, L.C.-S. and M.M.; Reviewed/edited the manuscript and contributed to discussion, M.M., C.H.-Á., A.L. and L.C.-S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study received funding from “Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Proyectos de Investigación en Salud- Next Generation EU, 2021. Acción Estratégica de Salud 2021–2024. Reference: PI21/00907, entitled: “Historia natural de la infección por SARS-CoV-2 en mujeres gestantes. Mecanismo para la Recuperación y Resiliencia (MRR).

Institutional Review Board Statement: The study protocol was approved by the BIFAP Scientific Committee (reference 15_2020_MOD) and the Ethical Committee on Clinical Research of the Hospital Clinico San Carlos of Madrid (reference 20/749-E_COVID).

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. Some data may not be made available because of privacy or ethical restrictions. Cea Soriano is the guarantor of this work and, as such, had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. Authors confirm that all methods were performed in accordance with the relevant guidelines and regulations.

References

1. Silasi, M.; Cardenas, I.; Kwon, J.Y.; Racicot, K.; Aldo, P.; Mor, G. Viral infections during pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* **2015**, *73*, 199–213. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25582523/> (accessed on 23 April 2022). [CrossRef] [PubMed]
2. Wastnedge, E.A.N.; Reynolds, R.M.; Van Boeckel, S.R.; Stock, S.J.; Denison, F.C.; Maybin, J.A.; Critchley, H.O.D. Pregnancy and COVID-19. *Physiol. Rev.* **2021**, *101*, 303–318. Available online: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00024.2020> (accessed on 3 April 2022). [CrossRef] [PubMed]
3. Favre, G.; Pomar, L.; Musso, D.; Baud, D. 2019-nCoV epidemic: What about pregnancies? *Lancet* **2020**, *395*, e40. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32035511/> (accessed on 10 April 2022). [CrossRef] [PubMed]
4. Schwartz, D.A.; Graham, A.L. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses* **2020**, *12*, 194. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32050635/> (accessed on 3 April 2022). [CrossRef] [PubMed]
5. Goodnight, W.H.; Soper, D.E. Pneumonia in pregnancy. *Crit. Care Med.* **2005**, *33*, (Suppl. 10), S390–S397. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16215363/> (accessed on 3 April 2022). [CrossRef]
6. Di Renzo, G.C.; Giardina, I. Coronavirus disease 2019 in pregnancy: Consider thromboembolic disorders and thromboprophylaxis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2020**, *223*, 135. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32333857/> (accessed on 3 April 2022). [CrossRef]
7. Poon, L.C.; Yang, H.; Lee, J.C.S.; Copel, J.A.; Leung, T.Y.; Zhang, Y.; Chen, D.; Prefumo, F. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: Information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2020**, *55*, 700–708. [CrossRef]
8. Chen, Y.-H.; Keller, J.; Wang, I.-T.; Lin, C.-C.; Lin, H.-C. Pneumonia and pregnancy outcomes: A nationwide population-based study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2012**, *207*, 288.e1–288.e7. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23021691/> (accessed on 23 April 2022). [CrossRef]
9. Di Mascio, D.; Khalil, A.; Saccone, G.; Rizzo, G.; Buca, D.; Liberati, M.; Vecchiet, J.; Nappi, L.; Scambia, G.; Berghella, V.; et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM* **2020**, *2*, 100107. [CrossRef]
10. Wei, S.Q.; Bilodeau-Bertrand, M.; Liu, S.; Auger, N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Can. Med. Assoc. J.* **2021**, *193*, E540–E548. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33741725/> (accessed on 3 April 2022). [CrossRef]
11. Di Toro, F.; Gjoka, M.; Di Lorenzo, G.; De Santo, D.; De Seta, F.; Maso, G.; Risso, F.M.; Romano, F.; Wiesenfeld, U.; Levi-D’Ancona, R.; et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* **2020**, *27*, 36–46. [CrossRef]
12. Fu, L.; Wang, B.; Yuan, T.; Chen, X.; Ao, Y.; Fitzpatrick, T.; Li, P.; Zhou, Y.; Lin, Y.-F.; Duan, Q.; et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* **2020**, *80*, 656–665. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283155/> (accessed on 3 April 2022). [CrossRef]
13. Khalil, A.; Hill, R.; Ladhani, S.; Pattison, K.; O’Brien, P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in pregnancy: Symptomatic pregnant women are only the tip of the iceberg. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2020**, *223*, 296–297. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387327/> (accessed on 3 April 2022). [CrossRef]
14. Allotey, J.; Stallings, E.; Bonet, M.; Yap, M.; Chatterjee, S.; Kew, T.; Debenham, L.; Llavall, A.C.; Dixit, A.; Zhou, D.; et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis. *BMJ* **2020**, *370*, 3320. Available online: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3320> (accessed on 3 April 2022). [CrossRef]
15. Jafari, M.; Pormohammad, A.; Neshin, S.A.S.; Ghorbani, S.; Bose, D.; Alimohammadi, S.; Basirjafari, S.; Mohammadi, M.; Rasmussen-Ivey, C.; Razizadeh, M.H.; et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol.* **2021**, *31*, 1–16. Available online: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/rmv.2208> (accessed on 3 April 2022). [CrossRef]

16. Ellington, S.; Strid, P.; Tong, V.T.; Woodworth, K.; Galang, R.R.; Zambrano, L.D.; Nahabedian, J.; Anderson, K.; Gilboa, S.M. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status—United States, January 22–June 7, 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **2020**, *69*, 769–775. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32584795/> (accessed on 3 April 2022). [CrossRef]
17. Lokken, E.M.; Taylor, G.G.; Huebner, E.M.; Vanderhoeven, J.; Hendrickson, S.; Coler, B.; Sheng, J.S.; Walker, C.L.; McCartney, S.A.; Kretzer, N.M.; et al. Higher severe acute respiratory syn-drome coronavirus 2 infection rate in pregnant patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2021**, *225*, 75.e1–75.e16. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33607103/> (accessed on 3 April 2022).
18. Maciá-Martínez, M.; Gil, M.; Huerta, C.; Martín-Merino, E.; Álvarez, A.; Bryant, V.; Montero, D.; Bifap the BIFAP Team. Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP): A data resource for pharmacoepidemiology in Spain. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2020**, *29*, 1236–1245. Available online: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pds.5006> (accessed on 12 April 2022). [CrossRef]
19. Gobernanza del Acceso a los Datos de BIFAP Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (n.d.). 28 January 2021. Available online: http://bifap.aemps.es/docs/Gobernanza_acceso_datos_BIFAP_v1_Junio2017.pdf (accessed on 4 October 2022).
20. World Organization of Family Doctors (WONCA) International Classification Committee. *International Classification of Primary Care (ICPC)*, 2nd ed.; Oxford University Press, Oxford Medical Publications: Oxford, UK, 1998.
21. eCIE-Maps—CIE-9-MC. Available online: https://eciemaps.mscls.gov.es/ecieMaps/browser/index_9_mc.html (accessed on 3 April 2022).
22. WHOCC—ATC/DDD Index. Available online: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (accessed on 3 April 2022).
23. Gil, M.; Rodríguez-Miguel, A.; Montoya-Catalá, H.; González, R.G.; Álvarez-Gutiérrez, A.; Rodríguez-Martín, S.; García-Rodríguez, L.A.; De Abajo, F.J. Validation study of colorectal cancer diagnosis in the Spanish primary care database, BIFAP. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2019**, *28*, 209–216. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30548462/> (accessed on 3 April 2022). [CrossRef]
24. Sanchez Ortiz, S.; Llorente García, A.; Astasio, P.; Huerta, C.; Cea Soriano, L. An algorithm to identify pregnancies in BIFAP Primary Care database in Spain: Results from a cohort of 155,419 pregnancies. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2020**, *29*, 57–68. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31749191/> (accessed on 23 April 2022). [CrossRef]
25. Vintzileos, W.S.; Muscat, J.; Hoffmann, E.; John, N.S.; Vertichio, R.; Vintzileos, A.M.; Vo, D. Screening all pregnant women admitted to labor and delivery for the virus responsible for coronavirus disease 2019. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2020**, *223*, 284–286. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348743/> (accessed on 3 April 2022). [CrossRef] [PubMed]
26. Sutton, D.; Fuchs, K.; D’Alton, M.; Goffman, D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 2163–2164. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283004/> (accessed on 3 April 2022). [CrossRef] [PubMed]
27. Pregnancy | COVID-19 Treatment Guidelines. Available online: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/special-populations/pregnancy/> (accessed on 3 April 2022).
28. Prochaska, E.; Jang, M.; Burd, I. COVID-19 in pregnancy: Placental and neonatal involvement. *Am. J. Reprod. Immunol.* **2020**, *84*, e13306. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32779810/> (accessed on 3 April 2022). [CrossRef] [PubMed]
29. Kazemi, S.N.; Hajikhani, B.; Didar, H.; Hosseini, S.S.; Haddadi, S.; Khalili, F.; Mirsaedi, M.; Nasiri, M.J. COVID-19 and cause of pregnancy loss during the pandemic: A systematic review. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0255994. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34379700/> (accessed on 23 April 2022). [CrossRef] [PubMed]
30. Zambrano, L.D.; Ellington, S.; Strid, P.; Galang, R.R.; Oduyabo, T.; Tong, V.T.; Woodworth, K.R.; Nahabedian, J.F., III; Azziz-Baumgartner, E.; Gilboa, S.M.; et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status—United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **2020**, *69*, 1641–1647. Available online: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6944e3.htm> (accessed on 3 April 2022). [CrossRef]
31. Home—Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Available online: <https://coronavirus.jhu.edu/> (accessed on 10 April 2022).
32. Badr, D.A.; Mattern, J.; Carlin, A.; Cordier, A.-G.; Maillart, E.; El Hachem, L.; El Kenz, H.; Andronikof, M.; De Bels, D.; Damoisel, C.; et al. Are clinical outcomes worse for pregnant women at ≥ 20 weeks’ gestation infected with coronavirus disease 2019? A multicenter case-control study with propensity score matching. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2020**, *223*, 764–768. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730899/> (accessed on 9 April 2022). [CrossRef]
33. Salehi, L.; Rahimzadeh, M.; Molaei, E.; Zaheri, H.; Esmaelzadeh-Saeieh, S. The relationship among fear and anxiety of COVID-19, pregnancy experience, and mental health disorder in pregnant women: A structural equation model. *Brain Behav.* **2020**, *10*, e01835. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32969190/> (accessed on 3 April 2022). [CrossRef]
34. Jia, X.; Yin, C.; Lu, S.; Chen, Y.; Liu, Q.; Bai, J.; Lu, Y. Two Things about COVID-19 Might Need Attention. 2020. Available online: <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0315/v1> (accessed on 3 April 2022).
35. Peter, B.; Ree Ni Ferrer, K.; Younes, L.; Lepe, B.; Manhal, K.; Mydam, J. Risk Factors Associated with COVID-19 Symptoms and Potential Vertical Transmission during Pregnancy: A Retrospective Cohort Study. *Cureus* **2022**, *14*, e22900. Available online: <https://www.cureus.com/articles/79301-risk-factors-associated-with-covid-19-symptoms-and-potential-vertical-transmission-during-pregnancy-a-retrospective-cohort-study> (accessed on 3 April 2022). [CrossRef]
36. Donath, M.Y.; Shoelson, S.E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat. Rev. Immunol.* **2011**, *11*, 98–107. [CrossRef]

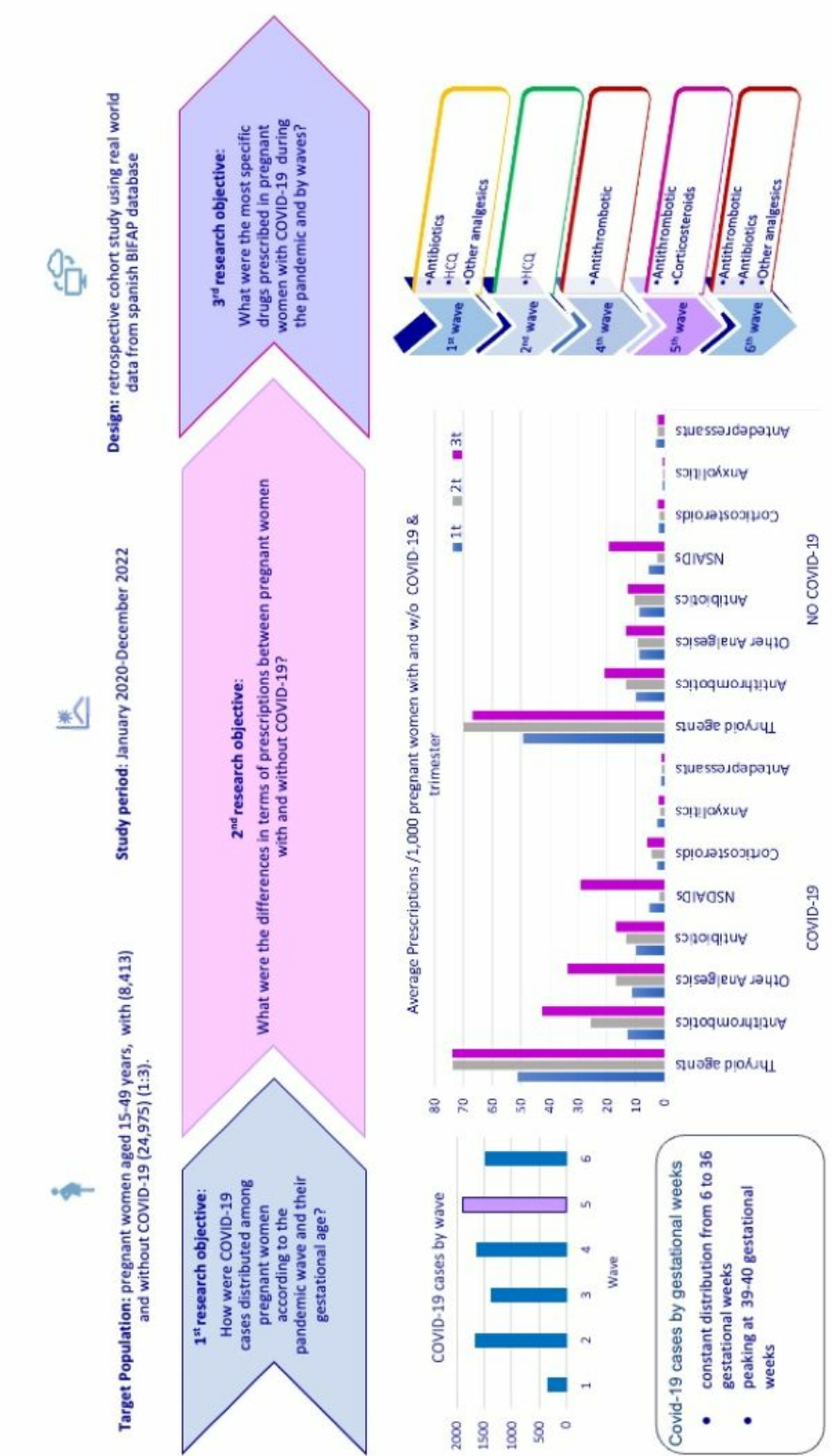
37. Grossmann, V.; Schmitt, V.H.; Zeller, T.; Panova-Noeva, M.; Schulz, A.; Laubert-Reh, D.; Juenger, C.; Schnabel, R.B.; Abt, T.G.; Laskowski, R.; et al. Profile of the Immune and Inflammatory Response in Individuals with Prediabetes and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* **2015**, *38*, 1356–1364. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25877811/> (accessed on 3 April 2022). [CrossRef]
38. Chris Pirschel | ONS Voice. Available online: <https://voice.ons.org/author/chris-pirschel> (accessed on 3 April 2022).
39. ScienceDirect. International Immunopharmacology | Vol 90, January 2021. Available online: <https://www.sciencedirect.com/journal/international-immunopharmacology/vol/90/suppl/C?page=2> (accessed on 3 April 2022).
40. Pollán, M.; Pérez-Gómez, B.; Pastor-Barriuso, R.; Oteo, J.; Hernán, M.A.; Pérez-Olmeda, M.; Sanmartín, J.L.; Fernández-García, A.; Cruz, I.; de Larrea, N.F.; et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): A nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet* **2020**, *396*, 535–544. Available online: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620314835/fulltext> (accessed on 3 April 2022). [CrossRef]
41. Rozenfeld, Y.; Beam, J.; Maier, H.; Haggerson, W.; Boudreau, K.; Carlson, J.; Medows, R. A model of disparities: Risk factors associated with COVID-19 infection. *Int. J. Equity Health* **2020**, *19*, 126. Available online: <https://equityhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12939-020-01242-z> (accessed on 3 April 2022). [CrossRef]
42. Karmakar, M.; Lantz, P.M.; Tipirneni, R. Association of Social and Demographic Factors with COVID-19 Incidence and Death Rates in the US. *JAMA Netw. Open* **2021**, *4*, e2036462. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33512520/> (accessed on 3 April 2022). [CrossRef]
43. Servicios Bifap. Available online: <https://herramientas2bifap.aemps.es/ServiciosBifap/> (accessed on 23 April 2022).
44. Ministerio de Sanidad. Portal Estadístico del SNS—Encuesta Nacional de Salud de España 2017. Available online: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/encuestaResDetall2017.htm> (accessed on 23 April 2022).
45. Martín-Merino, E.; Calderón-Larrañaga, A.; Hawley, S.; Poblador-Plou, B.; Llorente-García, A.; Petersen, I.; Prieto-Alhambra, D. The impact of different strategies to handle missing data on both precision and bias in a drug safety study: A multidatabase multinational population-based cohort study. *Clin. Epidemiol.* **2018**, *10*, 643. [CrossRef]
46. León-Muñoz, L.M.; Duarte-Salles, T.; Llorente, A.; Díaz, Y.; Puente, D.; Pottegård, A.; Montero-Corominas, D.; Huerta, C. Use of hydrochlorothiazide and risk of skin cancer in a large nested case-control study in Spain. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2021**, *30*, 1269–1278. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34015159/> (accessed on 3 April 2022). [CrossRef]

ANEXO IV: ESTUDIO 2.

COVID-19 Distribution in Pregnancy, Drug Use Patterns and COVID-19 Medication during the Pandemic in Spain: Data from Real-World Electronic Health Records & Graphical Abstract.

<https://www.mdpi.com/1424-8247/17/2/207>

Graphical Abstract.





Article

COVID-19 Distribution in Pregnancy, Drug Use Patterns and COVID-19 Medication during the Pandemic in Spain: Data from Real-World Electronic Health Records

Mercedes Mota-Pérez ¹, Consuelo Huerta-Álvarez ^{1,*}, Ana Llorente ² and Lucía Cea-Soriano ¹

¹ Department of Public Health and Maternal Child Health, Faculty of Medicine, Complutense University of Madrid, Plaza Ramón y Cajal, s/n. Ciudad Universitaria, 28040 Madrid, Spain; mammota@ucm.es (M.M.-P.); ticea@ucm.es (L.C.-S.)

² Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en el Ámbito Público (BIFAP), Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance, Spanish Agency for Medicines and Medical Devices (AEMPS), 28022 Madrid, Spain; allorente_externo@aemps.es

* Correspondence: mahuer05@ucm.es; Tel.: +34-91-531-3404

Abstract: Although pregnant women were considered a risk population for COVID-19, little is known of their drug use during the pandemic. We aimed to investigate COVID-19 distribution, drug use patterns and COVID-19 medication. We conducted a retrospective cohort of validated pregnancies aged 15–49 years, from January 2020 to December 2022, using the BIFAP database. An identified cohort of pregnant women with COVID-19 was matched by age, gestational age, length of pregnancy and outcome to a cohort free of COVID-19 (8413 vs. 24,975). We performed a descriptive analysis on COVID-19 cases, estimated the drug use patterns and assessed COVID-19-specific drugs within the week prior/after diagnosis, stratified by pandemic wave and gestational week. The results showed that 72% of pregnant women with COVID-19 received at least one prescription vs. 66.6% of those free of COVID-19, with analgesics, antibiotics and thyroid hormones being the most prescribed drugs in both groups. In the COVID-19 group, they were antithrombotics (40 prescriptions per 100 women), analgesic/NSAIDs (19.64/6.29) and antibiotics (6.95). COVID-19 cases gradually increased, peaking at the fifth and second waves. Prescription rates were similar when compared to pre-pandemic studies. The use of drugs compatible with COVID-19 treatments was in line with recommendations.

Keywords: drug; medication; pregnancy; pregnant women; COVID-19; Spain



Citation: Mota-Pérez, M.;

Huerta-Álvarez, C.; Llorente, A.;

Cea-Soriano, L. COVID-19

Distribution in Pregnancy, Drug Use Patterns and COVID-19 Medication during the Pandemic in Spain: Data from Real-World Electronic Health Records. *Pharmaceuticals* **2024**, *17*, 207. <https://doi.org/10.3390/ph17020207>

Academic Editors: Gary J. Stephens and Réjean Couture

Received: 21 October 2023

Revised: 4 January 2024

Accepted: 25 January 2024

Published: 6 February 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Since the beginning of the COVID-19 pandemic, pregnant women have been a target of a risk factor population. Growing evidence has concluded that pregnant women with COVID-19 had a higher risk of maternal outcomes, such as developing respiratory complications and requiring intensive care, and perinatal outcomes including preterm birth, preeclampsia, cesarean, perinatal death and other adverse pregnancy outcomes [1–5]. In addition to this increased risk, during the COVID-19 pandemic, pregnant women and their offspring might have experienced more difficulties in accessing clinical services, including monitoring, antenatal visits and pharmacological treatment, among others, due to several factors such as lockdown, travel restrictions and fear of infection. Prior studies have found an inadequate utilization of healthcare services and a delay in the initiation of antenatal care visits [6–8]. This fact might be of special relevance as the potential cause of increasing maternal mental health problems, such as clinical depression or anxiety, inadequate pharmacological treatment for chronic antenatal conditions and pregnancy undermonitoring.

Following this reasoning, there are other factors related to the pregnancy itself that might be affected by the consequences of COVID-19 and its management, including an

elevated proportion of unplanned pregnancies [9], a high proportion of women who received at least one prescription during pregnancy (46–93%), with the most frequently prescribed drugs being those indicated for infections, pain conditions, heartburn and upper respiratory disorders such as antihistamines [10–15] and advanced maternal age. A study conducted in the US showed how the proportion of birth rates from women aged 35–39 years has increased from 45.9 per 1000 women in 2010 to 52.7 in 2019 [16,17]. This increase in maternal age might also lead to comorbidities, such as either pre-existing diabetes or gestational prediabetes, hypertension and hyperlipidemia, which require tighter antenatal care.

Focusing on guidelines and treatment recommendations during the COVID-19 pandemic, a number of medications have been recommended, such as corticosteroids (dexamethasone) and others approved, such as remdesivir, favipiravir, baricitinib and tocilizumab, together with others used off-label, such as lopinavir–ritonavir and high doses of hydroxychloroquine (HCQ). Worldwide clinical trials (CTs) have been carried out to build recommendations, such as the SOLIDARITY [18] and RECOVERY [19] CTs, promoted by the World Health Organization (WHO). Other recommendations include supportive pharmacological treatments with low molecular weight heparin [20–22]. Still, there is a gap of knowledge on the utilization patterns of these specific medications and this study could generate scientific knowledge to be considered on similar occasions that may occur in the future, for example, to stockpile the drugs for any potential next unknown emerged pathogens, to supply to pregnant women for the first priority. Therefore, we conducted a study with a retrospective cohort of pregnant women using real-world data from BIFAP (Pharmacoepidemiological Research Database for the Spanish Public Health System) to investigate the distribution of pregnant women with COVID-19 during the pandemic (2020–2022), together with the drug utilization patterns among pregnant women with and without (w/o) COVID-19 in order to see any difference. Finally, focusing on pregnant women with SARS-CoV-2 infection, we described the principal medications received during the COVID-19 infection, stratified by each wave and gestational age.

2. Results

2.1. Distribution of Pregnant Women during the SARS-CoV-2 Pandemic

Out of a cohort of pregnant women, a total of 8413 tested positive for SARS-CoV-2, and we selected 24,975 pregnant women free of SARS-CoV-2. The median age was 32 years (interquartile range (IQR) 28–36 years). We saw the overall distribution of COVID-19 cases during the pandemic. As shown (Figure 1), the distribution of cases was constant from gestational week 6 to 36 weeks, with the highest peak occurring within 39 and 40 weeks.

When we stratified by each pandemic wave (Supplemental Figure S1), the distribution of COVID-19 cases was heterogeneous. For example, within the 1st–2nd wave, the majority of cases occurred during the third trimester (3rd t), specifically in the last weeks of pregnancy, reaching their highest peak in week 40. In the third wave, COVID-19 cases were distributed in a smoothly staggered ascending pattern from the second (2nd t) to the third trimester, peaking in week 39, with very few cases within the first trimester (1st t). Contrary to that, from the fourth wave up to the sixth wave, the distribution of cases was completely homogeneous throughout the pregnancy, although the peak was also reached in weeks 39–40.

2.2. Drug Utilization Patterns during the SARS-CoV-2 Pandemic among Pregnant Women with and w/o COVID-19

Among pregnant women with and w/o COVID-19, we collected all prescriptions issued during the pregnancy, that is from the last menstrual period (LMP) date up to the end of pregnancy date, including chronic, symptomatic and/or etiologic treatments. Among women with COVID-19, a total of 6057 (72%) did receive at least one prescription, and 16,651 (66.6%) among women free of COVID-19. The average number of prescriptions was 8.1 prescriptions per woman among women with COVID-19 and 6.8 prescriptions

among women without COVID-19, respectively. Secondly, we calculated the distribution of principal ATC groups (anatomical therapeutic chemical classification code assigned by the Collaborating Center for Drug Statistics Methodology of the WHO) expressed by average prescriptions per 1000 women among both groups, stratified by trimester of pregnancy (Figure 2).

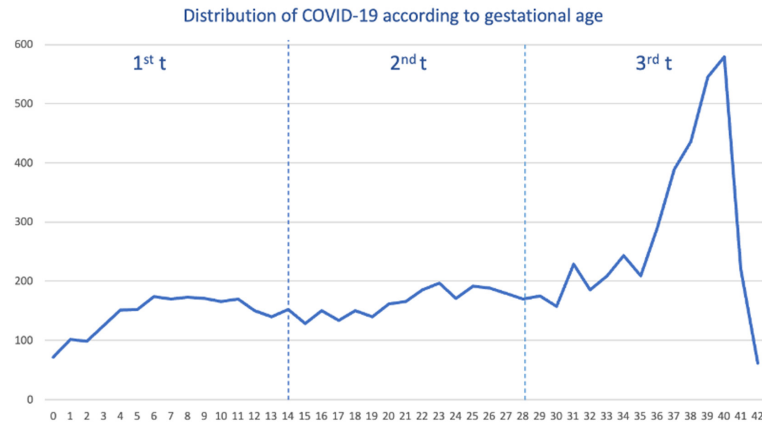


Figure 1. Distribution of pregnant women with COVID-19 by gestational week and trimester (t).

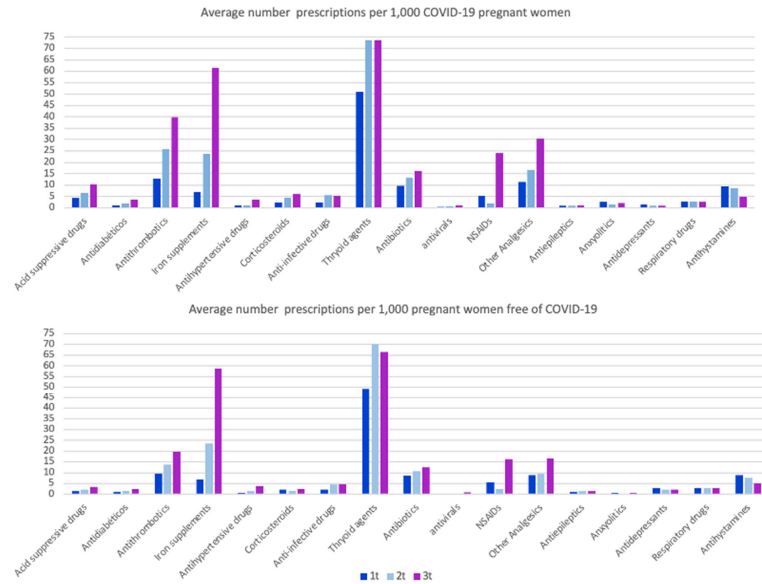


Figure 2. Average number of prescriptions per 1000 pregnant women and trimester (t), with and without COVID-19. Opioids, antifungal and constipation medications have been reviewed but not included in the graph, as the pattern of use is low (<2 prescriptions/1000 women per trimester) and similar in both groups.

The most prescribed therapeutic groups in both populations were thyroid agents, levothyroxine (66.1 prescriptions per 1000 pregnant women among those with COVID-19 group and 63.9 among those without COVID-19), followed by iron supplements (30.2 and 30.0), antithrombotic medications of the heparin group (heparin, dalteparin, enoxaparin, tinzaparin and bemiparin) (26.0 and 14.6), non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (10.1 and 7.9), other analgesics (i.e., acetaminophen) (19.4 and 11.6), antibiotics (13.0 and 10.6) and antihistamines (7.8 and 7.2). As seen in Figure 2, the third trimester accumulated the majority of prescriptions, followed by the second trimester and, finally, the first trimester. Interestingly, for all pharmacological groups, pregnant women with COVID-19 received, on average, more prescriptions, with special attention to the average number of anxiolytics, which was almost fivefold higher among pregnant women with COVID-19 compared with those without (2.06 vs. 0.6), with the exception of antidepressants (1.07 and 2.45).

2.3. Drug Utilization Patterns within the Course of SARS-CoV-2 Infection

Among pregnant women with COVID-19, we calculated the average number of prescriptions received within the week before and during the week of SARS-CoV-2 infection. As seen (Figure 3), women who got the infection during the third trimester received, on average, a higher number of drugs (with a total average of 139 prescriptions per 100 women), followed by the second trimester (125) and the first trimester (77).

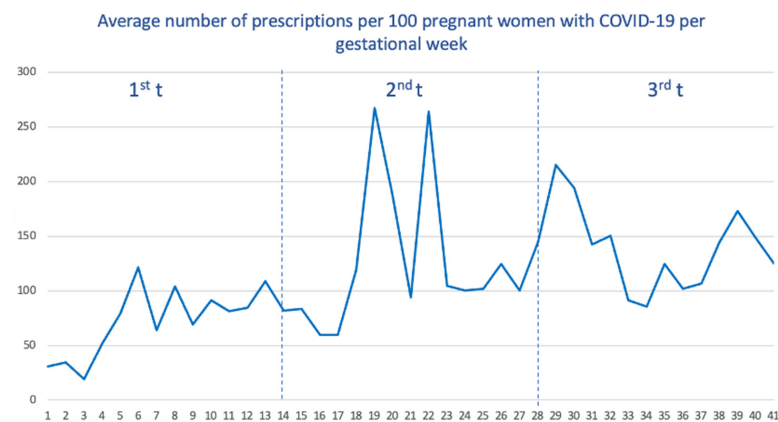


Figure 3. Average number of prescriptions per 100 pregnant women with COVID-19 by gestational age.

When we stratify by waves (Supplemental Figure S2), the first wave showed the lowest number of average prescriptions (138.4), and the vast majority of these prescriptions were accumulated when SARS-CoV-2 infection occurred in the third trimester. For the remaining waves, the distribution was more homogeneous, although the prescriptions received were also concentrated when SARS-CoV-2 infection occurred in the third trimester.

2.4. Patterns of COVID-19 Drug Utilization, Both Specific and Supportive

We evaluated the treatment patterns of COVID-19-specific medications, such as antivirals, corticosteroids, tocilizumab and HCQ, and medications used for supportive care, including antithrombotic agents, antibiotics, NSAIDs and other analgesics, in pregnant women with COVID-19, stratified by gestational age at SARS-CoV-2 infection. Overall, the highest average number of prescriptions was for antithrombotic medications of the heparin group, with 40 prescriptions per 100 pregnant women, followed by other analgesics (19.64), antibiotics (6.95), NSAIDs (6.29) and corticosteroids (5.80). The average number of prescriptions per 100 pregnant women for HCQ was 0.49, 0.31 for antivirals and 0.06 for

tocilizumab (Figure 4). Likewise, in Figure 5, we can see the prescriptions segregated by each pandemic wave.

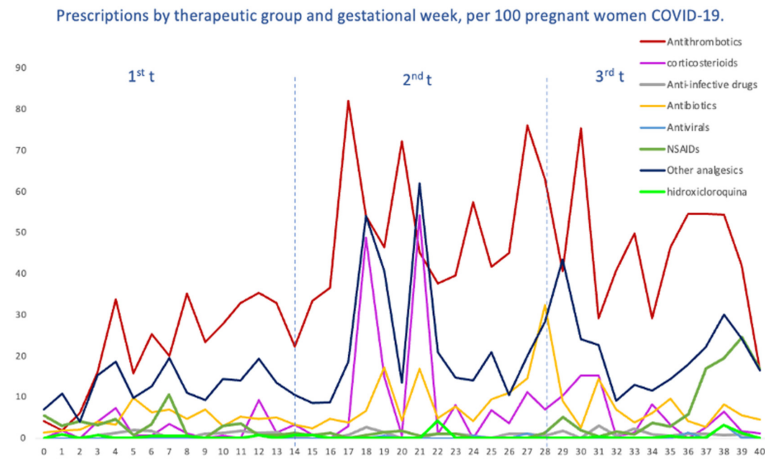


Figure 4. Prescriptions per 100 pregnant women with COVID-19, by therapeutic groups and by gestational week at the time of infection.

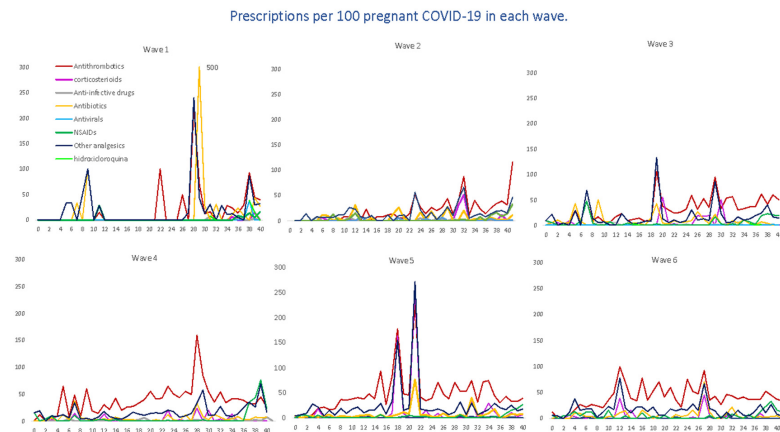


Figure 5. Average number of prescriptions per 100 pregnant women with COVID-19, by waves, therapeutic groups and the gestational week at the time of infection. Tocilizumab and opioids are not reported in the graph because they have only occasional prescriptions in some waves.

For antithrombotic medications, with enoxaparin representing 89% of all agents, the average number remained almost constant (from 36 to 45 prescriptions per 100 women) up to the fourth, fifth and sixth waves, where there was a dramatic increase in prescriptions, reaching more than 100 prescriptions. For corticosteroids, dexamethasone (22.67%) was the most prescribed systemic corticosteroid, followed by methylprednisolone (9.90%); we observed a heterogenous trend with ups and downs, with the highest average on the fifth wave. Antibiotics, represented by amoxicillin (23%), fosfomicin (20%), ceftriaxone (16.6%) and azithromycin (14.2%), were mostly used within the first wave (22 prescriptions per 100 women) and then gradually decreased, although there was a slight increase by the

sixth wave (10.1); also, a similar trend was observed for other analgesics, 95% represented by acetaminophen (first wave 31 prescriptions per 100 women vs. 27.9 prescriptions per 100 women). Regarding the therapeutic group of NSAIDs, the most prescribed were Ibuprofen (66.08%) and Dexketoprofen (25.52%), reaching its maximum prescription peak in the fourth wave and its minimum in the fifth wave (76.74 prescriptions per 100 women vs. 26.74). However, regarding this last group, it should be noted that there were some peaks with occasional prescriptions, although non-prescription periods were predominant. Finally, the use of hydroxychloroquine was more frequent by the first and second waves, and then there was a decreasing trend as the waves advanced. Other specific drug treatments, such as tocilizumab or antivirals (only one prescription of remdesivir), were practically non-existent.

3. Discussion

The current study evaluated the distribution of COVID-19 during the pandemic among pregnant women, as well as treatment patterns and the principal medications prescribed to treat or palliate COVID-19 in this population. A total of 8413 pregnant women with COVID-19 were identified and 24,975 pregnant women free of COVID-19 were selected (1:3). According to the WHO, there have been five main variants of concern for SARS-CoV-2, starting with the first variants Alpha, Beta, Gamma, Delta and, finally, Omicron [23]. In our study, the distribution of COVID-19 cases during the pandemic has been gradually increasing from the first wave, with the lowest number of cases (348), to the fifth wave (Omicron), with the highest number of cases (1888), which expanded rapidly, followed by the second wave (1667). However, the distribution according to gestational age has been heterogenous, being concentrated within the last weeks of gestational age for the first and second wave, according to labor and delivery guidance for COVID-19 [24], and more homogeneously throughout the pregnancy for the remaining waves, where diagnostic and screening tests became available for health centers and self-diagnosis.

In terms of drug utilization, we observed that a total of 72% of pregnant women with COVID-19 received a prescription, and 66.6% among women without COVID-19. Although there have been several factors that might affect the rates of drug prescriptions during the pandemic, such as public health policies, limited or inadequate healthcare prenatal visits, change in birth plan, limited care, quarantine and mobility restrictions [25–28], our results are in line with prior studies conducted before the COVID-19 outbreak, where they found a wide range in prevalence of receiving at least one prescription, from 27 to 93% [14]. The most relevant therapeutic groups prescribed in our study were analgesics (especially acetaminophen), antibiotics and thyroid hormones, in line with prior studies [29–33]. We found an inverse trend in drug prescriptions for psychotropic drugs; women with COVID-19 received more prescriptions for anxiolytics (benzodiazepines) and women without COVID-19 for antidepressants (selective serotonin reuptake inhibitors), leading to the possible risk of neonatal abstinence syndrome after delivery, which could have further complicated the scenario in the pandemic [34]. Several studies have reported elevated rates of adverse mental health problems during the COVID-19 outbreak, including anxiety, depression and post-traumatic stress symptoms, among others, [35–38] which might explain our findings. An international study conducted a cross-sectional survey of pregnant and postpartum women to report the impact of perinatal mental health during the pandemic [39]. The most reported worries included the pregnancy itself, the baby contracting COVID-19 and lack of support during labor. In addition, worries about children and missing medical appointments were associated with significantly higher odds of post-traumatic stress, anxiety/depression and loneliness. Recommendations that might improve mental health in pregnancy included providing accurate information, physical activity, social support, medical services and early diagnosis [40].

In terms of prescription rates of medication to treat or palliate COVID-19 in pregnant women with such diagnoses, in our study, antithrombotic medications of the heparin group were the most prescribed group, followed, in descending order, by other analgesics,

antibiotics, NSAIDs, corticosteroids, HCQ, antivirals and tocilizumab. For example, the International Registry of Exposure to Coronavirus in Pregnancy [41] (IRCEP) reported as the most prescribed medications other analgesics, mainly acetaminophen, and antibiotics, predominantly azithromycin, and the COVID-19 International Pregnancy Drug Use Study, COVI-PREG [42], reported antibiotics as the most prescribed, mostly azithromycin, followed by corticosteroids, mostly represented by dexamethasone. Acetaminophen and dexamethasone also coincided as the most prescribed analgesic and systemic corticosteroid in our study; however, the most prescribed antibiotics were amoxicillin, fosfomicin, ceftriaxone and, in fourth place, azithromycin. The difference might be explained by different factors such as regional patterns of use, for example, the use of interferon in Russia due to patent or treatment availability and remdesivir in the US as the country of medical approval [41]. For antithrombotic medications, we observed a gradual increase compatible with the recommendations of the Spanish Society of Thrombosis and Hemostasis (SETH) on thromboprophylaxis in pregnant women launched in May 2020 [22]. There were very low prescription rates of hydroxychloroquine and antivirals and occasional prescriptions of tocilizumab. These prescriptions were accumulated within the first waves, and then there was a trend towards null rates coinciding with the publication of the results of the SOLIDARITY [18] clinical trial (October/2020), where the lack of efficacy of these drugs was reported. In contrast, corticosteroids (dexamethasone) started to be prescribed from the third trimester of the second wave, after the results of the RECOVERY [19] clinical trial were released.

The strengths of this study include the use of a large number of pregnancies, which is the result of applying a valid algorithm in a primary care database as described in the Section 4.3. Some limitations of the current study should be addressed. Although we used data from BIFAP, which is representative of the Spanish population with respect to age, sex and geographical region [43], only five regions provided data to perform COVID-19 studies. The data provided did not include the disease severity categorization; thus, sensitivity analyses according to each stage could not be performed. In addition, although we obtained data from primary care and also admissions to hospitals, due to low numbers of hospitalizations, intensive care unit (ICU) admissions and deceased, no stratified analyses according to these conditions were conducted in order to respond at a higher granularity. We could have missed some pregnancies and COVID-19 diagnoses due to several scenarios, including pregnancies that were followed by private clinics or with monitoring outside the primary care surgery and the under-recording of data in the electronic medical system due to an overload in the Spanish National Health System during years 2020 and 2022. No indication was recorded linked to each prescription, thus some of the medications reported within the week before or during the week of the COVID-19 diagnosis might have been prescribed for other purposes. In any case, this should be minimal, as we would not be able to observe any trend. An additional potential limitation to further explain results would be the lack of a previous period of SARS-CoV-2 for comparison.

BIFAP includes information based on prescription or dispensing, although this might not reflect actual drug intake, and therefore there is room for underestimation of the exposure, especially to over-the-counter medications. Finally, due to the study design being merely descriptive, we were not able to estimate the safety and effectiveness of specific drug treatments received to treat COVID-19 in this vulnerable population. Further studies are warranted in order to answer this question.

4. Material and Methods

4.1. Data Source

We conducted a retrospective cohort using data from BIFAP (Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en el Ámbito Público—Pharmacoepidemiological Research Database for Public Health System) which is owned by the Spanish Agency for Medicines and Medical Devices (AEMPS) and has the collaboration of the Autonomous Regions and the support of the main scientific societies involved. BIFAP is an anonymized

electronic medical record database with a longitudinal, population-based focus for primary care practitioners (PCPs) and pediatricians. Currently, it includes information from demographic factors, consultation visits, referrals, hospital discharge diagnoses (and hospital/ICU admissions, but not for all regions systematically), laboratory test results, diagnostic procedures, diagnoses and prescriptions. At the time of the study, the database included information from nine participating Autonomous Regions (out of seventeen) in Spain. The distributions of age and sex are comparable with the Spanish population [44–46]. In terms of drug utilization, prescriptions issued by the PCPs are automatically recorded; prescriptions from specialists, as well as those used during hospitalizations, may not be fully captured. In addition, from 2011 onwards, e-prescription has progressively been implemented in primary care centers; therefore, dispensation is also available. Prescriptions are entered using the ATC classification. The quality of the data is ensured by maintaining high levels of scientific and technical quality of the projects carried out with the database. The BIFAP Scientific Committee is responsible for ensuring the quality of the information contained in the database. The information is then harmonized into the BIFAP data model; details on the BIFAP database have been described in detail previously [47].

4.2. Source Population

The source population included all women of childbearing age (15–49 years) with at least one year of registration with their PCPs, between January 2020 and December 2022, from five regions with SARS-CoV-2 data available upon the date of conducting the study. To be included in the study, women were required to be registered with their primary care physician at least one year before entering the study, to ensure previous information.

4.3. Identification of the Study Cohorts

We applied a valid algorithm [29] to identify all pregnancies occurring during the study period. This algorithm includes a first step which identifies indicators of pregnancy, such as: (i) indicators of conception, (ii) indicators of end of pregnancy and (iii) other codes compatible with a pregnancy, such as pregnancy tests, prenatal visits, pregnancy complications, etc. After the assignment of the validated gestational age, women identified as pregnant were classified according to pregnancy outcome into (i) term pregnancy, (ii) miscarriage, (iii) stillbirth or (iv) unspecified pregnancy, in which information did not allow to differentiate between the previous categories. Women whose gestational age could not be calculated (pregnancy with non-specific gestational age) were excluded. Once obtaining the cohort of pregnancies, we searched all pregnancies with a recorded diagnosis of COVID-19 during their gestational age, that is, from the last menstrual period up to the end of pregnancy (regardless of the outcome of pregnancy). A patient was classified as a confirmed case if they met one of the following criteria: a confirmed case of SARS-CoV-2 infection from the active surveillance system implemented during the COVID-19 pandemic and from hospital data or from an ICU [44]. For each pregnant woman with a confirmed diagnosis of COVID-19 ($N = 8413$), we matched 3 pregnant women without COVID-19 with the same age at the date of SARS-CoV-2 diagnosis ($+/-2$ years), same gestational age ($+/-2$ weeks) and length of pregnancy and outcome ($N = 24,975$).

4.4. Drug Exposure

In order to give an answer to our study aims, we followed two different strategies to collect the drug utilization information. The prescriptions were based either on recordings in the database or pharmacy dispensing, when available. We looked at all drug prescriptions issued in their medical records, including primary and hospital care, using two different time frames: (i) all prescriptions received throughout pregnancy, that is, from the LMP date up to the end of pregnancy date and (ii) restricting to women with COVID-19, we searched for all drug prescriptions issued within the week prior to the SARS-CoV-2 diagnosis and within the week following the diagnosis. This time was used to ensure inclusion of all prescriptions issued when symptoms were triggered before the diagnosis of SARS-CoV-2

and, therefore, to avoid an underestimation of use. Medication use was considered if at least one prescription was recorded within each time frame given.

4.5. Statistical Analysis

First, we conducted a descriptive analysis of the number of pregnant women with a diagnosis of COVID-19 according to each SARS-CoV-2 wave. To establish each wave, we followed the classification used by the National Epidemiological Surveillance Network (RENAVE) through the SiViES (System for Surveillance in Spain) platform, managed by the National Epidemiology Center [48] (CNE). Therefore, the first wave was established from 02/2020 to 22/05/2020, the second from 06/07/2020 to 18/11/2020, the third from the beginning of December/2020 to 16/02/2021, the fourth from 02/04/2021 to 17/05/2021, the fifth from 01/07/2021 to 29/09/2021 and the sixth from 13/11/2021 to 28/03/2022. Second, we described the pharmacologic treatments prescribed during the pandemic among pregnant women with and without (w/o) COVID-19, stratified by trimester, considering the first trimester up to week 13, the second trimester from 14 to 28 and the third trimester from week 28 onwards. We reported the medication use as the average of prescriptions per 1000 pregnant women, using as the numerator the number of prescriptions divided by the total number of included pregnancies as the denominator. Lastly, we reported the drug utilization patterns restricted to pregnant women with SARS-CoV-2 infection. We assessed the overall drug use within the week prior to and after the diagnosis, stratified by each pandemic wave as well as COVID-19-specific medications, defined as pharmacological agents to potentially have effects against COVID-19 or supportive care, such as tocilizumab, hydroxychloroquine, antithrombotic medications of the heparin group, antivirals, antibiotics, NSAIDs, analgesics and corticosteroids. We also reported the medication use as the average of prescriptions per 100 pregnant women. We examined patterns of medication use by gestational age (in weeks) and the COVID-19 wave. Due to low numbers of hospitalizations (503/8413; 6%), ICU (4/8413), and deceased (2/8413), no stratified analyses according to these conditions were conducted.

5. Conclusions

In summary, the distribution of COVID-19 among pregnant women followed a gradual increase, reaching its peak in the fifth and second wave, in line with the propagation of each SARS-CoV-2 variant. Pregnant women, regardless of SARS-CoV-2 infection, appear to have received similar prescription rates compared to the studies of pre-pandemic period drug utilization consulted.

The most common drugs used in pregnant women with and without COVID-19, during the pandemic, have been thyroid hormones (levothyroxine), analgesics (acetaminophen mostly), antithrombotics of the heparin group (enoxaparin mainly), antibiotics (amoxicillin and fosfomicin the most commonly used) and corticosteroids (dexamethasone for systemic use is the most commonly used), as well as iron supplements. Among pregnancies with COVID-19, there was a small rate of prescribing specific medications, in line with scientific evidence and clinical recommendations.

According to the European Medicines Agency (EMA), it is good practice to always try to collect information on medicine exposure during pregnancy [49]. Studies on the use of drugs in pregnancy are important to understand the safety and risk of using specific medicines during pregnancy. The EMA has issued guidelines [49] on the exposure to medicinal products during pregnancy, which include recommendations for monitoring exposure during the entire period and providing data on exposure to medicinal products. This research on the use of drugs during pregnancy in the pandemic—under exceptional conditions against an unknown pathogen—will contribute to knowing the specific drugs that have been used for pregnant women with COVID-19, providing information to both healthcare professionals and pregnant women, to assess the potential risk–benefit balance and to make the best decision on pharmacological treatment.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ph17020207/s1>, Figure S1: Distribution of pregnant women with COVID-19 by gestational week stratified by pandemic waves; Figure S2: Average number of prescriptions per 100 pregnant women with COVID-19 by gestational age, stratified by pandemic waves.

Author Contributions: M.M.-P.: Methodology; Analysis; Writing—Original draft. C.H.-Á.: Conceptualization; Methodology; Writing—Review and editing. A.L.: Methodology; Analysis; Writing—Review and editing. L.C.-S.: Conceptualization; Methodology; Funding; Project Administration; Supervision, Writing—Original draft. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study has been funded by Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) through the project “PI21/00907” and co-funded by the European Union.

Institutional Review Board Statement: The study protocol was approved by the BIFAP Scientific Committee (Ref 15_2020; 28 October 2020) and the Ethical Committee on Clinical Research of the Hospital Clínico San Carlos of Madrid (Ref 20/749-E_COVID; 21 December 2020).

Informed Consent Statement: BIFAP complies with the Spanish Data Protection Law (<https://www.boe.es/eli/es/lo/2018/12/05/3/con> and BIFAP’s Data Governance http://bifap.aemps.es/docs/Gobernanza_acceso_datos_BIFAP_v2_2021.pdf accessed on 20 December 2023); under this condition, for secondary use of anonymized data, informed consent was not required. Under Spanish regulation, the ethics committee was mandatory.

Data Availability Statement: Individual data from the BIFAP-database cannot be made publicly available. For the dataset, the BIFAP-database can be contacted at the following email-address: bifap@aemps.es.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

- Di Mascio, D.; Khalil, A.; Saccone, G.; Rizzo, G.; Buca, D.; Liberati, M.; Vecchiet, J.; Nappi, L.; Scambia, G.; Berghella, V.; et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM* **2020**, *2*, 100107. [[CrossRef](#)]
- Wei, S.Q.; Bilodeau-Bertrand, M.; Liu, S.; Auger, N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Can. Med. Assoc. J.* **2021**, *193*, E540–E548. [[CrossRef](#)]
- Di Toro, F.; Gjoka, M.; Di Lorenzo, G.; De Santo, D.; De Seta, F.; Maso, G.; Riso, F.M.; Romano, F.; Wiesenfeld, U.; Levi-D’Ancona, R.; et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* **2021**, *27*, 36–46. [[CrossRef](#)]
- Fu, L.; Wang, B.; Yuan, T.; Chen, X.; Ao, Y.; Fitzpatrick, T.; Li, P.; Zhou, Y.; Lin, Y.-F.; Duan, Q.; et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* **2020**, *80*, 656–665. [[CrossRef](#)]
- Vouga, M.; Favre, G.; Martinez-Perez, O.; Pomar, L.; Acebal, L.F.; Abascal-Saiz, A.; Hernandez, M.R.V.; Hcini, N.; Lambert, V.; Carles, G.; et al. Maternal outcomes and risk factors for COVID-19 severity among pregnant women. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 1–11. [[CrossRef](#)]
- De Guzman, G.S.; Banal-Silao, M.J.B. Antenatal care utilization during the COVID-19 pandemic: An online cross-sectional survey among Filipino women. *BMC Pregnancy Childbirth* **2022**, *22*, 1–12. [[CrossRef](#)]
- Kotlar, B.; Gerson, E.M.; Petrillo, S.; Langer, A.; Tiemeier, H. The impact of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal health: A scoping review. *Reprod. Health* **2021**, *18*, 10, Correction in *Reprod. Health* **2023**, *20*, 52. <https://doi.org/10.1186/s12978-023-01575-2>. [[CrossRef](#)]
- Horiguchi, H.; Nakazawa, M. The Factors Associated with the Delayed First Antenatal Care in the Philippines. *Univers. J. Public Health* **2018**, *6*, 49–55. [[CrossRef](#)]
- Singh, S.; Sedgh, G.; Hussain, R. Unintended Pregnancy: Worldwide Levels, Trends, and Outcomes. *Stud. Fam. Plan.* **2010**, *41*, 241–250. [[CrossRef](#)]
- Bjørn, A.-M.B.; Norgaard, M.; Hundborg, H.H.; Nohr, E.A.; Ehrenstein, V. Use of prescribed drugs among primiparous women: An 11-year population-based study in Denmark. *Clin. Epidemiol.* **2011**, *3*, 149–156. [[CrossRef](#)]
- Smolina, K.; Hanley, G.E.; Mintzes, B.; Oberlander, T.F.; Morgan, S. Trends and Determinants of Prescription Drug Use during Pregnancy and Postpartum in British Columbia, 2002–2011: A Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0128312. [[CrossRef](#)]
- Dillon, P.; O’Brien, K.K.; McDonnell, R.; Donnelly-Swift, E.; Galvin, R.; Roche, A.; Cronin, K.; Walsh, D.R.; Schelten, R.; Smith, S.; et al. Prevalence of prescribing in pregnancy using the Irish primary care research network: A pilot study. *BMC Pregnancy Childbirth* **2015**, *15*, 67. [[CrossRef](#)]

13. Mitchell, A.A.; Gilboa, S.M.; Werler, M.M.; Kelley, K.E.; Louik, C.; Hernández-Díaz, S.; National Birth Defects Prevention Study. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976–2008. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2011**, *205*, 51.E1–51.E8. [CrossRef]
14. Daw, J.R.; Hanley, G.E.; Greyson, D.L.; Morgan, S.G. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: A systematic review. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2011**, *20*, 895–902. [CrossRef]
15. Palmsten, K.S.; Hernández-Díaz, S.M.; Chambers, C.D.; Mogun, H.; Lai, S.; Gilmer, T.P.; Huybrechts, K.F. The Most Commonly Dispensed Prescription Medications Among Pregnant Women Enrolled in the U.S. Medicaid Program. *Obstet. Gynecol.* **2015**, *126*, 465–473. [CrossRef]
16. Martin, J.A.; Hamilton, B.E.; Ventura, S.J.; Osterman, M.J.K.; Wilson, E.C.; Mathews, T.J. Births: Final data for 2010. *Natl. Vital Stat. Rep.* **2012**, *61*, 1–72.
17. Hamilton, B.E.; Martin, J.A.; Osterman, M.J.K. Vital Statistics Rapid Release Births: Provisional Data for 2020. 2020. Available online: <https://www.cdc.gov/nchs/products/index.htm> (accessed on 24 June 2023).
18. WHO Solidarity Trial Consortium; Pan, H.; Peto, R.; Abdool Karim, Q.; Alejandria, M.; Henao-Restrepo, A.M.; Hernández García, C.; Kieny, M.-P.; Malekzadeh, R.; Murthy, S.; et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—Interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv*, 2020. [CrossRef]
19. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *New Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 693–704. [CrossRef]
20. Unidad de la Mujer. Heparina en el Embarazo por Infección por COVID-19. Available online: <https://www.unidaddelamujer.es/heparina-en-el-embarazo-por-infeccion-por-covid-19/> (accessed on 22 January 2023).
21. Preevid. Mujer Embarazada con Diagnóstico de COVID-19, ¿Se Podría Obviar el Uso de Heparina para la Tromboprofilaxis, si se Confirma que la Cepa es Omicron? [Pregnant Woman Diagnosed with COVID-19, Could the Use of Heparin for Thromboprophylaxis be Avoided, if the Strain is Confirmed to be Omicron?]. Available online: <https://www.murciasalud.es/preevid/24541> (accessed on 22 January 2023).
22. Antithrombotic Therapy | COVID-19 Treatment Guidelines. Available online: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/> (accessed on 22 January 2023).
23. Tracking SARS-CoV-2 Variants. Available online: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> (accessed on 25 June 2023).
24. Boelig, R.C.; Manuck, T.; Oliver, E.A.; Di Mascio, D.; Saccone, G.; Bellussi, F.; Berghella, V. Labor and delivery guidance for COVID-19. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM* **2020**, *2*, 100110. [CrossRef]
25. Kahankova, R.; Barnova, K.; Jaros, R.; Pavlicek, J.; Snašel, V.; Martinek, R. Pregnancy in the time of COVID-19: Towards Fetal monitoring 4.0. *BMC Pregnancy Childbirth* **2023**, *23*, 1–17. [CrossRef]
26. Lebel, C.; MacKinnon, A.; Bagshawe, M.; Tomfohr-Madsen, L.; Giesbrecht, G. Elevated depression and anxiety symptoms among pregnant individuals during the COVID-19 pandemic. *J. Affect. Disord.* **2020**, *277*, 5–13, Correction in *J. Affect. Disord.* **2021**, *279*, 377–379. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.10.012>. [CrossRef]
27. Moyer, C.A.; Compton, S.D.; Kaselitz, E.; Muzik, M. Pregnancy-related anxiety during COVID-19: A nationwide survey of 2740 pregnant women. *Arch. Women's Ment. Health* **2020**, *23*, 757–765. [CrossRef]
28. Salehi, L.; Rahimzadeh, M.; Molaei, E.; Zaheri, H.; Esmaelzadeh-Saeieh, S. The relationship among fear and anxiety of COVID-19, pregnancy experience, and mental health disorder in pregnant women: A structural equation model. *Brain Behav.* **2020**, *10*, e01835. [CrossRef]
29. Ortiz, S.S.; García, A.L.; Astasio, P.; Huerta, C.; Soriano, L.C. An algorithm to identify pregnancies in BIFAP Primary Care database in Spain: Results from a cohort of 155,419 pregnancies. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2020**, *29*, 57–68. [CrossRef]
30. Hardy, J.R.; Leaderer, B.P.; Holford, T.R.; Hall, G.C.; Bracken, M.B. Safety of medications prescribed before and during early pregnancy in a cohort of 81,975 mothers from the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2006**, *15*, 555–564. [CrossRef]
31. Cea-Soriano, L.; Rodríguez, L.A.G.; Cantero, O.F.; Hernández-Díaz, S. Challenges of using primary care electronic medical records in the UK to study medications in pregnancy. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2013**, *22*, 977–985. [CrossRef]
32. Charlton, R.A.; Bettoli, V.; Bos, H.J.; Engeland, A.; Garne, E.; Gini, R.; Hansen, A.V.; de Jong-van den berg, L.T.W.; Jordan, S.; Klungsoyr, K.; et al. The limitations of some European healthcare databases for monitoring the effectiveness of pregnancy prevention programmes as risk minimisation measures. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2018**, *74*, 513–520. [CrossRef]
33. Ventura, M.; Maraschini, A.; D'aloja, P.; Kirchmayer, U.; Lega, I.; Davoli, M.; Donati, S. Drug prescribing during pregnancy in a central region of Italy, 2008–2012. *BMC Public Health* **2018**, *18*, 623. [CrossRef]
34. Convertino, I.; Sansone, A.C.; Marino, A.; Galiulo, M.T.; Mantarro, S.; Antonioli, L.; Fornai, M.; Blandizzi, C.; Tuccori, M. Neonatal Adaptation Issues After Maternal Exposure to Prescription Drugs: Withdrawal Syndromes and Residual Pharmacological Effects. *Drug Saf.* **2016**, *39*, 903–924. [CrossRef]
35. Berthelot, N.; Lemieux, R.; Garon-Bissonnette, J.; Drouin-Maziade, C.; Martel, É.; Maziade, M. Uptrend in distress and psychiatric symptomatology in pregnant women during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **2020**, *99*, 848–855. [CrossRef]
36. Davenport, M.H.; Meyer, S.; Meah, V.L.; Strynadka, M.C.; Khurana, R. Moms Are Not OK: COVID-19 and Maternal Mental Health. *Front. Glob. Women's Health* **2020**, *1*, 1. [CrossRef]

37. Liu, X.; Chen, M.; Wang, Y.; Sun, L.; Zhang, J.; Shi, Y.; Wang, J.; Zhang, H.; Sun, G.; Baker, P.N.; et al. Prenatal anxiety and obstetric decisions among pregnant women in Wuhan and Chongqing during the COVID-19 outbreak: A cross-sectional study. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **2020**, *127*, 1229–1240. [CrossRef]
38. Durankuş, F.; Aksu, E. Effects of the COVID-19 pandemic on anxiety and depressive symptoms in pregnant women: A preliminary study. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med.* **2020**, *35*, 205–211. [CrossRef]
39. Basu, A.; Kim, H.H.; Basaldua, R.; Choi, K.W.; Charron, L.; Kelsall, N.; Hernandez-Diaz, S.; Wyszynski, D.F.; Koenen, K.C. A cross-national study of factors associated with women's perinatal mental health and wellbeing during the COVID-19 pandemic. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0249780. [CrossRef]
40. Arzamani, N.; Soraya, S.; Hadi, F.; Nooraen, S.; Saeidi, M. The COVID-19 pandemic and mental health in pregnant women: A review article. *Front. Psychiatry* **2022**, *13*, 949239. [CrossRef]
41. Westhoff, W.J.; Smith, L.H.; Wyszynski, D.F.; Hernandez-Diaz, S. COVID-19 pharmacotherapy utilization patterns during pregnancy: International Registry of Coronavirus Exposure in Pregnancy. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2022**, *31*, 804. [CrossRef]
42. Favre, G.; Gerbier, E.; Maisonneuve, E.; Pomar, L.; Winterfeld, U.; Lepigeon, K.; Bloemenkamp, K.W.M.; de Bruin, O.; Hurley, E.; Nordeng, H.; et al. COVID-19-related medicine utilization study in pregnancy: The COVI-PREG cohort. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2023**, *89*, 1560–1574. [CrossRef]
43. Servicios Bifap. Available online: <https://herramientas2bifap.aemps.es/ServiciosBifap/> (accessed on 23 April 2022).
44. Mota, M.; Huerta-Álvarez, C.; Llorente, A.; Cea-Soriano, L. The Risk of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women: An Observational Cohort Study Using the BIFAP Database. *Healthcare* **2022**, *10*, 2429. [CrossRef]
45. Maciá-Martínez, M.; Gil, M.; Huerta, C.; Martín-Merino, E.; Álvarez, A.; Bryant, V.; Montero, D. Bifap the BIFAP Team Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP): A data resource for pharmacoepidemiology in Spain. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2020**, *29*, 1236–1245. [CrossRef]
46. Gobernanza del Acceso a los Datos de BIFAP. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Available online: <http://bifap.aemps.es/gobernanza.php> (accessed on 20 December 2023).
47. Gil, M.; Rodríguez-Miguel, A.; Montoya-Catalá, H.; González-González, R.; Álvarez-Gutiérrez, A.; Rodríguez-Martín, S.; García-Rodríguez, L.A.; de Abajo, F.J. Validation study of colorectal cancer diagnosis in the Spanish primary care database, BIFAP. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2019**, *28*, 209–216. [CrossRef]
48. Informe_Previos_COVID-19_2022. Available online: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Informe_Previos_COVID-19_2022.aspx (accessed on 24 June 2023).
49. Data Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Exposure to Medicinal Products during Pregnancy: Need for Post-Authorisation; EMEA/CHMP/313666/2005. London. 14 November 2005. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-exposure-medicinal-products-during-pregnancy-need-post-authorisation-data_en.pdf (accessed on 20 December 2023).

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.