

Capítulo 23

COVID y embarazo: efectos en la madre y el feto

Sandra María Velez Cuervo
Especialista en Ginecología y Obstetricia
Fellow medicina materno fetal
Docente Universidad de Antioquia

Introducción

Desde diciembre del 2019 una serie de casos de pacientes con neumonía severa de etiología viral comenzaron a emerger en la ciudad de Wuhan, China. Los estudios moleculares obtenidos de las muestras de los pacientes infectados determinaron la aparición de un nuevo virus perteneciente al grupo de los coronavirus, al cual denominaron SARS-CoV-2 por sus siglas en inglés *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (1)(2)(3). Debido al alcance y afectación mundial la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la infección como una pandemia y en cuestión de meses este virus alcanzó todas las regiones del mundo, lo que sumado a la ausencia de terapia específica contra el virus ha afectado la vida de las personas en una forma inimaginable.

Datos de pandemias anteriores sugieren que las mujeres embarazadas pueden tener un mayor riesgo de contraer infecciones asociadas a mayor morbilidad y mortalidad materna y perinatal, por lo que surge la necesidad de conocer el comportamiento de la infección y el efecto en el binomio materno-fetal. El objetivo de este artículo es revisar la información disponible a la fecha con el fin de describir el curso y las características de la infección por coronavirus en esta población.

Método

Para la elaboración de esta revisión bibliográfica se utilizaron artículos obtenidos de bases de datos como PubMed, Clinical Key, Science Direct y Google scholar. La búsqueda se enfocó en artículos publicados recientemente utilizando palabras clave como "coronavirus", "embarazo", "COVID-19" (y sus traducciones al inglés). Como criterios de inclusión se definió: literatura científica incluyendo revisiones sistemáticas, revisiones narrativas, estudios observacionales (descriptivos o analíticos), estudios experimentales sobre coronavirus en mujeres embarazadas, artículos que hayan sido publicados (o aprobados para publicación) del 01 diciembre 2019 al 30 de noviembre de 2020, fueron descartados aquellos artículos que, cumpliendo los criterios de inclusión, no estuviesen disponibles en línea.

Coronavirus y SARS-CoV-2

El virus SARS-CoV-2 pertenece a la familia de coronavirus, es un virus de ARN (ácido ribonucleico) monocatenario positivo (4)(5)(6), con una envoltura lipídica en forma de corona y con

la capacidad de transmitirse de persona a persona a través del aire y el contacto directo. Este nuevo virus se denominó SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus) (7) debido a que presenta una similitud filogenética importante con el SARS-CoV y MERS-CoV: 85% y 50% de similitud de nucleótidos, respectivamente (8). Ambos responsables de más de 10.000 casos en las últimas dos décadas con una mortalidad aproximada de un 10% para el SARS y un 37% para el MERS (4),(6)

La infección por SARS-CoV-2 es altamente contagiosa y al igual que los virus SARS-CoV y MERS-CoV se transmite a través de las gotas de saliva liberadas al toser o estornudar por la persona infectada o por contacto directo con la misma dentro de un diámetro de hasta seis pies de distancia. También se ha estudiado la transmisión por fómites, orina y fecal-oral debido a la presencia del virus SARS-CoV en muestras de orina y heces (9)(10)(11)(12).

La población gestante tiende a presentar una evolución más severa comparada con la población general no embarazada. Un estudio realizado durante la epidemia por SARS-CoV reportó que el 50% de las mujeres embarazadas infectadas requirieron unidades de cuidados intensivos y un 33% ventilación mecánica, presentando una tasa de mortalidad del 25% (comparada con el 10% de la población general). Estos casos presentaron además complicaciones asociadas al embarazo como aborto espontáneo, restricción del crecimiento intrauterino y parto prematuro. De ahí se deriva la importancia de estudiar y conocer la evolución de la enfermedad y cómo ésta podría afectar tanto a la mujer embarazada como al producto de gestación (13)(1).

Susceptibilidad en el embarazo

El embarazo se considera un estado inmunológico único (14). Durante este periodo el sistema inmune materno enfrenta múltiples retos, entre ellos establecer y mantener una tolerancia alógena con el feto y al mismo tiempo preservar su habilidad para protegerse contra distintos agentes microbianos (1). El estado inmunológico de la madre sufre cambios adaptativos a través del embarazo, de un estado pro-inflamatorio al inicio del embarazo para beneficiar la implantación y la placentación, a un estado antiinflamatorio para beneficiar el crecimiento fetal durante el II trimestre, y por último un estado pro-inflamatorio, en el momento en que se prepara para el trabajo de parto. (1)(2)

No es posible ignorar el riesgo potencial de esta enfermedad para la paciente embarazada y para el feto, sobre todo a la luz de algunas publicaciones recientes que describen que la infección por COVID-19 se caracteriza por generar un aumento importante de citoquinas a nivel sistémico (principalmente IL-2, IL-7, IL-10, factor de necrosis tumoral alfa, factor estimulante de colonias granulocíticas), por lo que las mujeres embarazadas que se encuentran bajo un estado pro-inflamatorio podrían inducir a una reacción aún más exagerada ante dicha infección, especialmente durante el I y III trimestre del embarazo (2)(15).

Las alteraciones del sistema inmune, el edema de la vía aérea producido por el incremento de estrógenos y progesterona, el aumento del consumo de oxígeno y la restricción de la expansión pulmonar secundaria a la elevación del diafragma predisponen a infecciones respiratorias con una evolución tórpida, además cursan con poca tolerancia a la hipoxia que puede llevar al desarrollo de neumonías severas (1)(2)(16).

Los cambios vasculares en embarazos de alto riesgo pueden afectar la patogenia o exacerbar la clínica del COVID-19. Específicamente, el SARS-CoV-2 ingresa a la célula a través del receptor de la enzima de angiotensina 2 (ACE2) (17), que se regula al alza en el embarazo normal. La regulación al alza de ACE2 media la conversión de angiotensina II (vasoconstrictor) en angiotensina- (1-7) (vasodilatador) y contribuye a presiones sanguíneas relativamente bajas; como resultado de una mayor expresión de ACE2, las mujeres embarazadas pueden tener riesgo elevado de complicaciones de la infección por SARS-CoV-2. Al unirse a ACE2, el SARS-CoV-2 provoca su regulación a la baja, lo que reduce los niveles de angiotensina- (1-7), que pueden imitar/empeorar la vasoconstricción, inflamación y efectos procoagulopáticos que ocurren en la preeclampsia (18). En efecto, la preeclampsia puede ser más común en mujeres embarazadas con COVID-19. (19)

Un informe de vigilancia de los Estados Unidos, describe además que las mujeres embarazadas hispanas y negras parecen tener tasas más altas de hospitalización asociada a COVID-19 en comparación con las mujeres embarazadas de otras razas, lo que puede estar relacionado con diferencias en los determinantes sociales de la salud (ocupación, tipo de vivienda) e incluso factores biológicos y nutricionales. (20)(21)(5)(22)

Covid-19 durante el embarazo

Signos y síntomas: todas las embarazadas deben ser monitoreadas para detectar el desarrollo de síntomas y signos de COVID-19 (que son similares a los de las personas no embarazadas, particularmente si han tenido contacto cercano con un caso confirmado o sospechoso).

El tiempo entre el inicio de los síntomas es similar al de pacientes no embarazadas. En un informe de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) que incluyó a más de 23,000 embarazadas y más de 386.000 mujeres no embarazadas en edad reproductiva con infección sintomática del SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio, la frecuencia de los síntomas más comunes en cada grupo se presenta en la **tabla 1**. (5)(23)(24)

Otros síntomas que ocurrieron en > 10 % de cada grupo incluyeron náuseas o vómitos, fatiga, diarrea y rinorrea.

Algunas de las manifestaciones clínicas de COVID-19 se superponen con los síntomas del embarazo normal (p. Ej., Fatiga, dificultad para respirar, congestión nasal, náuseas / vómitos), que deben tenerse en cuenta durante la evaluación de mujeres afebriles. Algunas se superponen con las causadas por trastornos relacionados con el embarazo como la preeclampsia grave). (25)

La gran mayoría de las embarazadas son asintomáticas, pero la proporción de casos asintomáticos no está bien definida. En una revisión sistemática que incluyó a más de 11,000 mujeres embarazadas y recién embarazadas con COVID-19 sospechoso o confirmado, entre las mujeres sometidas a pruebas de detección de COVID-19 durante el embarazo, el 7% dio positivo y las tres cuartas partes de estas mujeres eran asintomáticas; El 18 % de las mujeres sintomáticas dieron positivo (26). En otra revisión sistemática, el 95% (IC del 95%: 45-100%) de las infecciones por COVID-19 en embarazadas fueron asintomáticas y el 59% (IC del 95%: 49-68%) permanecieron asintomáticas durante el seguimiento (27).

Laboratorio: las radiografías de tórax pueden ser normales en una enfermedad temprana o leve. Los hallazgos de laboratorio en una revisión sistemática de personas embarazadas y recién embarazadas con COVID-19 sospechoso o confirmado incluyeron (26):

- Linfopenia (35 %)
- Leucocitosis (27 %)
- Nivel elevado de procalcitonina (21 %)
- Química hepática anormal (11 %)
- Trombocitopenia (8 %)

Los hallazgos de laboratorio y de imagen son similares a los de las personas no embarazadas. Sin embargo, la leucocitosis puede ser normal durante el embarazo y algunos de los otros hallazgos de laboratorio se superponen con los causados por trastornos relacionados con el embarazo.

Pruebas moleculares: El standard diagnóstico actual para la detección del SARS-CoV-2 en todos los pacientes con sospecha de infección es la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa en tiempo real (RT-PCR) de secreciones respiratorias (28). Los especímenes pueden ser obtenidos de saliva, hisopados de orofaringe y nasofaringe, esputo, aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar, orina y muestras fecales. En ocasiones puede ser necesario tomar pruebas seriadas para confirmar el diagnóstico, pero si no se logra identificar el ácido nucleico del SARS-CoV-2 en dos muestras de tracto respiratorio separadas por un periodo de 24 horas, se puede descartar COVID-19 (29)(30).

Las pacientes con síntomas respiratorios deben ser separadas de las demás pacientes y además se debe colocar mascarilla. Las pacientes que cumplan criterios de sospecha por COVID-19 deben aislarse por completo y completar estudios. Los casos confirmados deben ser tratados en un cuarto con presión negativa o cuarto de aislamiento (9) (30)(31)

Imágenes de tórax Las imágenes diagnósticas rutinarias tienen dosis mucho menores que 1 Gy, el umbral para daños fetales. Debido a un índice riesgo-beneficio favorable, las radiografías y TACs deben realizarse a pacientes embarazadas con COVID-19 según sea necesario y con consentimiento informado (32). Un estudio demostró que la TAC tiene una mayor sensibilidad mayor a 98% para el diagnóstico temprano de neumonía por COVID-19. (32)(33).

Los hallazgos radiológicos en TAC de pacientes embarazadas con neumonía por COVID-19 son similares a los de pacientes no embarazadas, y entre las principales se encuentran opacidades en vidrio esmerilado con consolidación y reticulación y consolidaciones completas con distribución periférica en ambos pulmones. (7)

Diagnóstico diferencial

Los primeros síntomas de COVID-19 pueden ser similares a los de muchas otras infecciones respiratorias virales y bacterianas (p. Ej., Influenza, adenovirus, neumonía por Haemophilus influenzae, neumonía por Mycoplasma pneumoniae). Si la influenza está circulando en la comunidad, es razonable también realizar la prueba de influenza cuando se realiza la prueba del SARS-CoV-2, ya que esto podría tener implicaciones de manejo. La detección de otro patógeno no descarta necesariamente el SARS-CoV-2 en lugares donde existe una transmisión generalizada. Se ha descrito la coinfección con el SARS-CoV-2 y otros virus respiratorios, incluida la influenza. También se ha informado de coinfección con tuberculosis y debe considerarse en pacientes con inmunidad deteriorada o con mayor riesgo de exposición a Mycobacterium tuberculosis.

Síntoma	Frecuencia en mujeres embarazadas	En mujeres no embarazadas
Tos	50,3 %	51,3 %)
Dolor de cabeza	42,7 %	54,9 %
Dolores musculares	36,7 %	45,2 %
Fiebre	32,0 %	39,3 %
Dolor de garganta	28,4 %	34,6 %
Dificultad para respirar	25,9 %	24,8 %
Nueva pérdida del gusto u olfato	21,5 %	24,8 %

Tabla 1: Síntomas mas comunes de covid en embarazadas y no embarazadas

En las mujeres embarazadas, algunas anomalías de laboratorio relacionadas con COVID-19 (hemólisis, niveles elevados de enzimas hepáticas, trombocitopenia) son las mismas que ocurren en la preeclampsia con características graves y síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas bajas). Tiempo de protrombina prolongado; niveles elevados de dímero D, procalcitonina y proteína C reactiva (PCR); y también se pueden observar niveles bajos de fibrinógeno en COVID-19 (los rangos de referencia para los niveles de dímero D, PCR y fibrinógeno son más altos en las mujeres embarazadas (26) (34)(10)(35)

El dolor de cabeza, la enfermedad cerebrovascular aguda y las convulsiones pueden ser manifestaciones neurológicas de COVID-19, así como hallazgos en la preeclampsia graves. La lesión renal aguda puede ocurrir en COVID-19 y como una complicación de los trastornos obstétricos (p. Ej., Preeclampsia grave, desprendimiento de placenta, choque). (25), (36) (37)

Curso en embarazo

Una embarazada con COVID-19 conlleva un gran dilema para ella, sus familiares y obvio sus médicos tratantes. El embarazo y el parto generalmente no aumentan el riesgo de contraer la infección por SARS-CoV-2, pero la evidencia a la fecha ha demostrado empeorar la evolución clínica del COVID-19 en comparación con las no embarazadas del mismo sexo y edad; En general se ha encontrado que cerca del 90% de las pacientes va a evolucionar en forma leve (5) y ese porcentaje es comparable con la población general entre 15 y 45 años (26).

Las complicaciones de COVID-19 incluyen, pero no se limitan a: trastornos respiratorios: neumonía, insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), trastornos cardíacos (arritmias, lesión cardíaca aguda), complicaciones tromboembólicas, infecciones secundarias, insuficiencia renal aguda, trastornos neurológicos: dolor de cabeza, mareos, mialgia, alteración de la conciencia, trastornos del olfato y el gusto, debilidad, accidentes cerebrovasculares, convulsiones, trastornos cutáneos: erupción morbiliforme; urticaria; lesiones acrales; lesiones vasculares tipo livedo; y erupción vesicular similar a la varicela, trastornos gastrointestinales y hepáticos (38)(39).

En una revisión sistemática que incluyó a más de 11.000 mujeres embarazadas con COVID-19 (26): 49 % tenía neumonía, 30 % recibió oxígeno por cánula, 13 % tenía una enfermedad grave, 4 % ingresaron en una unidad de cuidados intensivos (UCI), 3 % recibió ventilación invasiva, el 0,8 % recibió oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y 0,6 % murió.

Las mujeres embarazadas tenían más probabilidades de necesitar ingreso en la UCI en comparación con las mujeres no embarazadas en edad reproductiva con COVID-19 ([OR:1,62]. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad grave o el ingreso a la UCI incluyeron edad \geq 35 años, obesidad, hipertensión y diabetes preexistente. (26)(40)(41). En un informe de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) que incluyó a más de 23,000 personas embarazadas y más de 386,000 mujeres no embarazadas en edad reproductiva con infección sintomática del SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio. , las pacientes embarazadas tenían un mayor riesgo de [1]: ingresos en la UCI (10,5 frente a 3,9 por 1000 casos; cociente de riesgo ajustado [aRR] 3,0, IC del 95%: 2,6 a 3,4), recibir ventilación invasiva (2,9 frente a 1,1 por 1000 casos; aRR 2,9; IC del 95%: 2,2 a 3,8), recibir ECMO (0,7 frente a 0,3 por 1000 casos; aRR 2,4; IC del 95%: 1,5-4,0) y muerte (1,5 frente a 1,2 por 1000 casos; aRR 1,7; IC del 95%: 1,2-2,4). Algunas limitaciones del estudio incluyeron sesgos de verificación; falta de información sobre el estado del embarazo en más de la mitad de los casos notificados; y la falta de información sobre el motivo de la admisión hospitalaria en muchos casos, lo que limita la capacidad de distinguir entre las admisiones únicamente por trabajo de parto y parto y aquellas por enfermedades relacionadas con COVID-19. (5)(21)

Transmisión vertical y compromiso de la unidad fetoplacentaria

El alcance de la transmisión vertical sigue sin estar claro. Sólo se han publicado unos pocos casos bien documentados de probable transmisión vertical (42)(43). Se han notificado muchos otros casos posibles de infección congénita en el contexto de la infección materna en el tercer trimestre dentro de los 14 días posteriores al parto, lo que sugiere que la infección congénita es poco común (aproximadamente el 2 por ciento de las infecciones maternas (44)(45)(46)

XXIX Actualización en GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA
Facultad de Medicina

En una revisión sistemática de bebés nacidos de 936 madres infectadas con COVID-19, la prueba de ARN viral neonatal fue positiva en 27/936 (2.9 por ciento) muestras nasofaríngeas tomadas inmediatamente después del nacimiento o dentro de las 48 horas posteriores al nacimiento, 1/34 muestras de sangre del cordón umbilical, y 2/26 muestras de placenta; Además, 3/82 serologías neonatales fueron inmunoglobulina M (IgM) positivas para SARS-CoV-2 (45)(10).

En un informe del CDC de embarazadas con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio, el 2.6 por ciento de los 610 bebés con resultados de la prueba de SARS-CoV-2 disponibles tuvieron una prueba positiva, principalmente aquellos nacidos de mujeres con infección en el momento del parto (5) (47). Las tasas de viremia en pacientes con COVID-19 parecen ser bajas (1 por ciento en un estudio (48)(29) y transitorias, lo que sugiere que la siembra placentaria y la transmisión vertical no serían comunes (22) (45). La mayoría de las placentas estudiadas hasta ahora no tenían evidencia de infección, pero el virus se ha identificado en unos pocos casos (49)(42)(48)(50) y una paciente con un frotis vaginal positivo y líquido amniótico se ha informado (42). Se cree que la entrada de las células del SARS-CoV-2 depende del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 y de la serina proteasa TMPRSS2, que se coexpresan mínimamente en la placenta (22)(51). Esto puede explicar la aparición poco frecuente de infección placentaria por SARS-CoV-2 y transmisión fetal. Una barrera para el diagnóstico de la transmisión materno-fetal es que no existen criterios aceptados para evidencia definitiva de infección congénita (47). Los criterios para la transmisión vertical deben distinguir entre la transmisión intrauterina versus intraparto / posnatal del SARS-CoV-2. (52)

La infección congénita en una muerte fetal intrauterina / mortinato se puede diagnosticar mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva del tejido fetal o del lado fetal de la placenta, o mediante microscopía electrónica para detectar partículas virales. La infección congénita sería poco probable si solo las pruebas del lado materno de la placenta son positivas (es decir, no hay otros sitios de prueba o no se detecta el virus en el tejido fetal o en el lado fetal de la placenta). (53)(54)

La infección congénita en un recién nacido se puede diagnosticar si el virus se detecta mediante PCR en sangre

del cordón umbilical o sangre neonatal recolectada dentro de las primeras 12 horas de vida o líquido amniótico recolectado antes de la rotura de membranas. (10)(43)

En comparación, la transmisión intraparto de la infección se diagnostica si la PCR del SARS-CoV-2 de un hisopo nasofaríngeo al nacer (después de limpiar al bebé) y a las 24 a 48 horas de edad son positivas y la transmisión posnatal de la infección se diagnostica si el SARS-CoV-2 de una muestra respiratoria al nacer es negativa, pero la PCR del SARS-CoV-2 de un hisopo nasofaríngeo / rectal es positiva entre las 24 y 48 horas de edad. (55) (56)

Con el objetivo de evaluar la posibilidad de transmisión vertical del COVID-19 entre madre y feto, un hospital del Tongji Medical College de la Universidad de Huazhong en China efectuó un estudio de evaluación histopatológica del tejido placentario y la detección de ácido nucleico viral en el mismo. Los resultados arrojaron que a nivel macroscópico y microscópico no se encontraron cambios patológicos sugestivos de infección placentaria, el único hallazgo que llamó la atención fue el aumento de depósitos de fibrina a nivel del estroma y de los nódulos sincitiales. Durante el tercer trimestre de embarazo los depósitos de fibrina alrededor de las vellosidades son un hallazgo esperado que no traduce relevancia clínica debido a la restante reserva placentaria funcional; sin embargo en estas pacientes además de dichas observaciones se documentó un importante aumento de depósitos de fibrina a nivel del estroma vellosos. Lo anterior sugiere que la infección por COVID-19 podría causar disminución del flujo sanguíneo a nivel placentario y por ende generar hipoxia que llevaría a microinfartos de este tejido (55)(47)(48)(51)

Además del análisis histopatológico se realizaron pruebas moleculares para detectar ácidos nucleicos del virus SARS-CoV2 tanto en tejido placentario como en líquido amniótico, sangre del cordón umbilical y mucosa oral del neonato. Los resultados de estas pruebas en las tres pacientes fueron negativos, por lo que las conclusiones del estudio establecen que no existe evidencia morfológica ni molecular de transmisión vertical en dicho estudio (57)(38)

Conclusiones

- Cambios fisiológicos, metabólicos, inmunológicos y vasculares durante el embarazo pueden afectar los riesgos de enfermedades respiratorias agudas graves y empeorar el curso clínico del COVID-19.
- Los estudios realizados hasta la fecha han informado mayores riesgos de complicaciones del embarazo, incluyendo parto prematuro y preeclampsia.

- Las recomendaciones actuales se basan en un número limitado de estudios. Los estudios futuros a gran escala, probablemente multicéntricos, serán fundamentales en mejorar nuestra comprensión de la fisiopatología y características clínicas del COVID-19 y el embarazo, que pueden optimizar las estrategias de prevención y tratamiento de COVID-19 durante embarazos normales y de alto riesgo.

Bibliografía

1. Chen M, Zeng J, Liu X, Sun G, Gao Y, Liao J, et al. Changes in physiology and immune system during pregnancy and coronavirus infection: A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2020;255:124–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.10.035>
2. Liu H, Wang L, Zhao S, Kwak-kim J, Mor G, Liao A. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).
3. Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. 2004;292–7.
4. Gao Y, Ye L, Zhang J, Yin Y, Liu M, Yu H, et al. Clinical features and outcomes of pregnant women with COVID-19 : a systematic review and meta-analysis. 2020;1–11.
5. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, 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):1641–7.
6. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- research that is available on the COVID-19 resource centre - including this for unrestricted research re-use a. 2020;(January):19–21.
7. Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res* [Internet]. 2020;25(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40001-020-00439-w>
8. Boushra MN, Koyfman A, Long B. American Journal of Emergency Medicine COVID-19 in pregnancy and the puerperium : A review for emergency physicians. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.10.055>
9. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020;222(5):415–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>

10. Pettiroso E, Giles M, Cole S, Rees M. COVID-19 and pregnancy: A review of clinical characteristics, obstetric outcomes and vertical transmission. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2020;60(5):640–59.
11. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20.
12. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: Retrospective cohort study. *BMJ.* 2020;369(March):1–8.
13. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. 2020;9(1):51–60.
14. Cornish EF, Filipovic I, Åsenius F, Williams DJ, McDonnell T. Innate Immune Responses to Acute Viral Infection During Pregnancy. *Front Immunol.* 2020;11(September).
15. St. John AL, Rathore APS. Early Insights into Immune Responses during COVID-19. *J Immunol.* 2020;205(3):555–64.
16. Batiha O, Al-Deeb T, Al-zoubi E, Alsharu E. Impact of COVID-19 and other viruses on reproductive health. *Andrologia.* 2020;52(9):1–9.
17. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res [Internet].* 2020;176(February):104742. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>
18. Lumbers ER, Delforce SJ, Arthurs AL, Pringle KG. Causes and Consequences of the Dysregulated Maternal Renin-Angiotensin System in Preeclampsia. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10(September):1–13.
19. Narang K, Enninga EAL, Trad ATA, Elrefaei A, Theiler RN, Ruano R, et al. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 During Pregnancy: A Multidisciplinary Review. *Mayo Clin Proc [Internet].* 2020;95(8):1750–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.011>
20. Yee J, Kim W, Han JM, Yoon HY, Lee N, Lee KE, et al. Clinical manifestations and perinatal outcomes of pregnant women with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep [Internet].* 2020;10(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75096-4>
21. Woodworth KR, Olsen EO, Neelam V, Lewis EL, Galang RR, Oduyebo T, et al. Birth and Infant Outcomes Following Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy — SET-NET, 16 Jurisdictions, March 29–October 14, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(44):1635–40.
22. Pique-Regi R, Romero R, Tarca AL, Luca F, Xu Y, Alazizi A, et al. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for sars-cov-2? *Elife.* 2020;9:1–15.
23. Goyal M, Singh P, Melana N. Review of care and management of pregnant women during COVID-19 pandemic. *Taiwan J Obstet Gynecol [Internet].* 2020;59(6):791–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2020.09.001>
24. Song SH, Chen TL, Deng LP, Zhang YX, Mo PZ, Gao SC, et al. Clinical characteristics of four cancer patients with SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):1–8.
25. Futterman I, Toaff M, Navi L, Clare CA. Covid-19 and hellp: Overlapping clinical pictures in two gravid patients. *AJP Rep.* 2020;10(2):E179–82.
26. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370.

27. Id MY, Winters N, Fregonese F, Bastos M, Perlman-arrow S, Campbell JR, et al. PLOS ONE Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential : A systematic review and meta-analysis. 2020;1–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0241536>
28. Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(4):439–42.
29. Bwire GM, Majigo MV., Njiro BJ, Mawazo A. Detection profile of SARS-CoV-2 using RT-PCR in different types of clinical specimens: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;(July):1–7.
30. No Title. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-10-14-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v12.pdf>
31. Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. 2020;1–10.
32. Wang Y, Hou H, Wang W, Wang W. Combination of CT and RT-PCR in the screening or diagnosis of COVID-19. *J Glob Health.* 2020;10(1):1–3.
33. Liu H, Liu F, Li J, Zhang T, Wang D, Lan W. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia : Focus on pregnant women and children. *J Infect [Internet].* 2020;80(5):e7–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.007>
34. Vega M, Hughes F, Bernstein PS, Goffman D, Sheen J-J, Aubey JJ, et al. From the trenches: inpatient management of coronavirus disease 2019 in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(3):100154.
35. Novoa RH, Quintana W, Llancarí P, Urbina-Quispe K, Guevara-Ríos E, Ventura W. Maternal clinical characteristics and perinatal outcomes among pregnant women with coronavirus disease 2019. A systematic review. *Travel Med Infect Dis [Internet].* 2021 Jan;39:101919. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1477893920304154>
36. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2020;127(11):1374–80.
37. Zitiello A, Grant GE, Ali N Ben, Feki A, Grant GE, Ali N Ben, et al. Thrombocytopenia in pregnancy : the importance of differential diagnosis during the COVID-19 pandemic. *J Matern Neonatal Med [Internet].* 2020;0(0):1–3. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1786527>
38. Vardhelli V, Pandita A, Pillai A, Badatya SK. Perinatal COVID-19: review of current evidence and practical approach towards prevention and management. *Eur J Pediatr.* 2020;
39. D.A. B, J. M, A. C, A.-G. C, E. M, L. EH, 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 [Internet].* 2020;(January). Available from: <http://www.elsevier.com/inca/publications/store/6/2/3/2/7/7/index.htm>
40. Galang RR, Chang K, Strid P, Snead MC, Woodworth KR, House LD, et al. Severe Coronavirus Infections in Pregnancy A Systematic Review. 2020;136(2):262–72.
41. Toro F Di, Gjoka M, Lorenzo G Di, Santo D De, Seta F De, Maso G, et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes : a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect [Internet].* 2020;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.007>
42. Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, Malinowski AK, Vlachodimitropoulou E, Parks WT, et al. Probable congenital sars-cov-2 infection in a neonate born to a woman with active sars-cov-2 infection. *Cmaj.* 2020;192(24):E647–50.

43. Caparros-gonzalez RA, Torre-luque A De. Congenital, Intrapartum and Postnatal Maternal-Fetal-Neonatal SARS-CoV-2 Infections: A Narrative Review.
44. No Title [Internet]. [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/faqs-management-of-infants-born-to-covid-19-mothers/> (Accessed on Noviembre 26, 2020).
45. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;(January).
46. Management of Infants Born to Mothers with Suspected or Confirmed COVID-19 American Academy of Pediatrics. FAQs: Management of Infants Born to Mothers with Suspected or Confirmed COVID-19 <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-in>. Available from: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/faqs-management-of-infants-born-to-covid-19-mothers/> (Accessed on Noviembre 26, 2020)
47. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* [Internet]. 2020;11(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>
48. Penfield CA, Brubaker SG, Limaye MA, Lighter J, Ratner AJ, Thomas KM, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placental and fetal membrane samples. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(3):100133.
49. Hecht JL, Quade B, Deshpande V, Mino-Kenudson M, Ting DT, Desai N, et al. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Mod Pathol.* 2020;33(11):2092–103.
50. Bellos I, Pandita A, Panza R. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology Maternal and perinatal outcomes in pregnant women infected by SARS-CoV-2 : A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021;256:194–204. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.11.038>
51. Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, Zou Z, Brady CA, Almoghrabi Y, et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta* [Internet]. 2020;101(August):13–29. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.08.018>
52. Shah PS, Diambomba Y, Acharya G, Morris SK, Bitnun A. Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(5):565–8.
53. Baud D, Greub G, Favre G, Gengler C, Jaton K, Dubruc E, et al. Second-Trimester Miscarriage in a Pregnant Woman with SARS-CoV-2 Infection. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(21):2198–200.
54. Hachem R, Markou GA, Veluppillai C, Poncelet C. Late miscarriage as a presenting manifestation of COVID-19. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2020;252(June):614. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.024>
55. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women : a retrospective review of medical records. *Lancet* [Internet]. 395(10226):809–15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
56. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(1):15–27.
57. Mazur-Bialy AI, Kołomańska-Bogucka D, Tim S, Oplawski M. Pregnancy and Childbirth in the COVID-19 Era-The Course of Disease and Maternal-Fetal Transmission. *J Clin Med* [Internet]. 2020;9(11). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33233369>