

COVID-19 en mujeres embarazadas. Riesgos y sintomatología presentada

COVID-19 in pregnant women. Risks and symptoms presented

Marian Andreina Jiménez Molina¹, María Gracia Cordero Molina¹, Cristina Lizbeth Parra Zambrano¹, Freddy Rosendo Cárdena Heredia*¹

¹ Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

*freddy.cardenash67@gmail.com



Recibido: 2 de febrero de 2020

Aceptado: 25 de marzo de 2020

Resumen

Antecedentes: la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es un problema de salud pública que se extendió por todo el mundo. Varias infecciones virales como el SARS, el MERS y la influenza se han asociado con resultados adversos durante el embarazo. **Objetivo:** determinar los síntomas y los posibles riesgos en mujeres embarazadas, así como las complicaciones en fetos y recién nacidos cuyas madres fueron infectadas por COVID-19. **Métodos:** los datos incluidos fueron proporcionados de la Web of Science, Cochrane, PubMed y Scopus; se extrajeron los estudios publicados en inglés y español que contenían información sobre el riesgo de COVID-19 en el embarazo. **Resultados:** los primeros síntomas de las pacientes embarazadas con COVID-19 fueron fiebre, tos, disnea, mialgia y fatiga; mientras que la cefalea, hemoptisis, diarrea, y esputo fueron menos comunes. Se determinó en la mayoría de los estudios que no hay evidencia de transmisión vertical materno-fetal en mujeres embarazadas con COVID-19. **Conclusiones:** los hallazgos clínicos en mujeres embarazadas con COVID-19 no son significativamente diferentes en comparación con otros pacientes, y las mujeres embarazadas con COVID-19 no tienen un mayor riesgo de desarrollar neumonía crítica en comparación con las mujeres no embarazadas. Aunque no ha habido signos de infección vertical en los bebés, la infección materna puede causar problemas graves como trabajo de parto prematuro y sufrimiento fetal.

Palabras clave: infecciones por coronavirus, virus SRAS, síndrome respiratorio agudo grave, embarazo.

Abstract

Background: The disease caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) has become a world-wide public health problem. Several viral infections such as SARS, MERS, and influenza have been associated with adverse outcomes during pregnancy. **Objective:** to determine the symptoms and possible risks in pregnant women infected with SARS-CoV-2, as well as the complications in fetuses and newborns whose mothers were infected by the novel coronavirus. **Methods:** a literature review in English and Spanish was performed in order to retrieve information about the risks of COVID-19 during pregnancy. Data was retrieved from scientific publications available on the Web of Science, Cochrane, PubMed, and Scopus websites. **Results:** in pregnant patients, the first symptoms of COVID-19 were fever, cough, dyspnea, myalgia and fatigue; while headache, hemoptysis, diarrhea, and sputum were less common. The majority of studies found no evidence of vertical maternal-fetal transmission in pregnant women with COVID-19. **Conclusions:** Clinical findings in pregnant women with COVID-19 do not differ from non-pregnant patients, and pregnant women with COVID-19 do not have an increased risk of developing critical pneumonia compared to non-pregnant women. Although there is no evidence of vertical infection in babies, maternal infection can cause serious problems such as preterm labor and fetal distress.

Key words: coronavirus infections, SARS virus, severe acute respiratory syndrome, pregnancy.

1 Introducción

El coronavirus o Covid 19 es una enfermedad producida por el virus del SARS COV-2 es un virus de tipo ARN simple conformado por proteínas en forma de espiga, una envoltura, membrana y nucleocapside, el cual ataca principalmente a los pulmones; el surgimiento de esta patología

es reciente, el primer caso se diagnosticó en noviembre 2019. Esta enfermedad se ha convertido en una pandemia mundial llegando a afectar a más de 3 millones de personas en el mundo en todos los países y unos en gran medida y además causando ¼ de millón de muertes a nivel mundial, sumándose a esto un desbalance en económico fatal especialmente en país en desarrollo debido a la cuarentena

obligatoria que ordenó la Organización Mundial de la Salud (OMS). A las embarazadas se las involucra en el grupo de riesgo no por ser pacientes inmunodeprimidas, sino, más bien porque presentan cambios fisiológicos e inmunológicos durante este estado lo cual las hacen susceptibles a cualquier tipo de infección ya sea viral o bacteriana.¹⁻³

Los individuos que son más susceptibles de contraer la infección son las mujeres embarazadas por un estado de inmunocompromiso, personas mayores a 65 años, personas con sistema inmune comprometido, enfermedades crónicas como diabetes e hipertensión arterial^{4,5}.

Se ha desarrollado parámetros de atención para embarazadas con infección por coronavirus (MERS o COVID-19), donde se demuestra que en cualquier semana de embarazo la madre es propensa a la transmisión y al inicio de la incubación la gestante puede permanecer asintomática, aunque no hay datos sobre las complicaciones de la infección por SARS-CoV-2 antes del tercer trimestre;⁶ Hay poca evidencia sobre la transmisión vertical hacia el feto o una transmisión uterina; se cree que la placenta funciona protegiendo al feto de los virus mediante proteínas; no hay una terapia específica para el tratamiento del virus; el COVID 19 es un serio factor de riesgo para complicaciones en embarazo. El embarazo se define como un estado antiinflamatorio, puesto que si existe una inflamación resultará perjudicial para el feto como para la madre; entonces el COVID se conoce como un factor proinflamatorio perjudicial de mayor grado en el primer trimestre de embarazo.⁷⁻⁹

El manejo de un embarazo con la infección se debe mantener bajo un estricto monitoreo materno fetal electrónico, incluyendo el aislamiento, terapia de oxígeno, y tratamiento empírico para infecciones oportunistas, hacer pruebas de laboratorio, incluso mantener un ventilador artificial cerca en el cuarto de aislamiento, siempre teniendo en cuenta un plan para el parto, el equipo encargado debe ser multidisciplinario.^{7,10}

Las primeras guías sobre COVID y embarazo se presentaron en China; hay criterios para diagnosticar la infección en el embarazo como un historial de viajes a zonas epidémicas o contacto con personas sospechosas, síntomas clásicos de enfermedad respiratoria como congestión nasal, rinorrea, taquipnea, fiebre, etc., existirá además un recuento disminuido de leucocitos, así como una indicación en imagenología de enfermedad pulmonar, se confirma el caso por PCR real time cuantitativo de hisopado nasal o sangre, las opciones terapéuticas que se pueden emplear en el embarazo se plantea que ritonavir es uno de los fármacos elegidos para HIV en embarazo sin datos que muestren repercusión fetal, las indicaciones de cuando es necesario terminar el embarazo, si hay complicaciones como fiebre postparto, indica en que ocasiones se permite la lactancia materna, el control de los signos vitales del neonato después del parto.^{2,8,11}

Por lo descrito, surgen las preguntas: ¿Las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con COVID-19 en comparación con otras per-

sonas? ¿Qué complicaciones debemos esperar en los fetos cuyas madres fueron infectadas?

2 Epidemiología

Se ha descrito que una persona puede contagiar de 2 a 3 personas más de su círculo, y depende el tipo de contacto si es íntimo o esporádico; esta patología es considerada una emergencia de salud pública y los servicios de salud no se encuentran preparados para la llegada y el tratamiento de varios pacientes.^{10,12} En Ecuador los casos han aumentado desproporcionadamente y pueden seguir así, y los médicos se preparan para combatir esta pandemia y hacer un énfasis en los grupos de riesgo o prioritarios como lo son la embarazadas.^{10,12}

El virus SARS-CoV-2 es de tipo ARN que codifica 4 proteínas estructurales: S, E, M, N. La proteína N asociada al ARN viral, la proteína S forma estructuras que sobresalen de la envoltura del virus, controla unión al receptor celular y por lo tanto es la proteína determinante del tropismo del virus y además es la proteína que tiene la actividad de fusión de la membrana viral con la celular empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2, presente fundamentalmente en órganos como los riñones, pulmones y corazón, niveles de Angiotensina II altos se han relacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar, el desequilibrio produce inhibición por parte del virus en la enzima convertidora de angiotensina.^{7,13}

El modo de transmisión del SARS – CoV 2 o coronavirus se da mediante la inhalación directa de partículas o gotas de flügge desprendidas por un individuo infectado en el momento de toser, estornudar respirar o hablar, incluso el portador puede ser asintomático en ese momento; inoculación por fómites o superficies contaminadas con saliva o sangre donde las manos principalmente entran en contacto con estas y luego con las mucosas nasal, oral y ocular. Ambas formas de transmisión tienen una tasa elevada de contagio por lo que cada persona infectada representará una amenaza para la salud de la población. No se contagia a través del canal del parto por lo que no hay transmisión vertical.^{12,14}

El virus ingresa mediante endocitosis al endosoma y lisosomas inducen a bajar pH lo que promueve fusión de membrana endosomal y envoltura del virus. Las proteasas celulares destruyen la cápside y el genoma del virus se libera en el citoplasma para que la maquinaria del genoma viral inicie con la replicación y transcripción, se dispersa atacando órganos que expresan la enzima convertidora de angiotensina 2 como su objetivo.^{15,16}

Se han evidenciado altos niveles de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias en pacientes con Covid-19. Su patogénesis incluye la interleuquina 6, la IL-10, el interferón, la proteína quimiotáctica de monocitos 1 y el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos; otras citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1, IL-2, IL-2-receptor- e IL-8. Si la respuesta del sistema inmunológico no es competente para confrontar el virus,

en personas mayores o inmuno deprimidos la afectación será mayor, y activaría el sistema de defensa liberando masivamente citoquinas pro inflamatorias y originando una exagerada inflamación pulmonar asociada al síndrome de dificultad respiratoria aguda.^{7,17}

2.1 Clínica

MERS-CoV, es transmisible por gotitas de saliva (flügge) o por estornudos que luego se depositarán y colonizarán la cavidad nasal y faríngea, para migrar posteriormente hacia los pulmones. La severidad se puede definir por parámetros como frecuencia respiratoria mayor a 30 rpm, saturación de oxígeno menor a 90 %, necesidad de cuidados intensivos, disfunción multiorgánica, o shock. La patología muestra síntomas inespecíficos en las primeras etapas, que incluyen cefalea, malestar general, fiebre baja, escalofríos, mialgia, tos no productiva, anosmia, ageusia, disnea. Los síntomas pueden variar desde algo similar a la gripe o neumonía viral con fatiga. Las complicaciones no obstétricas pueden ser fallos respiratorios severos, coagulación intravascular diseminada, fallo renal, neumonía bacteriana, sepsis, con una tasa de mortalidad 25 %; complicaciones obstétricas como abortos, y partos pre término en embarazos pasados las 24 semanas; así como durante el parto o el puerperio.^{3,11}

Al igual que el SARS-CoV, los pacientes infectados por MERS-CoV también pueden sufrir algunos problemas gastrointestinales. síntomas que incluyen dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. La tasa de mortalidad de los pacientes con MERS-CoV fue más alta (36 %) que en los pacientes con SARS (10 %);^{18,19} pero, el 80 % de las personas suelen presentar síntomas leves estimando los valores se dice que 8 de cada 10 personas presentan síntomas leves y las 2 presentan manifestaciones graves.^{20,21} Los síntomas más graves los suelen presentar los grupos de riesgo que son los mayores de 60 años con alguna enfermedad que altere su sistema como la diabetes, hipertensión arterial, afecciones cardiacas y enfermedades que deprimen el sistema inmune como es el cáncer entre otros. El periodo del 7 a 12 días, después de haber presentado síntomas, la mayoría de las personas presentan complicaciones. En las manifestaciones paraclínicas podemos encontrar elevación del dímero D y la deshidrogena láctica debido a los cambios producidos por el embarazo normalmente el dímero D esta elevado, pero en pacientes con covid-19 esta elevación es significativa.^{22,23}

Lan D., et al.,²⁴ estudiaron a 55 casos sospechosos de infección por COVID-19; solo hubo un paciente con antecedentes de contacto cercano con un caso confirmado de infección por COVID-19 en el grupo confirmado. De 13 casos de fiebre prenatal, solo hubo 1 caso de con temperatura alta que alcanzó 38,5 ° C y resultado negativo de la prueba de SARS-CoV-2, mientras que el resto de casos, la temperatura corporal varió de 37,3 ° C a 38,0 ° C y se prolongó durante 2-3 días sin tratamiento especial. Hubo 28 casos de temperatura postparto que varió de 37,3

°C a 39,2 °C, incluidos 13 casos con temperatura superior a 38 °C. Solo 2 casos tuvieron tos seca en el período posparto, lo que había sido confirmado por la prueba del SARS CoV-2. Ninguna de las gestantes en este estudio, tuvo expectoración, mialgia o fatiga, hemoptisis, dolor de cabeza, palpitaciones, diarrea o disnea.

2.2 Diagnóstico

Para el diagnóstico de un paciente del cual se sospecha Covid-19, se deben cumplir con todas las medidas de protección, y la toma de las muestras de un hisopado faríngeo, un aspirado nasofaríngeo, un aspirado endotraqueal o un lavado broncoalveolase; se deben tomar a partir del 5 día de la aparición de los síntomas.^{10,22,23} El frotis nasofaríngeo este se realiza con un hisopo fino y flexible que viene en el kit para toma de muestras no se pueden utilizar cualquier hisopo como los que son de alginato de calcio o de algodón. Se debe introducir el hisopo por la fosa nasal y paralelo al paladar hasta llegar a rinofaringe, estos hisopos se deben introducir una distancia semejante a la que hay entre la fosa nasal y la abertura externa del oído; una vez introducido se deja ahí por unos 5 segundos para que el hisopo absorba las secreciones, una vez pasado ese tiempo se retira lentamente girándolo de dos a tres veces 180°, una vez afuera los hisopos se colocan en tubos estériles que contengan de 2-3 ml de medio de transporte viral.²⁵

En la radiografía (Rx), los pacientes con Covid-19 tienen opacidades en los alveolos-intersticiales, parcheadas y también se puede identificar un patrón difuso que se ve como asteriscos negros, y estos se suelen encontrar con mayor frecuencia en la periferia y bases pulmonares respetando la zona del hilio pulmonar. Con la tomografía, se pueden detectar densidades con patrones como vidrio deslustrado bilateral con un predominio por las periferias que se da mayormente en las bases pulmonares; estos patrones tienden a variar según el estadio en el que se encuentre la persona, por ejemplo, en personas con estadios tempranos se ven parches, mientras que en estadios más tardíos o avanzados se ven engrosamientos en septales interlobulillares. La Ecografía, también ha demostrado ayudar al diagnóstico ya que esta tiene una mayor sensibilidad que los Rx, entre los hallazgos que se pueden ver son los engrosamientos y las irregularidades en la línea pleural, líneas b difusas además de consolidaciones; el derrame pleural no es un síntoma frecuente en estos pacientes.²⁶

2.3 Pruebas de laboratorio

En la actualidad hay dos tipos de pruebas rápidas que se realizan para el Covid-19, estas son las de secuencia de ARN Covid-19 donde el resultado está listo en 5 minutos, otra es la de inmunoglobulinas IgM e IgG en sangre que el resultado de estas esta alrededor de los 15 minutos. Solo algunas pruebas rápidas están aprobadas por la FDA, estas pruebas rápidas fueron adquiridas por la mayoría de países. En los países que se encuentren en fase 3 del contagio del Covid 19, a todas las embarazadas que estén en trabajo

de parto se les debe hacer un tamizaje con las pruebas rápidas.^{10,27}

3 Tratamiento

Actualmente no existe un tratamiento 100 % efectivo para tratar el COVID19; el medicamento con los cuales se está tratando esta patología se basan en estudios realizados de manera in vitro o en brotes anteriores. Los antivirales como el Lopanovir / Ritonavir se encuentra en Categoría C en el embarazo.²⁷ Esta combinación también es usada en Mujeres embarazadas con lupus eritematoso sistémico (LES) o VIH en los cuales su beneficioso ha sido mayor que el riesgo, a dosis de 400mg y 100mg cada 12 horas por 6 – 10 días. Dashaarath P., et al.,² encontraron que este medicamento en ratones causo defectos cráneo faciales, inducción al aborto espontáneo. El Resenavir, aun en estudios en fase 3, donde se ha observado que impide la replicación de del SARS-COV 2 in vitro; hasta ahora se lo recomienda de manera segura durante la gestación con una dosis de inicio de 100mg IV una diaria por 7-9 días.²⁷⁻²⁹ El Arbidol, medicamento clasificación C, aún no se encuentra aprobado por la FDA, es un antigripal, el cual está siendo usado para reducir las concentraciones de SARS-COV2, disminuyendo su gravedad, en dosis de 200mg/8h por 10 días.

En relación a los medicamentos antipalúdicos o antimaláricos, la Cloroquina / Hidroxicloroquina tienen actividad antiviral, se lo suele usar generalmente para trata LES y es capaz de interrumpir la glucosilación de receptores celulares del SARS COV y una alcalinización del fagolisosoma lo cual hace que no se produzca replicación viral. Aunque este medicamento atraviesa la placenta puede ser administrado en cualquier trimestre del embarazo, siempre tratando de mantener las concentraciones plasmáticas. La dosis de Cloroquina es de 200mg dos veces al día por 10 días y la hidroxicloroquina, tiene una dosis de inicio de 400mg dos veces al día, luego continuar con dosis de 200 mg dos veces al día por 4 – 6 días. Se lo suele asociar con Azitromicina.^{27,28}

Los antibióticos como, Azitromicina, es un fármaco de categoría B durante el embarazo, medicamento que es usado en neumonías adquiridas por la comunidad en dosis de 500mg vía oral como dosis inicial y continuar con dosis de 250mg por 4-5 días.³⁰

Los antiparasitarios, tipo Ivermectina, demostró su eficacia contra el COVID-19, que se presenta como una segunda línea de fármacos, es un fármaco aprobado por la FDA que se sabe que tiene una actividad antiviral de amplio espectro contra varios virus en condiciones in vitro, puede inhibir la replicación viral. El tratamiento único de este fármaco fue capaz de reducir el virus hasta 5000 veces en cultivo en 48 h; sin embargo, no hay suficiente evidencia para respaldar este fármaco para ser utilizado en el embarazo.^{31,32}

Los inmunomoduladores del tipo Sorilumab/Tocilizumab, se cree que pueden mejorar el daño del tejido pulmonar causado por liberación de citoquinas. El Interferón, se conoce que inhibe la replicación viral.

El uso de corticoides y tocilizumab va a depender del test del CURB 65, el cual debe ser mayor de 2 puntos tomando en cuenta lo siguiente: saturación <90, frecuencia respiratoria >30x', infiltrados pulmonares >30 %, ferritina >700ng/ml, Dímero d >1000 ug/L, e interleucina 6 >5pg/ml. En donde se administrará: Metilprednisolona en dosis bajas de 1mg/Kg Intravenoso al día por un periodo de 3 días o una dosis intermedia de 125mg en 1 hora durante 3 días. Como alternativa se recomienda la Dexametasona en dosis bajas de 10mg IV por tres días, y las altas en 80mg IV por 3 días igualmente. Tocilizumab se administrará 400mg diluidos en 100 ml solución salina al 0,9 % en 1 hora, si no mejora, repetir dosis en 24h, en caso de mejoría no repetir. La OMS no recomienda el uso de estos medicamentos ya que debemos valorar mucho el riesgo – beneficio que presenta el fármaco. Si la mujer se encuentra en la semana 34 o menos y se debe inducir el parto se debe administrar rápidamente estos medicamentos para la maduración pulmonar en las dosis indicadas en parto prematuro.^{23,28}

Por lo general se combina el lopanavir o ritonavir más Cloroquina y en casos más severos se le indicara interferón Beta. Hidroxicloroquina + azitromicina es otra de las combinaciones usadas Lopanavir- Ritonavir + Rendesivir es otra de las combinaciones usadas pero en menor cantidad.^{23,28}

Las transfusiones, como el plasma ayudan a disminuir la duración de la severidad del Covid. Al necesitar un trasplante es necesario medir los valores de TP/INR estos deben encontrarse superiores a 1,5 del valor normal, si se encuentra en este nivel se recomendará la transfusión de plasma fresco congelado en dosis de 25mg/Kg. En caso de que el fibrinógeno se encuentre inferior a 1,5g/l se transfundirá crioprecipitados en dosis de 1 concentrado por cada 10kg de peso. Si las plaquetas están inferiores a 50.000 mm³, es recomendable transfundir un concentrado de plaquetas en dosis de 1 concentrado por cada 10 kg de peso. Si el paciente no presenta coagulación intravascular diseminada es recomendable se recomienda la administración de ácido tranexámico intravenoso en caso de sangrados severos. En caso que el paciente no presente sangrado, pero tenga plaquetas inferiores a 20.000/mm³ se debe realizar una transfusión plaquetaria.^{23,28}

El uso de terapia antitrombótica en pacientes Covid 19 positivo y con dificultad respiratoria, se trata según el estadio que se encuentren: leve, heparina de bajo peso molecular por 2 semana en como tratamiento profiláctico; moderado, heparina de bajo peso molecular por 2 semanas y una semana más después de que el cuadro haya mejorado. Durante la hospitalización se usa heparina de bajo peso molecular como profilaxis por dos semanas y adicionar un mes de tratamiento profiláctico a nivel domiciliario. Realizar una valoración durante el 3 trimestre hasta el momento del parto y continuar durante 6 meses después del mismo.^{23,33,34}

4 Conclusion

Si una gestante llega a presentar positivo para COVID19, debe ser aislada a un cuarto de aislamiento con presión negativa para que se produzca el recambio de aire de 12 veces por hora, en caso de que el centro de salud no cuente con este tipo de habitaciones se recomienda una habitación climatizada y ventilación natural, manteniendo siempre la puerta cerrada; además, debe contar con un equipo multidisciplinario de especialistas (intensivista, anestesiólogo, obstetra, neonatólogo, infectólogo y enfermera obstetra) que cuenten con equipo de protección adecuado para evitar más contagios a este personal, además, deberán estar en contacto con la paciente embarazada lo menos posible y a una distancia de 2m.,³⁵⁻³⁷ Se debe valorar el cuadro clínico y la clasificación de la severidad.³³ Es necesario tomar en cuenta el control estricto de los signos vitales y de la saturación de oxígeno; si es necesario se complementa oxígeno con bigotera nasal de alto flujo para controlar la oxigenación. Es preciso la realización permanente de pruebas de gasometría, función renal, enzimas cardíacas dependiendo de la clínica y antecedentes que presente la paciente.³⁵⁻³⁷

En el caso de que la paciente este en un estadio de la enfermedad leve y no presente complicaciones obstétricas se puede realizar un aislamiento domiciliario con controles por telemedicina; en cuanto haya mejorado, y no presente ya signos ni síntomas de la enfermedad, se continuará con los controles prenatales 14 días posteriores a su mejoría; además se debe realizar una ecografía fetal para ver como continúa su embarazo, aunque hasta ahora no se ha reportado la restricción del crecimiento fetal en las gestantes con Covid 19.³⁵⁻³⁷ Además, las embarazadas infectadas con Covid 19 deben recibir información adecuada sobre alimentación y cuidados en el lactante; no se recomienda la suspensión de la leche materna, esta se debe iniciar una hora después del parto y seguir las indicaciones apropiadas para realizar la misma.²³

5 Conclusiones

Podemos decir que las embarazadas al encontrarse dentro de los grupos de riesgo debemos tener claro cuál es su manejo, como bien mencionamos es importante que al ser diagnosticada una paciente con esta enfermedades aislé en el hospital y mantenerla monitorizada tanto ella como su bebe para que no exista ninguna complicación; además debemos aplicar el tratamiento adecuado según el avance de la enfermedad como ya pudimos ver existen diferentes tipos de tratamiento y combinación de los mismos pero por lo general, se está usando antiinflamatorios, antibióticos y anticoagulantes; en algunos casos si es necesario incluso realizar transfusiones sanguíneas se las, siempre tratando de mantener el bienestar del feto y de la madre.

6 Fuente de Financiamiento

Este estudio es autofinanciado.

7 Conflicto de Intereses

No existen conflictos personales, profesionales, financieros de otro tipo.

8 Consentimiento Informado

Los autores cuentan con el consentimiento informado de los pacientes para la investigación, la publicación del caso y sus imágenes.

Referencias Bibliográficas

1. Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Yang L, et al. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Jul 1;215(1):127-32.
2. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Jun 1;222(6):521-31.
3. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. Vol. 222, *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* Mosby Inc.; 2020. p. 415-26.
4. Zhang L, Jiang Y, Wei M, Cheng BH, Zhou XC, Li J, et al. Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 in Hubei Province. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2020 Mar 7;55:E009.
5. Masmegan S, Pomar L, Lepigeon K, Favre G, Baud D, Rieder W. COVID-19 and pregnancy. *Rev Med Suisse.* 2020 May 6;16(692):944-6.
6. Rajewska A, Mikołajek-Bedner W, Lebdowicz-Knul J, Sokołowska M, Kwiatkowski S, Torbé A. COVID-19 and pregnancy-where are we now? A review. Vol. 48, *Journal of Perinatal Medicine.* De Gruyter; 2020. p. 428-34.
7. 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 Jun 1;37(8):861-5.
8. 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 Jul 1;144(7):799-805.
9. 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.* 2020 Mar 7;395(10226):809-15.
10. Wang S shuai, Zhou X, Lin X guang, Liu Y yan, Wu J li, Sharifu LM, et al. Experience of Clinical Management for Pregnant Women and Newborns with Novel Coronavirus Pneumonia in Tongji Hospital, China. *Curr Med Sci.* 2020 Apr 1;40(2):285-9.

11. Phoswa WN, Khaliq OP. Is pregnancy a risk factor of COVID-19? *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. Elsevier Ireland Ltd; 2020.
12. Jamieson DJ, Steinberg JP, Martinello RA, Perl TM, Rasmussen SA. Obstetricians on the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Front Lines and the Confusing World 26. of Personal Protective Equipment. *Obstet Gynecol*. 2020 Jun 1;135(6):1257–63.
13. Speth MM, Singer-Cornelius T, Oberle M, Gengler I, Brockmeier SJ, Sedaghat AR. Olfactory Dysfunction and Sinonasal Symptomatology in COVID-19: Prevalence, Severity, Timing, and Associated Characteristics. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2020 Jul 1;163(1):114–20.
14. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of covid-19. Vol. 50, *Turkish Journal of Medical Sciences*. *Turkiye Klinikleri*; 2020. p. 563–70.
15. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. Vol. 14, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Publishing Group; 2016. p. 523–34.
16. Lee KS. Pneumonia associated with 2019 novel coronavirus: Can computed tomographic findings help predict the prognosis of the disease? Vol. 21, *Korean Journal of Radiology*. Korean Radiological Society; 2020. p. 257–8.
17. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020 May 5;172(9):577–82.
18. Parisa Maleki D, Fariba K, Fatemeh S, Bahram M, Shahla C, Zatollah A. COVID-19 and pregnancy: a review of current knowledge. *Le Infez Med*. 2020 Jun 1;28(1):46–51.
19. Yu ITS, Li Y, Wong TW, Tam W, Chan AT, Lee JHW, et al. Evidence of Airborne Transmission of the Severe Acute Respiratory Syndrome Virus. *N Engl J Med*. 2004 Apr 22;350(17):1731–9.
20. Lopez Zuñiga D, López Zuñiga MA. COVID-19 diagnosis through image. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(3):140.
21. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. Vol. 25, *Tropical Medicine and International Health*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 278–80.
22. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr 1;8(4):420–2.
23. 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. Vol. 26, *Molecular human reproduction*. NLM (Medline); 2020. p. 367–73.
24. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered from COVID-19. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 1502–3.
25. Ministerio de Sanidad República de España. Manejo de la mujer embarazada y el recién nacido con COVID 19. [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 16]. p. 19–21. Available from: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Documento_manejo_embarazo_recien_nacido.pdf
26. Borre-Naranjo D, Santacruz J, Gonzalez-Hernandez J, Anichiarico W, Rubio-Romero J. Infección por SARS-CoV-2 en la paciente obstétrica: una perspectiva desde el cuidado crítico. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2020 Apr;20(2):98–107.
27. Thornton JG. COVID-19 in pregnancy. Vol. 127, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 1122.
28. Herrera M, Arenas J, Rebolledo M, Baron J, De Leon J, Yomayusa N, et al. Embarazo e Infección por Coronavirus COVID 19 Información para Profesionales de la salud Update II: Abril 1 2020 Por Fundación Internacional de Medicina Materno Fetal Guías y Flujograma de Manejo: COVID 19 y Embarazo de la FIMMF. 2020.
29. Córdoba Vive S, Fonseca Peñaranda G. COVID-19 y Embarazo. *Rev Med Costa Rica*. 2020 Jun 1;85(629):22–6.
30. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Cuidar a mujeres embarazadas y recién nacidos con confirmación o sospecha de COVID-19. 2020 Mar.
31. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020 Jun 1;178:104787.
32. Nicolas P, Maia MF, Bassat Q, Kobylinski KC, Monteiro W, Rabinovich NR, et al. Safety of oral ivermectin during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal*. 2020 Jan 1;8(1):e92–100.
33. Sharma KA, Kumari R, Kachhawa G, Chhabra A, Agarwal R, Sharma A, et al. Management of the first patient with confirmed COVID-19 in pregnancy in India: From guidelines to frontlines. *Int J Gynecol Obstet*. 2020 Jul 1;150(1):116–8.
34. Ministerio de Salud de Colombia. Lineamiento para el uso de pruebas de laboratorio de Salud Pública (LSP) en el marco de la emergencia sanitaria por COVID 19 en Colombia. [Internet]. Ministerio Salud de Colombia. 2020 [cited 2020 Aug 16]. p. 1–19. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/RID/lineamientos-pruebas-lsp-covid-19.pdf>
35. Stephens AJ, Barton JR, Bentum NAA, Blackwell SC, Sibai BM. General Guidelines in the Management of an Obstetrical Patient on the Labor and Delivery Unit during the COVID-19 Pandemic. Vol. 37, *American Journal of Perinatology*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2020. p. 829–36.
36. 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. Vol. 56, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. John

Wiley and Sons Ltd; 2020. p. 15–27.

37. Caparros González R. Maternal and neonatal consequences of coronavirus COVID-19 infection during pregnancy: a scoping review. *Rev Esp Salud Publica.* 2020 Apr 17;94:2, 6.



