



Resultados perinatales de pacientes embarazadas infectadas por SARS-CoV-2: Una revisión bibliográfica.

CLÍNICA GINECOTOLÓGICA B, HOSPITAL DE CLÍNICAS
CICLO DE METODOLOGÍA CIENTÍFICA II - 2020

Orientadores:

Dr. Pereyra, Gino

Dra. Guirado, Mariana

Integrantes del equipo 9:

Agriel, Lucía

Cigliuti, Lucía

Mango, Valentina

Manzanares, Romina

Ojeda, Federico

Tejera, Sofía

ÍNDICE

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1 | RESUMEN | Página 1 |
| | Palabras Claves | Página 1 |
| 2 | ABSTRACT | Página 1 |
| | Key words | Página 2 |
| 3 | INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN | Página 2 |
| 4 | ENFOQUE DEL TEMA | Página 3 |
| | Visión General | Página 3 |
| | SARS-CoV-2 y embarazo, análisis sobre SARS-CoV y MERS-CoV | Página 4 |
| | Cambios fisiológicos en el embarazo en relación con la patología respiratoria | Página 6 |
| 5 | OBJETIVOS | Página 7 |
| 6 | METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA | Página 7 |
| 7 | RESULTADOS | Página 7 |
| | Sobre la posibilidad de la existencia de transmisión vertical del SARS-CoV-2 | Página 7 |
| | Sobre la vía de finalización del embarazo | Página 9 |
| | Sobre la afectación por trimestre | Página 12 |
| | Sobre la relación de la infección materna por SARS-CoV-2 y la posibilidad de un aumento de la mortalidad fetal o neonatal | Página 14 |
| | Sobre la posibilidad de transmisión del SARS-CoV-2 mediante la lactancia | Página 14 |
| 8 | DISCUSIÓN | Página 16 |
| 9 | CONCLUSIONES | Página 18 |
| 10 | BIBLIOGRAFÍA | Página 20 |
| 11 | ANEXOS | Página 24 |

RESUMEN:

En el presente trabajo, la propuesta se basa en realizar una revisión bibliográfica de la información disponible hasta el momento actual que aborde cuáles son los efectos de la infección por el recientemente descubierto SARS-CoV-2 en mujeres embarazadas y sus recién nacidos. En base a ello, se plantean como objetivos principales indagar sobre la presencia de alteraciones en los recién nacidos de dichas madres, como son las malformaciones congénitas. También analizar la existencia o no de transmisión vertical de la enfermedad desde madres infectadas a sus recién nacidos, así como diferencias en la vía de finalización del embarazo con respecto a las no infectadas. Interesa, en este sentido, conocer si existe o no un aumento en la morbi-mortalidad materno-fetal en embarazadas infectadas. Por último, analizar cuál es el efecto del virus en cada trimestre del embarazo.

Para realizar las diferentes búsquedas bibliográficas en base a dichos puntos a investigar, se decidió utilizar buscadores como PubMed y Timbó, utilizando las siguientes palabras clave: COVID-19, embarazo, SARS-CoV-2, recién nacidos, neonatos y transmisión vertical (combinándolas de diferentes maneras), utilizando un filtro para la población en estudio, centrándose solo en mujeres embarazadas infectadas por SARS CoV-2.

PALABRAS CLAVES:

SARS-CoV-2, Coronavirus, COVID-19, embarazo, pandemia.

ABSTRACT:

In the present work, the proposal is based on conducting a bibliographic review of the information available to date that approaches what are the effects of the recently discovered infection by SARS-CoV-2 in pregnant women and their newborns. Based on this, we propose as main objectives to demonstrate the presence of alterations in the newborns of these mothers, such as congenital malformations. Also analyze the existence or not of vertical transmission of the disease from infected mothers to their newborns and on the route of pregnancies' termination. In this sense, it is interesting to know if there is an increase in maternal-fetal morbidity and mortality in infected pregnant women. Finally, analyze what are the effects of the virus in each pregnancy trimester.

To carry out the different bibliographic searches around these points to be investigated, we decided to use search engines such as PubMed and Timbó, using keywords such as: COVID-19,

pregnancy, SARS-CoV-2 and vertical transmission (combining them in different ways), using a filter for the study population, focusing only on pregnant women infected with COVID-19.

KEY WORDS:

SARS-CoV-2, Coronavirus, COVID-19, pregnancy, pandemic.

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN:

La Organización Mundial de la Salud (OMS) da como definición de pandemia: “la propagación mundial de una nueva enfermedad”.⁽²⁴⁾

Durante el siglo pasado, hubo tres grandes pandemias causadas por influenza, en 1918 (H1N1), 1957 (H2N2) y 1968 (H3N2). La de 1918-1919 más conocida como la “gripe española” fue la más devastadora de la historia moderna que mató a más de 50 millones de personas en todo el mundo. Si bien las dos últimas fueron más leves que la de 1918, aún resultaron en una mortalidad significativa, con cerca de 2 millones de personas muriendo por el virus de 1957 y 1 millón por el virus de 1968.^(6, 44)

En 2009, en México se identificó una nueva cepa del virus de la influenza A (H1N1), causante de una epidemia. A los pocos días, este virus fue identificado en muchos otros países del mundo y el 11 de junio de 2009, la Organización Mundial de la Salud elevó el estado de epidemia a pandemia. Fueron notificados 208 países con casos produciendo más de 10,000 muertes.⁽⁹⁾

En Diciembre 2019, cuando aparecieron los primeros casos de COVID-19, se pensó que el brote epidémico podría ser controlado a nivel local en China, pero ante la rapidez de la expansión a nivel internacional, el 11 de Marzo fue decretado por la OMS el estado de pandemia. La impresión actual es que la epidemia sigue extendiéndose a nivel mundial con distintas fases evolutivas en los diferentes países, con un número creciente de afectados y fallecidos, superando los 50 millones de casos, y 1 millón de muertes.⁽⁶⁾

El nuevo coronavirus 2019 fue inicialmente descrito en aislamientos en Wuhan en Diciembre de 2019. Desde su detección, el virus SARS-CoV2 se ha expandido rápidamente alrededor del mundo, registrándose un número creciente de infectados y fallecimientos a causa del mismo, creando así una verdadera emergencia sanitaria. Ante la situación epidemiológica en la cual nos encontramos a nivel mundial, se hace imprescindible conocer cuál es el impacto del virus SARS-CoV2 en diferentes

poblaciones de riesgo. En el siguiente trabajo se expondrán los datos más relevantes de diferentes reportes realizados en los últimos meses en torno a la recientemente declarada pandemia a causa del COVID-19 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El centro de interés serán los resultados perinatales de embarazadas que hayan cursado o estén cursando la enfermedad por SARS-CoV-2. Desde inicios de la pandemia en diciembre de 2019 en Wuhan, China, se han descrito diferentes trabajos que abordan la infección en mujeres embarazadas, así como las complicaciones que el SARS-CoV2 puede ocasionar tanto a nivel materno como fetal. Una de las interrogantes que más se repite en dichos trabajos es si existe transmisión intrauterina del virus desde la madre al feto (transmisión vertical). Como resultado de dicha revisión se permitirán obtener datos de embarazadas infectadas a nivel mundial, siendo esto de suma relevancia dado que conocer y analizar los datos disponibles a nivel de otros países le puede permitir a Uruguay contar con mejores herramientas para hacer un correcto manejo y una buena toma de decisiones en consecuencia, basadas en la información existente frente a posibles casos autóctonos.

ENFOQUE DEL TEMA:

Visión general:

Desde diciembre de 2019 con el surgimiento del SARS-CoV-2, los casos han ido en aumento exponencialmente, expandiéndose desde el continente asiático al resto del mundo. En dicha fecha comenzaron a registrarse en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China pacientes que compartían síntomas respiratorios compatibles con una neumonía, teniendo como agente etiológico a un microorganismo hasta entonces desconocido.

A fines de Diciembre de 2019 se recolectaron muestras de esputo de pacientes que presentaban síntomas respiratorios similares en los cuales no se había identificado el agente etiológico y a partir de este material se reconoce el nuevo virus llamado SARS-CoV-2 en enero de 2020, identificado mediante técnicas de PCR.

Todos los pacientes analizados tenían el antecedente de haber estado en un mercado de alimentos en China, pocos días antes del inicio de los síntomas. Se sabe que otros virus de la familia de coronavirus que afectan a los humanos tienen su origen en animales exóticos, y en cuanto al SARS-CoV-2, se cree que la fuente de contagio inicial fue a partir de murciélagos, aunque esto no ha podido ser confirmado y se sigue investigando al respecto.

El SARS-CoV-2 es un virus perteneciente a la familia de los coronavirus (COV), siendo este el séptimo en ser descubierto y uno de los más contagiosos y letales. Los coronavirus son una familia de virus ARN que pertenecen al orden de los nidovirus. La familia de coronavirus estaba compuesta anteriormente por seis especies, entre ellas a destacar la causante del síndrome respiratorio severo agudo (SARS-CoV) y del síndrome respiratorio del medio este (MERS-CoV).

Los síntomas que más frecuentemente se encuentran en la infección por SARS-CoV-2 son fiebre, tos seca y cansancio, pudiendo estar presente también otros como dolores, molestias, congestión nasal, dolor de cabeza, conjuntivitis, dolor de garganta, síntomas gastrointestinales, pérdida del gusto o del olfato y erupciones cutáneas. Estos síntomas suelen comenzar gradualmente y algunas personas pueden cursar asintomáticos.

Con respecto a la sintomatología, aproximadamente en el 80% de los pacientes los síntomas son leves y estos remiten por sí solos sin necesidad de ingreso hospitalario, habiendo un 14% de casos que presentan afectación respiratoria grave o elementos de gravedad como ser frecuencia respiratoria mayor a 30 ciclos por minuto, saturación de oxígeno en sangre menos al 93% e infiltrados pulmonares en radiografía de tórax y requieren ingreso hospitalario. El 6% restante de los pacientes presentan un curso crítico de la enfermedad asociado a falla respiratoria, shock séptico y falla orgánica múltiple, requiriendo ingreso a UCI; es dentro de este grupo que se encuentra la mayor mortalidad, situándose en un 3,8% según la OMS. La población de mayor riesgo está comprendida por personas mayores y con patologías comórbidas como hipertensión arterial, problemas cardíacos, pulmonares, diabetes mellitus, cáncer, inmunosupresión, entre otros.

De acuerdo a la transmisión del SARS-Cov-2, la principal vía es a través de gotitas de Pflugge que son liberadas al toser o estornudar. Estas gotitas pueden quedar en el aire y ser aspiradas por el nuevo hospedero, pasando a estar infectado, o caer al piso y diversas superficies, contaminándolas y siendo fuente de adquisición para terceros, que luego tocan sus ojos, nariz o boca. Cabe resaltar que las personas asintomáticas también pueden ser fuente de contagio. Una vez adquirido el virus, el periodo de incubación puede ser de entre 1 a 14 días, teniendo un promedio de 5,2 días.

SARS-CoV-2 y embarazo, análisis sobre SARS-CoV y MERS-CoV:

Dada la poca evidencia existente hasta el momento sobre el SARS-CoV-2 y el embarazo, se decidió revisar la literatura previa acerca de dos infecciones relativamente recientes por virus de la misma familia de Coronavirus para poder entender la posible relación existente entre el embarazo y el

virus. Estos son el coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y coronavirus causante del síndrome respiratorio del medio oriente (MERS-CoV).

Los coronavirus causan enfermedades con gran variabilidad en cuanto a la gravedad, desde un resfriado común hasta insuficiencia respiratoria grave y muerte, de aquí la importancia de estudiarlos adecuadamente.

Los virus anteriormente nombrados, comparten el mismo subtipo; Betacoronavirus. En cuanto al receptor celular en el que actúan, el SARS lo hace por medio del receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA-2), mientras que el MERS lo hace a través de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4).

El huésped animal del SARS es el murciélago como reservorio natural, y el mapache como intermedio. El MERS, comparte al murciélago como reservorio natural, y el camello es su reservorio intermedio.

En relación a la prevalencia según el sexo, el SARS mayoritariamente se presenta en mujeres (F:57%, M:43%) mientras que en el MERS la prevalencia es mayor en hombres (F:35,5%, M:65,5%). Se observó que la prevalencia es baja en la población pediátrica (menor al 5%) para ambos tipos de coronavirus (SARS y MERS).

En cuanto a la mortalidad global, se ha visto que la misma es de 9,6% para el SARS, mientras que para el MERS es de 35-40%.

Según la experiencia con el SARS y el MERS en el embarazo, se evidenció que podría ocurrir insuficiencia respiratoria grave como consecuencia de la infección.

En un período de tiempo corto, el COVID-19 causó más casos de enfermedad que el SARS y MERS combinados.

No existe un tratamiento antiviral específico recomendado para la infección por ninguno de estos dos Coronavirus (SARS y MERS). Las personas con estas infecciones respiratorias a menudo reciben atención médica para reducir la sintomatología. Para casos severos, el tratamiento actual incluye el apoyo de las funciones vitales. Se ha demostrado que los corticoesteroides no son beneficiosos en el MERS y pueden causar retraso en la eliminación del mismo. ⁽³⁵⁾

Cambios fisiológicos en la gestación en relación con la patología respiratoria:

Respecto al embarazo, durante este período ocurren cambios fisiológicos, algunos de los cuales afectan al sistema respiratorio, siendo de los más importantes la hiperventilación la cual genera una reducción la PaCO₂, y elevación de la PaO₂ como respuesta, con aumento de la excreción renal de bicarbonato que determina una leve alcalosis respiratoria.

Estos cambios se caracterizan por un aumento del volumen minuto, aumento del consumo de oxígeno, disminución del volumen de reserva espiratorio y del volumen residual, con una disminución de la capacidad residual funcional. Esto se da por un aumento de la progesterona, la cual actúa estimulando el centro respiratorio

En este contexto, en ocasiones, se puede generar confusión sobre la presencia o no de cuadros infecciosos respiratorios, fundamentalmente en el inicio de los síntomas, pasando inadvertidos, con las posibles consecuencias negativas sobre la madre y el feto que esto puede significar. Esto se debe fundamentalmente a que existe disnea en muchas embarazadas, aumento de la congestión de la mucosa, ocasionalmente rinorrea, entre otros.

En referencia a los cuadros infecciosos maternos en general, la placenta es un componente fundamental en la interfase materno fetal, actuando como barrera entre el binomio. Además de la producción hormonal que sustenta el embarazo y permite la función del transporte placentario, el sincitiotrofoblasto es un elemento inmunológico de relevancia para el feto frente agentes infecciosos. Sin embargo, el sincitiotrofoblasto es uno de los sitios donde se ha constatado la presencia de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), sobre todo en placentas patológicas, aunque esto sucede a niveles muy bajos, siendo esta la diana del SARS-CoV-2. ⁽¹¹⁾

No existe aún evidencia de transmisión vertical de covid-19. Para que sea posible la existencia de transmisión vertical en cualquier infección, es necesario que el agente sea capaz de infectar las células placentarias y de esta manera atravesar la barrera para llegar al feto, entre otros mecanismos. Algunas de las hipótesis que intentan explicar la no transmisión se relacionan con la baja presencia de la ECA-2 en la placenta humana durante el tercer trimestre, y no hay datos de que se exprese durante el primer y segundo trimestre del embarazo. ⁽¹⁸⁾

OBJETIVOS:

- Evaluar la existencia de reportes de malformaciones congénitas en recién nacidos de madres infectadas por COVID19 durante el embarazo.
- Evaluar la existencia de transmisión vertical de SARS-COV-2 desde madres infectadas al recién nacido.
- Determinar si hay diferencias entre la vía de finalización del embarazo en embarazadas con COVID19
- Evidenciar los diferentes efectos del virus SARS-CoV-2 sobre el feto en los diferentes trimestres del embarazo.
- Determinar si existe un aumento en la mortalidad fetal o neonatal en hijos de madres con COVID19.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA:

COVID-19 y embarazo, SARS-CoV-2 y transmisión vertical fueron utilizadas como palabras clave en vistas a la realización de la búsqueda bibliográfica, tomando como filtro a las embarazadas infectadas con SARS-CoV-2. Como criterios de exclusión, se usaron solo trabajos realizados en idioma inglés y únicamente reportes en seres humanos. PubMed y Portal Timbó fueron las bases de datos a partir de las cuales se realizó dicha búsqueda.

RESULTADOS:

Sobre la posibilidad de la existencia de transmisión vertical del SARS-CoV-2

La transmisión vertical del SARS-CoV-2 es un tema no del todo aclarado, respecto al cual existe controversia y de ser factible esta vía de transmisión, es muy poco frecuente y no grave. Existen algunos reportes sobre la transmisión vertical del SARS-CoV-2 que hacen al menos de este aspecto, un tema discutible, pero según las distintas revisiones e investigaciones clínicas analizadas hasta la fecha, no hay evidencia irrefutable sobre la existencia de transmisión vertical, ya sea durante la gestación o durante el momento del nacimiento, sea la vía de finalización del embarazo el parto o la cesárea ^{(3, 8, 20, 27, 35, 40).}

Por otro lado, la mayoría de los trabajos no han reportado aumento de la incidencia de complicaciones para el feto y el neonato. Sin embargo, algunos autores describen algunas complicaciones tales como parto pre-término, rotura prematura de membranas, desprendimiento de placenta, RCIU, asfixia neonatal e incluso algún caso de muerte neonatal, aunque no pudo demostrarse que se debiera a la infección materna por SARS-CoV-2 ^(3, 4, 13, 14, 20).

Los artículos y revisiones seleccionados para este trabajo consideran como caso de dudosa transmisión vertical a aquellos neonatos con test de PCR positivo y/o manifestaciones clínicas de la infección por el virus SARS-CoV-2, nacidos de madres cursando la infección viral en el momento del nacimiento, habiendo llevado a cabo los protocolos de protección los cuales incluyen diferentes medidas como realizar el parto o la cesárea en una habitación con presión negativa, el uso de mascarillas por parte del equipo de salud y de la madre, el clampeo precoz del cordón, la ausencia de contacto piel a piel entre el binomio materno-fetal así como su separación inmediata, la supresión de la lactancia por pecho directo y la ausencia de contacto con cuidadores positivos para COVID-19. ^(1, 3, 4, 35).

El artículo “Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission” ⁽¹⁾ de los autores Alzamora, Paredes, et al. reporta un caso de marzo del 2020 de una mujer de 41 años con múltiples comorbilidades con síntomas respiratorios y fiebre, resultando positivo el test por PCR para SARS-CoV-2, que dio a luz a un niño por cesárea dada la gravedad del cuadro materno, siendo el neonato inmediatamente separado de su madre, con todas las medidas del protocolo ya mencionadas, e internado en sala de cuidados intensivos sin otros niños con infección por COVID-19. Se le realizó hisopado nasofaríngeo a las 16 horas de su nacimiento y a las 48 hs, ambos fueron positivos. En este caso no se evaluó la presencia del virus en líquido amniótico, sangre del cordón ni tejido placentario, lo que podría haber clarificado la patogénesis.

Por otro lado, el caso entre otros 42 casos, presentado por Ferrazzi, Frigerio, et al., en el artículo “Vaginal delivery in SARS-CoV-2 infected pregnant women in Northern Italy: a retrospective analysis” ⁽¹⁵⁾, donde un niño fue inmediatamente separado de su madre por una hemorragia posparto materna. El neonato desarrolló síntomas gastrointestinales agregando luego de tres días síntomas respiratorios, por lo que fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos neonatales donde recibió apoyo ventilatorio, recibiendo el alta luego de un día de internación. Se le realizó test de PCR para el SARS-CoV-2, el cual arrojó un resultado dudoso en las primeras horas volviéndose positivo tres días más tarde. El niño no recibió alimentación por pecho directo exclusivo ni estuvo en contacto con ningún cuidador con COVID-19.

Todos los recién nacidos de madres positivas para la infección por el virus SARS-CoV-2, fueron testeados por PCR mediante hisopado nasofaríngeo. A su vez, en algunos de ellos, se buscó la presencia del virus en sangre de cordón, líquido amniótico, leche materna y placenta ⁽³⁷⁾. Por último, en seis casos neonatales, negativos para el virus, evaluados por PCR tanto en el hisopado como en muestra sanguínea, se analizaron los títulos de IgG e IGM, encontrándose en dos de los niños niveles elevados de ambas inmunoglobulinas. Es factible que los valores de IgG correspondan a los valores séricos maternos ya que atraviesa la placenta. Sin embargo, la IgM normalmente no lo hace debido a su mayor tamaño molecular, por lo que sería planteable que la misma haya sido producida por los neonatos debido a la transmisión del virus por vía placentaria ⁽⁴⁰⁾.

Sobre la vía de finalización del embarazo

Es importante tener en cuenta que existen actualmente pocos ensayos que estudian las implicancias de la vía de finalización del embarazo en pacientes infectadas con SARS-CoV-2 (*Ver en anexo; Figura 2; Tabla 1*).

El estudio llamado “Vaginal delivery in SARS-CoV-2 infected pregnant women in Northern Italy: a retrospective analysis”, de los autores Ferrazzi, Frigerio, et al. ⁽¹⁶⁾, realizado en marzo de 2020, se centra en 42 mujeres embarazadas con diagnóstico de COVID-19. Los test fueron realizados entre el momento previo al parto y 36 horas luego del nacimiento, siendo los resultados entonces: 10 mujeres con diagnóstico conocido previo al ingreso, 27 confirmadas en sala de parto y 5 durante las 36 horas posteriores al parto. En este caso, la vía de finalización elegida fue: 24 partos vaginales y 18 cesáreas (8 por causas ajenas a la infección y 10 debido a síntomas de la enfermedad).

Como resultado se obtuvo 30 recién nacidos a término, 5 pretérminos espontáneos y 6 cesáreas programadas. Dentro de los datos a destacar en este caso, 3 recién nacidos con test positivos (dos de ellos hijos de madres con diagnóstico tardío de COVID-19, quienes practicaron la lactancia sin medidas de protección recomendadas). Otro recién nacido por parto vaginal, fue separado de su madre debido a una hemorragia materna. El mismo presentó en los siguientes días síntomas gastrointestinales y más tarde respiratorios. El primer test realizado al lactante brindó un resultado dudoso. Se repitió al tercer día, dando en esta oportunidad positivo para SARS-CoV-2.

En el artículo “Impact of COVID-19 infection on pregnancy outcomes and the risk of maternal-to-neonatal intrapartum transmission of COVID-19 during natural birth” ⁽²¹⁾, de los autores Khan, Peng, et al., realizado en marzo 2020, se informa sobre el caso de 3 mujeres embarazadas infectadas con SARS-

CoV-2. Los 3 partos fueron finalizados por vía vaginal. Uno de ellos fue un parto pretérmino (34+6 días). Los tres recién nacidos tuvieron resultado negativo para SARS-CoV-2.

En otro de los artículos consultados, denominado “Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and

Figura 2:

| | Ferrazzi, Figueiro, et al. (n=18) | Khan, Peng, et al. (n=3) | Ramussen, Smulsan, et al. (n=18) | Chen, Peng, et al. (n=4) | Zaigham, Andersson, et al. (n=108) | Lu, Sang, et al. (n=1) | Di Mascio y grupo (n=388) |
|---|-----------------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|------------------------------------|------------------------|---------------------------|
| Cx con relación a COVID 19 (n=10) | | | | | | | |
| Cx por razones obstétricas (n=8) | PV (n=24) | Cx (n=0) | Cx (n=16) | Cx (n=3) | Cx (n=79) | Cx (n=1) | Cx (n=136) |
| | | PV (n=3) | PV (n=2) | PV (n=1) | PV (n=7) | PV (n=1) | PV (n=115) |
| 30.9 | 34.6 | 29.3 | - | 28.3 | 30.4 | 22 | |
| CARACTERÍSTICAS MATERNAS | | | | | | | |
| <i>Edad</i> | | | | | | | |
| PARTO Y EMBARAZO | | | | | | | |
| <i>Semanas de Edad Gestacional al momento del parto</i> | | | | | | | |
| >37 | 18 (78%) | - | - | 3 (100%) | - | 1 (100%) | |
| >37-<34 | 4 (17%) | 1 (33.3%) | - | 0 | - | - | 70 (26.3%) |
| RECIÉN NACIDOS | | | | | | | |
| <i>SARS-CoV-2 +</i> | 1 (4%) | - | - | 0 | - | - | 1 (0.4%) |
| | 2 (20%) | - | - | 0 | - | - | |
| | 1 (13%) | - | - | 0 | 2 | 0 | |
| | 2 (8%) | - | 0 | 0 | 0 | 0 | |

TABLA 1: Análisis de vía de finalización de la gestación. Cx: Cesárea; PV: Parto vaginal

pregnancy: what obstetricians need to know”⁽³⁶⁾, de los autores Rasmussen, Smulian, et al., publicado en febrero de 2020, se describen dos informes en los cuales se estudia a 18 mujeres embarazadas infectadas con COVID-19 (todas cursando el tercer trimestre de embarazo). Se optó por cesárea en 16 de los casos y en 2 por parto vaginal. En ninguno de ellos hubo evidencia de transmisión vertical.

Por otra parte, el ensayo “Infants Born to Mothers With a New Coronavirus (COVID-19)”⁽⁸⁾, de los autores Chen, Peng, et al., publicado en marzo de 2020, analiza el caso de 4 embarazadas infectadas por SARS-CoV-2 y sus recién nacidos. En 3 de ellas, se practicó una

cesárea, mientras solo una tuvo un parto vaginal. Los 4 recién nacidos fueron términos sanos. Dos de ellos presentaron un rash cutáneo, pero con características diferentes entre sí. Ambos se recuperaron de manera favorable. Nuevamente, no se encontró evidencia de enfermedad por COVID-19 en estos recién nacidos.

Otra de las revisiones consultadas, “Maternal and perinatal outcomes: a systematic review of 108 pregnancies” ⁽⁴⁹⁾, de los autores Zaigham y Andersson, estudia a 108 embarazadas infectadas con COVID-19 en el período comprendido entre 8/12/2019 y el 19/4/2020, reuniendo datos de China, Corea, USA, Suiza y Honduras. En este caso, el 92% de los nacimientos fueron por medio de cesáreas, mientras solo en el 8% de los casos se optó por parto vaginal. En la mayor parte de los casos, se optó por cesárea a causa de sufrimiento fetal. La mayoría de los autores no reportó la existencia de enfermedad neonatal grave. Se reportaron casos de requerimiento de CTI neonatal. En total, hubo dos neonatos con diagnóstico positivo de COVID-19, uno de ellos falleció al noveno día, mientras el otro se recuperó posterior a la realización de tratamiento específico para la infección. Se registró también una muerte intrauterina.

Otro trabajo, “Maternal and Perinatal Outcomes of Pregnant Women with SARS-COV-2 infection” ⁽¹²⁾, de los autores Di Mascio y un grupo de trabajo enfocado en COVID-19, publicado en setiembre de 2020, analiza 388 mujeres embarazadas infectadas con SARS-CoV-2 de las cuales 122 (31,4%) continuaban embarazadas al momento de finalizar el estudio. En las restantes 266 mujeres, la vía de finalización elegida fue la cesárea en la mayoría de los casos (54,2%). El 26,3% de los nacimientos fueron antes de las 37 semanas, siendo en un 80% debido a indicación médica y el restante 20% de forma espontánea. De los 251 recién nacidos vivos, el 27,5% fue admitido en unidad de cuidados intensivos neonatal; se registró un 2% de muerte neonatal (5 recién nacidos), de ellos 3 eran pretérminos y 2 debido a sepsis. Solamente uno de los recién nacidos tuvo un resultado positivo para SARS-CoV-2 cuya madre tuvo su resultado positivo en el tercer trimestre del embarazo.

En conclusión, luego de analizar los diferentes trabajos referidos a la vía de finalización en mujeres embarazadas infectadas con COVID-19, podemos inferir que el hecho de presentar la infección por SARS-CoV-2 por sí sola, no es indicación suficiente para realizar una cesárea y tampoco lo es para indicación de finalización de la gestación. Sin embargo, esta opción debería contemplarse en caso de compromiso respiratorio materno. Es importante destacar, que el momento y vía de finalización de la

gestación, deben ser decisiones individualizadas en cada paciente, pudiendo optarse tanto por una cesárea como por un parto vaginal.

Sobre la afectación por trimestres:

Hasta el momento existe escasa información sobre los posibles efectos en el feto y resultados perinatales de la infección por SARS-CoV-2 durante cada trimestre del embarazo, esto debido a la reciente aparición del virus, asociado a su vez a la alta tasa de pacientes que cursan asintomáticos la enfermedad. En la mayoría de los estudios se analizaron las repercusiones de la infección en las embarazadas y recién nacidos cuando esta se daba durante el tercer trimestre del embarazo, ya que al inicio de la pandemia los únicos resultados objetivables fueron en nacimientos que se dieron en embarazadas que contrajeron la infección cursando el tercer trimestre. Pocos han sido los estudios que abarcan los diferentes trimestres del embarazo y evalúan cuáles son las repercusiones de la infección en cada uno de ellos.

Numerosos estudios establecen que la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo tiene un curso más leve que el causado por SARS-CoV y MERS-CoV ⁽²⁾. De acuerdo con los datos analizados hasta el momento, la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo no genera mayor severidad ni tasa de complicaciones a la que se produce en pacientes no infectadas por el virus.

En el estudio “A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth” ⁽¹⁴⁾, de los autores Elshafeey, Magdi, et al., publicado en abril de 2020, se analizaron 385 embarazos que cursaron con la infección durante los diferentes trimestres y si bien la muestra no es muy significativa, podrían extrapolarse los datos a una aproximación de la realidad para determinar de qué manera afecta el SARS CoV-2 a los recién nacidos y las embarazadas.

En todos los casos, la forma de presentación más frecuente fue fiebre (67,3%), tos (65,7%), disnea (7,3%), diarrea (7,3%) y odinofagia (7%). Otros síntomas menos frecuentes fueron congestión nasal, exantema, producción de esputo, dolor de cabeza y pérdida de apetito. El resultado en el 89,9% de los casos fue realizado mediante un hisopado nasofaríngeo y confirmado por técnica de PCR. En el resto de las pacientes el resultado fue de alta sospecha basado en elementos clínicos e imagenológicos.

En la mayoría de los casos (71,7%), las pacientes fueron infectadas durante el tercer trimestre del embarazo mientras que el resto se encontraba entre la 6-24 semanas de embarazo. Al momento de finalizar el estudio, el 65,5% de las pacientes habían dado a luz, el 32,2% aún llevaba a cabo el embarazo, 1% interrumpió voluntariamente el embarazo, 0,8% fueron abortos espontáneos y 0,5% embarazos

ectópicos. De todas las pacientes, la mayoría tuvo un curso leve de la enfermedad (95,6%) mientras que un 3,6% fue severo y 0,8% crítico. Los casos más severos se presentaron con distrés respiratorio y síndrome de disfunción multiorgánica, requiriendo ingreso a unidad de cuidados intensivos y teniendo como resultado final sólo una muerte.

En el caso de los recién nacidos, la vía de finalización del parto fue por cesárea en la mayoría de los casos (69,4%) lo cual parece repetirse en la mayoría de los estudios analizados, si bien las cifras difieren levemente. El parto pretérmino se vio en un 15,2% de los nacimientos y se estableció un bajo peso al nacer para el 7,8% de los mismos. Solo el 3,1% requirió ingreso a UCI y se constataron un total de 3 muertes neonatales del total de casos.

En el estudio “Maternal COVID-19 infection, clinical characteristics, pregnancy, and neonatal outcome: A prospective cohort study” ⁽²⁾, de los autores Antoun, Taweel, et al., publicado en julio de 2020, se analizaron 23 pacientes embarazadas con diagnóstico positivo de SARS-CoV-2. Del total, 19 estaban cursando el tercer trimestre y 4 el segundo trimestre. Los resultados no varían significativamente respecto al estudio antes mencionado. El 36,4% de los nacimientos fueron pretérmino y en la mayoría de los casos (68,4%) el nacimiento fue mediante cesárea. Del total de casos, se produjo una muerte materna por complicación de la enfermedad por una cetoacidosis diabética y tromboembolismo pulmonar. Sólo uno de los recién nacidos requirió cuidados especiales luego del nacimiento, siendo dado de alta en buenas condiciones luego de 3 días.

Teniendo en cuenta todos estos resultados, podemos observar que el curso de la enfermedad en pacientes embarazadas parecería no diferir del resto de la población ⁽¹⁰⁾ y en la mayoría de los casos tiene un curso leve siempre y cuando no existan comorbilidades ⁽²⁾. Los síntomas y la forma de presentación son comunes a la mayoría y no revisten mayor gravedad para la madre como para el feto. La infección en el parto o etapas avanzadas del embarazo parece determinar un mayor grado de severidad en la madre, existiendo un mayor porcentaje de ingreso a UCI por dichas complicaciones y generando una alta tasa de partos prematuros, así como la necesidad de realizar cesáreas en aproximadamente dos tercios de los casos ⁽¹²⁾; sin embargo, no se ha evidenciado un aumento en la mortalidad por esta causa.

Faltan estudios a largo plazo que puedan establecer si existe una alteración en el desarrollo y crecimiento de los recién nacidos hijos de madres infectadas por SARS-CoV-2.

Sobre la relación de la infección materna por SARS-CoV-2 y la posibilidad de un aumento de la mortalidad fetal o neonatal:

El embarazo puede causar que las mujeres sean más susceptibles a infecciones virales, debido a los cambios fisiológicos e inmunológicos que ocurren para mantener el equilibrio materno-fetal, aunque los datos publicados hasta ahora indican que las mujeres embarazadas no parecen tener mayor riesgo de desarrollar COVID-19 en comparación con la población general.

En el artículo “Maternal and Perinatal Outcomes of Pregnant Women with SARS-COV-2 infection”⁽¹²⁾ ya mencionado anteriormente se analizaron 388 mujeres embarazadas diagnosticadas con SARS-CoV-2 por medio de hisopados nasales y faríngeos, estudiados por PCR, provenientes de 73 hospitales de 22 países diferentes. Al momento de la finalización del estudio 122 mujeres aún no habían finalizado la gestación. Entre las 266 restantes, 6 tuvieron aborto espontáneo, 3 interrupción voluntaria del embarazo, 6 fueron óbitos y 251 dieron a luz. De los 251 recién nacidos, 69 (27,5%) fueron ingresados a cuidados intensivos neonatales, con 5 muertes registradas (2%). La mortalidad materna fue de 0,8%, a pesar de que un 11,1% de las mujeres fueron admitidas en cuidados intensivos.

La evidencia disponible actual sugiere que la mortalidad materna ocurrió principalmente entre mujeres con comorbilidades previas y la mortalidad neonatal parece ser el resultado de la prematuridad más que de la infección. Sin embargo, se necesitan más informes para poder determinar con mayor precisión la magnitud de la mortalidad materna y perinatal. En los países de bajos a medianos recursos, la evidencia indica la posibilidad de un aumento de las tasas de mortalidad posparto, posiblemente debido a una atención prenatal y posnatal inadecuada como consecuencia de la pandemia actual.

Sobre la posibilidad de transmisión del SARS-CoV-2 mediante la lactancia:

En el artículo “COVID-19 and human milk: SARS-CoV-2, antibodies, and neutralizing capacity”⁽³³⁾ de los autores Pace, Williams, et al., publicado en setiembre de 2020, fueron estudiadas 37 muestras de leche materna y 70 hisopados de la región mamaria antes y después del lavado de la zona, de 18 mujeres diagnosticadas recientemente con COVID-19.

No se detectó ARN de SARS-COV-2 en ninguna de las muestras de leche. En cambio, este pudo evidenciarse en los hisopados del complejo areola-pezones, aunque sólo uno fue considerado concluyente.

Todas las muestras de leche contenían en alta proporción IgA e IgG específicas para SARS-CoV-2, siendo su principal rol la neutralización viral.

Según la evidencia hasta el momento actual, no existiría transmisión del SARS-CoV-2 por medio de la lactancia, pero no se ha descartado la posibilidad del contagio a través del contacto del recién nacido con la piel del complejo areola-pezones.

Se recomienda la no interrupción de la lactancia en pacientes con enfermedad leve-moderada, asegurando así, los beneficios a nivel de la inmunidad del recién nacido, además de las implicancias positivas que esta tiene en la relación madre-hijo. No obstante, deben tenerse siempre presentes las medidas de protección al momento de la misma, haciendo mayor énfasis en el lavado de manos y uso de mascarilla ⁽⁴⁷⁾.

DISCUSIÓN:

Luego de realizada la revisión, se pudo concluir en lo que respecta a los resultados, que los mismos no han sido concluyentes, debido al reciente inicio de la pandemia y la relativa poca cantidad de pacientes que han sido analizados.

Los datos analizados en este trabajo fueron internacionales, ya que no hay información directa proveniente de Uruguay, por lo que no se puede asegurar que los resultados puedan ser correctamente extrapolados a nuestro medio, dadas las diferencias en el sistema de salud, el abordaje del embarazo, las comorbilidades de las pacientes y los diferentes serotipos de SARS-CoV-2, así como la inmunidad previa de la población.

El temor al contagio puede haber repercutido en las embarazadas, llevando a la realización de menos controles y repercutiendo esto en una disminución en la detección de complicaciones precoces durante el embarazo. Por otra parte, se podría predecir un bajo nivel de contagios de COVID-19 en embarazadas debido al confinamiento, y como consecuencia, un menor número de casos a analizar, aumentando el sesgo.

No existen datos concluyentes sobre la transmisión vertical del virus, ya que la mayoría de los recién nacidos fueron hisopados con un resultado negativo para SARS-CoV-2, a pesar de que todas las madres dieron resultados positivos. Esta regla no se cumple en determinados casos, en los que no ha existido contacto del niño con su madre por haber sido inmediatamente separado y aislado, dando el test un resultado positivo, por lo que no se puede descartar la transmisión vertical. Es necesario entonces, un aumento en el número de casos analizados para poder determinar si es o no posible este tipo de transmisión, así como un análisis más exhaustivo de las posibles formas de contagio del recién nacido, ajenos a la transmisión vertical.

Otra posible vía de transmisión que se plantea corresponde a la lactancia. A comienzos de la pandemia, se recomendó la suspensión de la misma, debido a la incertidumbre acerca de la presencia de SARS-CoV-2 en la leche materna y pudiera esto actuar como un método de contagio, así como el contacto directo de la madre contagiada con el niño, generando todo ello un aumento del riesgo para transmisión de la enfermedad. Por lo planteado anteriormente, se fomentó la extracción manual (que implica menor contacto madre e hijo), manteniendo los beneficios que la misma conlleva. Posteriormente, ensayos que analizaron la composición de la leche materna, no encontraron evidencia de SARS-CoV-2 en ella. En fin, considerando que predominan los beneficios de la leche materna para

el recién nacido, así como el apego que genera con su madre, se estimula la lactancia, siempre que se mantengan las medidas de seguridad pertinentes.

Existe poca información sobre casos de madres infectadas durante el primer y segundo trimestre del embarazo. La mayoría de los trabajos utilizan como población embarazadas infectadas con SARS-CoV-2 cursando el tercer trimestre. Debido a los escasos datos con los que se cuenta sobre la infección en etapas iniciales del embarazo, es difícil predecir cómo sería el comportamiento del virus y sus consecuencias en los recién nacidos y sus madres de acuerdo a las diferentes etapas de la gestación.

Todas las mujeres infectadas en el tercer trimestre, que requirieron ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos, padecían de comorbilidades previas a la infección, tales como obesidad, diabetes mellitus, hipertensión en el embarazo, entre otras.

En lo que respecta a la duración de la gestación, se esperaba encontrar un aumento de partos pre-términos, debido a que el estado inflamatorio comparte vía fisiopatológica con la inducción del trabajo de parto, sin embargo, no hay demostración que estos se deban a la infección por COVID-19.

En cuanto a la vía de finalización del embarazo, se observó un notable incremento en la realización de cesáreas, no por contraindicación del parto vaginal, sino probablemente por desconocimiento acerca del riesgo de transmisión mediante el mismo, así como por un intento de reducir el tiempo de exposición, intentando evitar así el contagio.

En lo que respecta a las consecuencias del SARS-CoV-2 en los neonatos, se puede consignar de acuerdo a los diferentes trabajos analizados, que no se evidenció la presencia de malformaciones congénitas en los niños nacidos hasta el momento. Si bien existieron muertes neonatales, no se puede confirmar que hayan sido por la propia enfermedad o a causa de otras complicaciones del embarazo independientes a la enfermedad por COVID-19.

Con el primer caso de Coronavirus neonatal en China se evidenció que el PCR para SARS-CoV-2 de hisopado anal continúa sin negativizarse luego de que PCR del hisopado nasofaríngeo sí lo hiciera, siendo esto de suma relevancia para evitar liberar el aislamiento antes de tiempo. En uno de los recién nacidos, se realizó un PCR anal, dando positivo, mientras que el PCR sanguíneo era ya negativo. Se puede asumir entonces, que puede demorar más tiempo en negativizarse o por demora en pasaje a sangre, puede ser un falso negativo.

No hubo ningún resultado que responda de manera contundente a alguno de los objetivos planteados.

CONCLUSIONES:

En conclusión, teniendo en cuenta la bibliografía consultada y los datos disponibles hasta el momento, se podría plantear que las embarazadas infectadas por SARS-CoV-2 no presentan mayor riesgo de contraer la infección debido a la gestación por sí sola. Tampoco se encontró evidencia en los diferentes ensayos analizados de que exista un riesgo aumentado para el desarrollo de complicaciones de la infección por SARS CoV-2 en esta población.

Algunos trabajos analizados plantearon la posibilidad de que exista transmisión vertical de la enfermedad, siendo esta la minoría de los casos.

Según la evidencia hasta el momento actual, no existiría transmisión del SARS-CoV-2 por medio de la lactancia, pero no se ha podido descartar la posibilidad del contagio a través del contacto del recién nacido con la piel del complejo areola-pezones. De todas formas, se necesita una investigación más exhaustiva sobre otras posibles causas de contagio.

De acuerdo a lo analizado, no se encontraron tasas mayores de aborto o parto pre-término en embarazadas cursando COVID-19 comparado con la población general, dado que los casos consignados no tienen una clara relación con la infección, pudiendo deberse a otras comorbilidades presentadas por las pacientes.

No existen contraindicaciones para la finalización del embarazo por parto vaginal. Aunque en varios de los ensayos iniciales la vía predilecta para esta es la cesárea, estudios de investigación más recientes han demostrado que el riesgo neonatal de contraer la infección no se ve aumentado a causa del parto vaginal, por lo que se estimula, siempre que sea posible.

Por último, no se encontró evidencia de malformaciones congénitas o afectaciones graves neonatales debidas a la infección materna por SARS-CoV-2. Cabe destacar que, si bien existieron algunos casos de fallecimientos neonatales, no se pueden atribuir a la infección por sí sola.

Consideramos importante seguir estudiando las implicancias de la infección por SARS-CoV-2 en mujeres embarazadas y las consecuencias sobre sus recién nacidos (sobre todo el seguimiento a largo plazo y desarrollo de estos niños), ya que este es un tema de comienzo reciente, sobre el cual seguramente queda mucho por conocer. Se debería realizar un seguimiento estrecho de las embarazadas en el contexto de la pandemia actual, con el fin de identificar de forma precoz la enfermedad y poder estar alerta a las posibles complicaciones de la misma. Esto puede contribuir a la detección precoz de posibles comorbilidades (diabetes gestacional, hipertensión en el embarazo, existencia de otras

infecciones como VIH, Sífilis, entre otras), que pueden condicionar el curso de la gestación, y empeorar ante una posible infección por SARS-CoV-2.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Webb CM, Valdez LM, et al. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am J Perinatol.* 2020;37(8):861–5.
2. Antoun L, El N, Ahmed I, Patni S, Honest H. Maternal COVID-19 infection, clinical characteristics, pregnancy, and neonatal outcome: A prospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:559–62.
3. Anum S. Minhas, M.D., Paul Scheel, M.D., Brian Garibaldi, M.D., Gigi Liu, M.D., M.Sc., Maureen Horton, M.D., Mark Jennings, M.D., M.H.S., Steven R. Jones, M.D., Erin D. Michos, M.D., M.H.S., Allison G. Hays MD. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant women: A report based on 116 cases. *J Obstet Gynecol.* 2020;223(January):111.e1-111.e14.
4. Ashraf MA, Keshavarz P, Hosseinpour P, Erfani A, Roshanshad A, Pourdast A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of pregnancy and the possibility of vertical transmission. Vol. 21, *Journal of Reproduction and Infertility.* 2020. p. 157–68.
5. Berhan Y. COVID-19, a Disease of Enigma: Why Pregnant Women are Less Vulnerable? *Ethiop J Health Sci.* 2020;30(3):315–8.
6. Bukreyev A, Lamirande EW, Buchholz UJ, Vogel LN, Elkins WR, Claire MS, et al. COVID-19. La historia se repite y seguimos tropezando con la misma piedra. *Semergen.* 2020;46(January):55–61.
7. 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].* 2020;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)
8. Chen Y, Peng H, Wang L, Zhao Y, Zeng L, Gao H, et al. Infants Born to Mothers With a New Coronavirus (COVID-19). *Front Pediatr.* 2020;8:1–5.
9. Cheng VCC, To KKW, Tse H, Hung IFN, Yuen KY. Two years after pandemic influenza A/2009/H1N1: What have we learned? *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(2):223–63.
10. Cosma S, Borella F, Carosso A, Sciarrone A, Cusato J, Corcione S, et al. The “scar” of a pandemic: cumulative incidence of COVID-19 during the first trimester of pregnancy. *J Med Virol.* 2020;(July):4–7.
11. Dashraath P, Wong JJJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol [Internet].* 2020;222(6):521–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>

12. Di Mascio D, Saccone G, Sen C, Mascio D Di, Galindo A, Grünebaum A, et al. Maternal and Perinatal Outcomes of Pregnant Women with SARS-COV-2 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;
13. Egloff C, Vauloup-Fellous C, Picone O, Mandelbrot L, Roques P. Evidence and possible mechanisms of rare maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2. *J Clin Virol* [Internet]. 2020;128:104447. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104447>
14. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, Elshebiny M, Farrag N, Mahdy S, et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *Int J Gynecol Obstet.* 2020;150(1):47–52.
15. Ferrazzi E, Frigerio L, Savasi V, Vergani P, Prefumo F, Barresi S, et al. Vaginal delivery in SARS-CoV-2-infected pregnant women in Northern Italy: a retrospective analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2020;127(9):1116–21.
16. Forestieri S, Marcialis MA, Migliore L, Panisi C, Fanos V. Relationship between pregnancy and coronavirus: what we know. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2020;0(0):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1771692>
17. Jiao J. Under the epidemic situation of COVID-19, should special attention to pregnant women be given? *J Med Virol.* 2020;92(9):1371–2.
18. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod.* 2020;26(6):367–73.
19. 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.
20. Karimi-Zarchi M, Neamatzadeh H, Dastgheib SA, Abbasi H, Mirjalili SR, Behforouz A, et al. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. *Fetal Pediatr Pathol* [Internet]. 2020;39(3):246–50. Available from: <https://doi.org/10.1080/15513815.2020.1747120>
21. Khan S, Peng L, Siddique R, Nabi G, Nawsherwan, Xue M, et al. Impact of COVID-19 infection on pregnancy outcomes and the risk of maternal-to-neonatal intrapartum transmission of COVID-19 during natural birth. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41(6):748–50.
22. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: National population based cohort study. *BMJ.* 2020;369:1–7.
23. Kohler PF, Farr RS. Elevation of Cord over maternal IgG immunoglobulin: Evidence for an active placental IgG transport [39]. *Nature.* 1966;210(5040):1070–1.
24. Kuri-Morales P. Pandemics: COVID-19. *Cir y Cir (English Ed.* 2020;88(3):249–51.

25. Lingkong Z, Xuwei T, Wenhao Y, Xin L, Zhisheng L. First case of neonate infected with novel coronavirus pneumonia in China. 2020;58:10–2.
26. Liu H, Wang LL, Zhao SJ, Kwak-Kim J, Mor G, Liao AH. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol* [Internet]. 2020;139(March):103122. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103122>
27. Lu D, Sang L, Du S, Li T, Chang Y, Yang XA. Asymptomatic COVID-19 infection in late pregnancy indicated no vertical transmission. *J Med Virol*. 2020;92(9):1660–4.
28. Martins-Filho PR, Tanajura DM, Santos HP, Santos VS. COVID-19 during pregnancy: Potential risk for neurodevelopmental disorders in neonates? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2020;250:255–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.05.015>
29. Mimouni F, Lakshminrusimha S, Pearlman SA, Raju T, Gallagher PG, Mendlovic J. Perinatal aspects on the covid-19 pandemic: a practical resource for perinatal–neonatal specialists. *J Perinatol* [Internet]. 2020;40(5):820–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41372-020-0665-6>
30. Mullins E, Evans D, Viner RM, O’Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(5):586–92.
31. Oliveira LV de, Silva CRAC da, Lopes LP, Agra IKR. Current evidence of SARS-CoV-2 vertical transmission: an integrative review. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66Suppl 2(Suppl 2):130–5.
32. Pace RM, Williams JE, Järvinen KM, Belfort MB, Pace CD, Lackey KA, et al. COVID-19 and human milk: SARS-CoV-2, antibodies, and neutralizing capacity. medRxiv Prepr Serv Heal Sci [Internet]. 2020;1–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32995804> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/article-render.fcgi?artid=PMC7523143>
33. Parazzini F, Bortolus R, Mauri PA, Favilli A, Gerli S, Ferrazzi E. Delivery in pregnant women infected with SARS-CoV-2: A fast review. *Int J Gynecol Obstet*. 2020;150(1):41–6.
34. Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? *Lancet* [Internet]. 2020;395(10226):760–2. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30365-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30365-2)
35. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(January):238–44.
36. Rasmussen SA, Jamieson DJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: Responding to a rapidly evolving situation. *Obstet Gynecol*. 2020;135(5):999–1002.
37. Rottenstreich A, Tsur A, Braverman N, Kabiri D, Porat S, Benenson S, et al. Vaginal delivery in SARS-CoV-2-infected pregnant women in Israel: a multicenter prospective analysis. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2020;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05854-2>

38. Rubio MAL. Nacer en los tiempos del COVID-19. *J Negat No Posit Results*. 2019;1–6.
39. Ruiz-Pérez I, Pastor-Moreno G. Measures to contain gender-based violence during the COVID-19 pandemic. *Gac Sanit* [Internet]. 2020;1859:1–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.04.005>
40. 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.
41. Schwartz DA, Dhaliwal A. Infections in pregnancy with Covid-19 and other respiratory RNA virus diseases are rarely, if ever, transmitted to the fetus: Experiences with coronaviruses, parainfluenza, metapneumovirus respiratory syncytial virus, and influenza. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(8):920–8.
42. Sheng WH. Coronavirus disease 2019 (covid-19). *J Intern Med Taiwan*. 2020;31(2):61–6.
43. Stefanovic V. COVID-19 infection during pregnancy: Fetus as a patient deserves more attention. *J Perinat Med*. 2020;48(5):438–40.
44. Trilla A, Trilla G, Daer C. The 1918 “Spanish Flu” in Spain. *Clin Infect Dis*. 2008;47(5):668–73.
45. Tseng JY. Potential implications of SARS-CoV-2 on pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020;59(3):464–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2020.03.025>
46. Valdés G, Neves LAA, Anton L, Corthorn J, Chacón C, Germain AM, et al. Distribution of angiotensin-(1-7) and ACE2 in human placentas of normal and pathological pregnancies. *Placenta*. 2006;27(2–3):200–7.
47. Vogel JP, Tendal B, Giles M, Whitehead C, Burton W, Chakraborty S, et al. Clinical care of pregnant and postpartum women with COVID-19: Living recommendations from the National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. *Aust New Zel J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2020;1–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33119139>
48. Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(5):559–64. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30176-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30176-6)
49. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(7):823–9.

ANEXOS:

Figura 1: Grandes pandemias de la historia.

Extraído de “COVID-19. History repeats itself and we keep stumbling on the same stone” ⁽⁶⁾

