



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

ALTERNATIVAS ACTUALES SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID-19  
DURANTE EL EMBARAZO

CELI YAGUACHI ERIKA ALEXANDRA  
MÉDICA

MACHALA  
2021



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

ALTERNATIVAS ACTUALES SOBRE EL TRATAMIENTO DE  
COVID-19 DURANTE EL EMBARAZO

CELI YAGUACHI ERIKA ALEXANDRA  
MÉDICA

MACHALA  
2021



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

ALTERNATIVAS ACTUALES SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID-19 DURANTE  
EL EMBARAZO

CELI YAGUACHI ERIKA ALEXANDRA  
MÉDICA

REYES PEREZ LUIS FRANCISCO

MACHALA, 24 DE AGOSTO DE 2021

MACHALA  
24 de agosto de 2021

# ALTERNATIVAS ACTUALES SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID-19 DURANTE EL EMBARAZO

*por* Erika Alexandra Celi Yaguachi

---

**Fecha de entrega:** 09-sep-2021 12:44p.m. (UTC-0500)

**Identificador de la entrega:** 1628615098

**Nombre del archivo:** Trabajo\_de\_titulacion.docx (151.68K)

**Total de palabras:** 6316

**Total de caracteres:** 34400

## CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, CELI YAGUACHI ERIKA ALEXANDRA, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado ALTERNATIVAS ACTUALES SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID-19 DURANTE EL EMBARAZO, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 24 de agosto de 2021



CELI YAGUACHI ERIKA ALEXANDRA  
0706726361

## RESUMEN

**INTRODUCCION:** El embarazo puede comprometer el sistema inmunológico y, potencialmente, la infección por SARS-CoV-2 puede aumentar el riesgo de neumonía en mujeres embarazadas en comparación con mujeres no embarazadas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) designó a las mujeres embarazadas como un grupo vulnerable basándose en informes preliminares de un mayor riesgo de muerte fetal, parto prematuro y restricción del crecimiento fetal (FGR). **OBJETIVO:** Describir las diferentes alternativas de tratamiento para el covid-19 en las mujeres embarazadas. **METODO:** Se realizó una revisión bibliográfica de últimas publicaciones científicas indexadas utilizando bases de datos como: PubMed, MESH, COCHRANE, NCBI, NIH para recopilar información acerca de las alternativas actuales sobre el tratamiento de covid 19 durante el embarazo. **CONCLUSION:** Actualmente, se usa una cantidad limitada de medicamentos para tratar el coronavirus. No hay suficientes estudios en la literatura para defender la seguridad de la mayoría de los medicamentos utilizados para combatir la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo y la lactancia. Se ha demostrado en estudios con animales que el uso de ciertos medicamentos que se utilizan actualmente para el SARS-CoV-2, usualmente presentan alguna reacción adversa durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, se requieren estudios bien completados para considerar la seguridad de los medicamentos anti-COVID-19 durante los ciclos de embarazo y lactancia.

**PALABRAS CLAVE:** covid 19, consideraciones farmacológicas, medicamentos, embarazo.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Pregnancy can compromise the immune system and potentially SARS-CoV-2 infection can increase the risk of pneumonia in pregnant women compared to non-pregnant women. The World Health Organization (WHO) designated pregnant women as a vulnerable group based on preliminary reports of an increased risk of stillbirth, preterm birth, and fetal growth restriction (FGR). **OBJECTIVE:** To describe the different treatment alternatives for covid-19 in pregnant women. **METHOD:** A bibliographic review of the latest indexed scientific publications was carried out using databases such as: PubMed, MESH, COCHRANE, NCB, NIH to collect information about current alternatives on the treatment of covid 19 during pregnancy. **CONCLUSION:** Currently, a limited number of drugs are used to treat coronavirus. There are not enough studies in the literature to defend the safety of most drugs used to fight SARS-CoV-2 infection during pregnancy and breastfeeding. It has been shown in animal studies that the use of certain drugs that are currently used for SARS-CoV-2, usually presents an adverse reaction during pregnancy and lactation. Therefore, well-completed studies are required to consider the safety of anti-COVID-19 medications during the pregnancy and lactation cycles.

**KEYWORDS:** covid 19, pharmacological considerations, medications, pregnancy.

## INDICE

PORTADA	
NOTA ANTIPLAGIO	
CESION DE DERECHO	
RESUMEN .....	6
ABSTRACT .....	7
INDICE.....	8
INTRODUCCION.....	9
DESARROLLO .....	11
COVID 19.....	11
COVID Y EMBARAZO .....	11
CUADRO CLINICO .....	11
FACTORES DE RIESGO .....	12
EPIDEMIOLOGIA.....	13
DIAGNOSTICO .....	13
TRATAMIENTO .....	14
NO TERAPEUTICO .....	14
TERAPEUTICO .....	15
CONCLUSIONES.....	27
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	28

## INTRODUCCION

Todos los años en Ecuador, hay al menos 300.000 mujeres gestantes, las cuales son susceptibles al virus SARS-Cov-2. Teniendo en consideración el estado de inmunocompromiso de las gestantes, esta población de embarazadas constituye un grupo vulnerable, susceptible de contagio por SARS COV 2 si no se aplican las medidas que corresponden como prevención, control y tratamiento, con el riesgo de sufrir consecuencias que pueden llegar a ser fatales para la madre y el recién nacido. (1)

En diciembre del 2019 en Wuhan (China), notificó a la Organización Mundial de la Salud acerca de un grupo de casos de neumonía. Se identificó un caso nuevo de coronavirus, síndrome respiratorio agudo severo, coronavirus 2 (SARS-CoV-2), y este brote fue declarado a nivel mundial en enero de 2020, como una emergencia de salud pública. Posteriormente, el agente patógeno se propagó rápidamente por China y otros países del mundo, declarando la pandemia el 11 de marzo de 2020. (2) La pandemia ha causado más de 2,9 millones de muertes e infectado a más de 135 mil personas al 11 de abril de 2021. (3)

El primer contagio por covid-19 en Ecuador se confirma el 29 de febrero del 2020, motivo por el cual se activó el COE Nacional para coordinar la emergencia, debido que el 11 de marzo de 2020, la OMS declaró la pandemia mundial COVID-19, en Ecuador mediante el Acuerdo Ministerial No 00126-2020 emitido el 11 de marzo por el Ministro de Salud, se proclamó Estado de Emergencia Sanitaria en el Sistema Nacional de Salud. (4)

El Ministerio de Salud Pública del Ecuador mediante su último boletín epidemiológico publicado el 12 de septiembre de 2020, reporta 116.451 casos confirmados con prueba PCR, 7.083 eran casos confirmados, 3.781 casos probables, de los cuales 96.2020 casos recuperados y 10.861 fallecidos. En relación al género, el 51.55% masculinos y el 48.45% femenino; teniendo una cifra elevada de casos, en el rango de edad de 20 a 49 años, con un total de 235.094 casos. (5) La sintomatología que se encuentra presente en este grupo poblacional son similares a la población general, tomando en consideración el alza térmica, tos, astenia, disnea, anosmia y agusia. (6) En algunas zonas de todo el mundo, se descubrió que hasta el 15% de las mujeres embarazadas poseían pruebas de reacción en cadena de la polimerasa positivas para el SARS CoV-2 al momento de la admisión para el parto. (7)

Tomando en consideración las complicaciones de la infección por COVID-19 en las embarazadas como ruptura prematura de membrana y partos prematuros, así como también los riesgos potenciales de transmisión vertical, aunque no hay mucha evidencia de la misma se ha convertido en un problema importante, debido a la poca información que existe al respecto. Por estos antecedentes el presente trabajo tiene como objetivo describir las diferentes alternativas de tratamiento para el covid-19 en las mujeres embarazadas, mediante la revisión bibliográfica de artículos científicos para el manejo y tratamiento oportuno en este grupo de pacientes

## **DESARROLLO**

### **COVID 19**

Los coronavirus son virus de ARN monocatenario de sentido positivo de origen zoonótico rodeados por una envoltura. La familia Coronaviridae tiene la subfamilia Orthocoronavirinae que se divide en cuatro géneros, a saber, coronavirus Alfa, Beta, Gamma y Delta. Actualmente, se han identificado siete coronavirus humanos, todos los cuales pertenecen a los géneros de coronavirus Alfa y Beta. El coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS CoV), el coronavirus del síndrome de dificultad respiratoria aguda severo (SARS-CoV) y el nuevo coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) pertenecen al género Beta coronavirus. (8)

### **COVID Y EMBARAZO**

Las infecciones por SARS-CoV-2 parecen causar manifestaciones pulmonares graves, incluida la neumonía, que es la infección no obstétrica más prevalente que se presenta durante la gestación, síndrome de dificultad respiratoria aguda, microembolia generalizada y trastornos hemorrágicos y, por lo tanto, un aumento de la morbilidad y la mortalidad entre las pacientes embarazadas es una preocupación razonable. (9) Al igual que las mujeres adultas no embarazadas, las gestantes contagiadas y confirmadas por coronavirus desarrollan una enfermedad grave o crítica en el 9% -14% de los casos.(10)

Según la literatura disponible inicialmente, el riesgo de transmisión vertical es del 5% al 30%, pero es posible que no se informe debido a la falta de un diagnóstico temprano. Los receptores ACE2 y las moléculas TMPRSS2 se expresan en gran medida en la placenta y la expresión alcanza su punto máximo a término, y el virus a menudo invade la placenta y rara vez provoca un aborto espontáneo. (8)

### **CUADRO CLINICO**

El período medio de incubación de COVID-19 es de 5,2 días y más del 90% de las personas infectadas desarrollan síntomas en los primeros 10 días. Por lo tanto, se recomienda un período de seguimiento de 14 días después de haberse relacionado con un caso positivo de coronavirus. (8) Según los primeros reportes en mujeres embarazadas, el curso clínico de COVID-19 suele ser leve (86%), severo (9%) o crítico (5%), lo que es similar a la distribución

del curso clínico observado en la población en general, que es leve (81%), grave (14%) o crítica (5%). (9)

Los síntomas más comunes informados por mujeres embarazadas con covid-19 sospechado o confirmado fueron fiebre (40%) y tos (41%); recuento elevado de glóbulos blancos (26%), linfopenia (33%) y niveles elevados de proteína C reactiva (49%) fueron los hallazgos de laboratorio más comunes. (11)

La dificultad para respirar se presenta por lo general en el 18% de las pacientes con SARS-CoV-2. Aunque, la disnea fisiológica que se presenta debido al aumento de la demanda materna de oxígeno originado por aumento del metabolismo, la anemia gestacional y el consumo de oxígeno fetal es frecuente durante la gestación. (12)

Los resultados de una revisión sistemática in vivo y un metanálisis sugieren que las mujeres embarazadas con infección sintomática por SARS-CoV-2 tienen menos probabilidades de desarrollar fiebre y mialgia y es más probable que reciban cuidados intensivos, requieran ventilación y experimenten un significativo riesgo de parto pretermino en comparación con mujeres no embarazadas (13)

## **FACTORES DE RIESGO**

Se ha informado que las mujeres con comorbilidades médicas preexistentes, edad avanzada, índice de masa corporal (IMC) alto y mujeres de grupos étnicos negros, asiáticos y minoritarios tienen un mayor riesgo de hospitalización o un resultado severo. (14)

Sin embargo, la mayoría de los estudios hasta la fecha son informes de casos, series de casos y estudios de cohortes institucionales o de registros no basados en la población, y hay una falta de datos a nivel de población para informar las tasas de incidencia precisas y descripciones no sesgadas de las características y resultados. (14)

Las gestantes con SARS-CoV-2 poseen un índice de masa corporal aumentado en comparación con las mujeres no embarazadas con la enfermedad y eran más propensas a tener diabetes preexistente. (11)

## **EPIDEMIOLOGIA**

Actualmente, las madres con Covid-19 poseen resultados más prometedores en comparación con el SARS y el MERS. Según las estadísticas se evidencia una tasa de letalidad del 0%, 18% y 25% para Sars-Cov-2, SARS y MERS, proporcionalmente, tomando en consideración que la insuficiencia respiratoria progresiva y la sepsis grave fueron las causas más frecuentes de SARS Y MERS. (12)

Según la (OPS) en Washington el 22 de septiembre de 2020, desde los primeros casos de coronavirus en América latina, se asentaron 60.458 sucesos comprobados de coronavirus entre gestantes, comprendiendo 458 defunciones, o 1%, en 14 países de las Américas. (15)

Tomando en consideración los datos epidemiológicos más recientes de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) del cual informa que hasta el 14 de septiembre del 2020 se registró en México un mayor número de fallecimientos, con 140 defunciones entre 5.574 sucesos en mujeres en estado de gestación y posparto, seguido de Brasil, con un numero de 135 defunciones en 2.256 femeninas detectadas con coronavirus. (15)

Se reportaron en Estados Unidos 44 defunciones entre 20.798 de sexo femenino, En Colombia se informó de 40 fallecimientos en 2.726 femeninas en estado de gestación y Perú 35 fallecimientos entre 19.909 femeninas en estado de gestación y posparto. Además se reportó en Panamá 8 defunciones en 525 mujeres gestantes, declarándose así una tasa de mortalidad materna importante con 10,1 entre los países que reportan.(15)

## **DIAGNOSTICO**

La detección de ácido nucleico viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) es el gold standard actual y la prueba de confirmación para COVID-19. La sensibilidad de la RT-PCR depende del ensayo de RT-PCR preciso, el patrón de prueba obtenida, la característica de la muestra y el curso de la enfermedad en el momento de la prueba. La RT PCR puede ser falso negativo en estados de baja carga viral, como la fase muy temprana o tardía de la enfermedad. Se recomiendan hisopados nasofaríngeos y orofaríngeos para la detección o el diagnóstico de una infección temprana. (8)

Las imágenes de tórax tienen la posibilidad de asistir, mas no de sustituir, la verificación molecular de coronavirus. Las características que se encuentran en una radiografía simple de tórax son el sombreado del espacio aéreo periférico y opacidades bilaterales en vidrio esmerilado multilobar, así como también se pueden encontrar ciertas consolidaciones en una tomografía computarizada de tórax. (12)

No obstante, cuando se decide hacer una tomografía computarizada de tórax en una mujer gestante, las inquietudes en relación a los efectos teratogénicos que se puede originar por la radiación ionizante en el feto son inevitables. Es confortable conocer que la cantidad de radiación fetal para una tomografía computarizada de tórax rutinaria se considerara 0.03 mGy y que la exposición de radiación <50 mGy no se relacione con una alta incidencia a desarrollar anomalías en el feto o abortos. Tomando en consideración que el contraste yodado intravenoso atraviesa la placenta, múltiples estudios de ningún modo han evidenciado teratogenicidad o alteraciones tiroideas en el recién nacido.(12)

## **TRATAMIENTO**

### **- NO TERAPEUTICO**

*Cuidado prenatal:* En una pandemia, las medidas de distanciamiento social han demostrado ser eficaces para reducir la transmisión de enfermedades mediante la racionalización de los proveedores de atención médica en grupos autosuficientes, cada uno compuesto mínimamente por el personal de atención, residente, interno y de enfermería o partería. (12)

Sostener la oportuna comunicación en relación al seguimiento del control prenatal y comunicar a la embarazada de menor riesgo el cronograma nuevo de inspecciones prenatales, de esta forma se orienta sobre las prevenciones y cuidados en caso de existir una sospecha o confirmación de coronavirus, en el cual se puede incluir el manejo de tecnologías de la información y comunicación. Sostener el tratamiento prenatal recurrente como: hierro, calcio ácido fólico o AAS (ácido acetilsalicílico); además se recomienda no posponer pruebas de imagen o exámenes de laboratorio indispensables por el compromiso de coronavirus en gestantes sanas o asintomáticas.(1)

*Vigilancia fetal:* El compromiso respiratorio prolongado incrementa el peligro de desarrollar limitación del desarrollo fetal como consecuencias de la hipoxia materna, que estimula la

liberación de vasoconstrictores potentes como la preproendotelina-1 y el factor HIF-1 inducido por la hipoxia, dando como resultado hipoperfusión placentaria y disminución del suministro de O<sub>2</sub> al feto. Dado que la disminución del desarrollo intrauterino implica aproximadamente el 10% de los embarazos con coronavirus, monitorearíamos al feto con al menos 1 evaluación ecográfica del crecimiento después de la recuperación materna. (12)

*Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO):* es una estrategia de apoyo invasiva para la insuficiencia cardíaca, respiratoria o cardiorrespiratoria combinada cuando las opciones de tratamiento convencionales han fallado. La ECMO se ha implementado con éxito para el tratamiento de enfermedades graves en pacientes embarazadas y posparto, incluso durante la pandemia anterior. El uso de ECMO para el SDRA (síndrome de dificultad respiratoria aguda) durante la pandemia de H1N1 salvó muchas vidas maternas y fetales; sin embargo, pocos estudios informan el uso de ECMO para mujeres embarazadas y posparto durante esta pandemia.(16)

#### - **TERAPEUTICO**

*Colchicina:* es un agente antiinflamatorio que se usa comúnmente para tratar la gota, la pseudogota, fiebre mediterránea familiar y la pericarditis. Se sabe que la colchicina atraviesa la placenta y su uso durante el embarazo es controvertido debido a las preocupaciones sobre la teratogénesis, que se demostró por primera vez en animales expuestos a dosis altas. Se observaron abortos espontáneos y malformaciones importantes en la descendencia de ratones inyectados con colchicina en una dosis mínima de 0,5 mg / kg, una dosis mucho más alta que la que se prescribe típicamente en humanos. También se observó una alta mortalidad fetal en la descendencia de hámsteres preñados inyectados con una dosis de colchicina de 10 mg / kg. (17)

La colchicina inhibe la división celular (actúa sobre las tubulinas de los microtúbulos y previene la formación del huso mitótico), Reduce la quimiotaxis, adhesión y movilización de neutrófilos, disminuye la movilización y desgranulación lisosomal y reduce la liberación de sustancias proinflamatorias. (18)

Las directrices actuales de Australia clasifican la colchicina en la categoría D, que incluye "medicamentos que han causado, se sospecha que han causado o se puede esperar que causen,

una más grande incidencia de malformaciones fetales humanas o trastornos irreversibles". La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos clasifica la colchicina en la categoría C, que abarca los medicamentos en los que no se puede excluir el riesgo fetal. La advertencia del fabricante solicita a las pacientes que hablen sobre el uso del medicamento con su médico durante el embarazo, pero no lo contraindica estrictamente. (17)

Además, se ha descrito la transmisión de colchicina durante la lactancia, pero esta relación no se ha establecido completamente; por tanto, el uso de este fármaco durante la lactancia se caracteriza por ser riesgoso. (18)

### *Corticoesteroides*

La OMS recomienda el uso frecuente de corticosteroides sistémicos (no inhalados), debido a que parece retardar el aclaramiento viral sin ninguna supervivencia, pese a que ni la hidrocortisona ni metilprednisolona atraviesa fácilmente la placenta, la hiperglucemia materna puede ser causada por una exposición prolongada de dichos medicamentos; siendo esto catalogado como inmunosupresor sosteniendo así la replicación de los virus respiratorios dentro de las células epiteliales pulmonares. (12)

No obstante, en casos de prematuridad acelerada, alumbramiento por indicaciones obstétricas o médicas, la disposición de utilizar corticosteroides para precipitar la madurez fetal y para disminuir las complicaciones que se pueden presentar antes del parto deber ser individualizado. (12)

El ensayo RECOVERY dedujo que la *dexametasona* en dosis baja (6 miligramos) origino una disminución de la mortalidad hasta en un tercio entre los pacientes con coronavirus que necesitaron ventilación mecánica y un quinto entre los que recibieron oxígeno suplementario. Las mujeres embarazadas en este estudio recibieron prednisolona oral o hidrocortisona intravenosa. El RCOG recomienda que las mujeres en estado de gestación que desarrollen COVID-19 de moderado a grave deben recibir prednisolona oral o hidrocortisona intravenosa. (19)

A pesar de algunos resultados contradictorios, estudios en animales y humanos han encontrado que el uso de corticosteroides en el primer trimestre del embarazo aumenta el riesgo de que un recién nacido tenga labio leporino con o sin paladar hendido. El uso

sistémico a largo plazo de corticosteroides durante el embarazo parece ser una causa significativa e independiente para predisponer un parto prematuro, peso inadecuado al nacer o preeclampsia. Los corticosteroides se eliminan en mínimas proporciones en la leche materna. Las dosis altas de corticosteroides pueden causar efectos secundarios en el recién nacido. (18)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda enfáticamente el uso de la dexametasona oral o la hidrocortisona intravenosa en pacientes generales con COVID 19 grave. Además, la OMS recomienda la utilización de corticosteroides prenatales en mujeres en estado de gestación con alto riesgo para desarrollar parto prematuro, pero no especifica explícitamente qué corticosteroides deben recibir tales mujeres con COVID-19 moderado a grave. Durante el embarazo, el uso prolongado de corticosteroides que cruzan fácilmente la barrera placentaria como la dexametasona puede afectar negativamente tanto a la madre como al feto. (19)

Indometacina: es un tocolítico que puede usarse para suprimir el trabajo de parto prematuro y facilitar la administración de corticosteroides prenatales o la transferencia a un centro terciario. Aunque es poco probable que la administración de un ciclo único de indometacina con fines de tocólisis produzca efectos adversos maternos graves en el contexto de la COVID-19 y el embarazo, su uso se asocia con un mayor riesgo de morbilidad neonatal, incluida la hemorragia intraventricular grave, enterocolitis necrotizante y leucomalacia periventricular. La indometacina también puede causar un cierre prematuro reversible del conducto arterioso si se administra después de las 32 semanas de gestación. (7)

#### *Terapia antiviral*

La terapia antirretroviral, específicamente los inhibidores de la proteasa, se ha utilizado durante el embarazo asociado con un riesgo elevado para desarrollar parto prematuro en algunos estudios, debido a que la terapia antirretroviral produce cambios inmunes e interfiere con el mantenimiento del embarazo. (20)

#### *Inhibidores de la proteasa viral*

Lopinavir / ritonavir (LPV/r): son inhibidores de la proteasa antirretroviral del virus VIH tipo 1 y se sabe que son eficaces en el tratamiento de esta infección. Se demostró que lopinavir

tiene un efecto potenciado cuando se combina con dosis bajas de ritonavir. Inhibe el citocromo P450 y reduce el metabolismo hepático de lopinavir y aumenta su vida media en el organismo. (18)

En un análisis de los datos de vigilancia poblacional de la exposición a LPV / r en embarazos VIH positivos no se encontró un mayor riesgo de anomalías fetales, parto prematuro o niños recién nacidos de bajo peso al nacer. (12)

El protocolo actual de dosis de LPV / r en investigación es consistente en dosis de lopinavir (200 mg) y ritonavir (50 mg) cada 12 h durante 7-14 días.(21) La FDA clasificó el uso de LPV / r en el embarazo como Categoría C, lo que demuestra que no hay suficientes estudios en mujeres y que las pruebas con animales han arrojado resultados que justifican posibles efectos adversos durante el embarazo.(18)

#### Ivermectina

Dosis: 12 mg/semanal en trabajadores adultos en las instituciones de atención médica que brindan atención directa a pacientes con SARS-Cov-2 comprobado o sospechoso.(21) La ivermectina es un fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de ascariasis, oncocercosis, gnatostomiasis, larva migrans cutánea, estrogiloidiasis, pediculosis y sarna. Además de su propiedad antiparasitaria, la ivermectina ejerce un efecto antiviral contra el VIH-1, el virus del dengue, el virus del Nilo Occidental y el virus de la influenza. El mecanismo que genera la acción antiviral de la ivermectina aún es poco conocido, pero se cree que su acción es similar a la observada en el ARN de otros virus, que incluye la inhibición de la importina (IMP)  $\alpha$   $\beta$ . Estudios in vitro recientes han demostrado su acción antiviral contra el SARS CoV-2, lo que lo convierte en una nueva posibilidad terapéutica para combatir el COVID-19.(18)

La FDA clasifica su uso como Categoría C. Se ha demostrado que la ivermectina en ratones, ratas y conejos es teratogénica cuando se administra en dosis reiteradas de 0.2, 8.1 y 4.5 veces la dosis máxima recomendada para humanos. Por tanto, no se debe utilizar ivermectina durante la gestación, en vista de que no se ha establecido su seguridad durante la gestación, así como también se la puede encontrar en la leche materna en mínimas concentraciones. Las

mujeres lactantes solo deben usar este medicamento si el peligro de retraso del tratamiento para la mujer supera los riesgos para el recién nacido. (18)

#### *Inhibidores dependientes de ARN polimerasa-ARN*

Remdesivir: Es un análogo antiviral de la adenosina, que se incorpora a las cadenas de la ARN polimerasa cuando se metaboliza dentro de las células, evitando así la replicación del virus.(18) Su uso parece ser seguro en embarazos humanos y los ensayos de fase 3 que evalúan la eficacia de COVID-19 están actualmente en curso en los Estados Unidos y China. (5)

El mecanismo involucrado es que puede interferir con la polimerasa nsp12 incluso en el contexto de la actividad de corrección de pruebas de la exoribonucleasa nsp14. Además, se demostró que el Remdesivir es eficaz en la inhibición de la replicación del SARS-CoV-2 in vitro. Sin embargo, faltan datos sobre su seguridad durante el embarazo. (22) La recomendación actual es administrar en un régimen de 10 días: 200 mg el día 1 seguido de 100 mg al día durante los siguientes 9 días. (23)

Debido a que las mujeres embarazadas se consideran una población vulnerable y no se incluyen en los ensayos clínicos de remdesivir, las solicitudes de uso compasivo de COVID-19 durante el embarazo que no se han sometido a juicio se otorgan de forma individual. (24) Remdesivir debe utilizarse a lo largo del embarazo solo si el beneficio potencial justifica el peligro potencial para la madre y el feto. No hay información sobre la presencia de remdesivir en la leche materna, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. (18)

Ribavirina: un análogo de guanósina antiviral frecuentemente usado en los cócteles de tratamiento en el COVID-19, es teratogénica dado que induce abortos espontáneos y defectos craneofaciales y de las extremidades en los embriones de ratones preñados expuestos a dosis > 25 mg / kg y deben evitarse, especialmente al principio del embarazo. (12)

Mecánicamente, la ribavirina y el favipiravir (1600 mg al día, 600 mg 2 veces al día por 14 días) pueden inhibir la síntesis de ARN viral mediante la ARN polimerasa dependiente del ARN viral e inhibir la protección del ARNm. Se especula que COVID-19 también podría ser resistente a ribavirina o favipiravir, ya que la resistencia podría explicarse por la exoribonucleasa nsp14 expresada por coronavirus.(22)

Aún se están investigando las dosis adecuadas de favipiravir contra el coronavirus. Algunos ensayos están probando protocolos con dosis de ataque de 1800-2400 mg, seguidas de dosis de mantenimiento que varían de 300 mg a 1800 mg. (21)

#### *Agentes atenuantes de la respuesta inflamatoria*

Tocilizumab: la dosis recomendada es de 400 mg pero la dosis inicial es de 4-8 mg / kg. (21)

Un bloqueador del receptor de interleucina-6 (IL-6) puede ayudar a mitigar el curso de la enfermedad en adultos no embarazadas hospitalizadas con COVID-19 grave. (24)

Los datos que describen el uso de tocilizumab en mujeres embarazadas con COVID-19 son escasos; sin embargo, se ha utilizado en mujeres embarazadas con enfermedad reumática sin aumento de defectos de nacimiento o abortos espontáneos. (24)

Debido a la falta de estudios y documentos sobre el uso de este fármaco durante el embarazo o su impacto en la leche materna humana, no es aconsejable su uso durante la gestación y la lactancia. Se ignora si TCZ se elimina en la leche materna; sin embargo, se cree que puede estar presente en la leche ya que es un anticuerpo IgG. Por tanto, la lactancia materna está contraindicada en usuarias de este fármaco. (18)

#### *Agentes potenciadores del sistema inmunológico innato*

Interferón-alfa: es un fármaco antivírico de amplio espectro que activa genes de proteínas antivirales y modula la función de las células inmunitarias. Para el SARS-CoV-1 y el MERSCoV, el interferón-alfa fue eficaz para reducir la replicación viral. Con respecto a su uso seguro en mujeres embarazadas, una revisión sistemática sugirió que el interferón-alfa no aumenta significativamente el riesgo de resultados perinatales adversos por encima de las tasas de la población general. (22)

#### *Fármacos que inhiben la fusión entre la membrana celular y el virus.*

Cloroquina: es un compuesto de quinolona antipalúdica ubicuo con actividad antiviral e inmunomoduladora de amplio espectro. Se ha demostrado que bloquea la infección por coronavirus aumentando el pH endosómico requerido para la fusión celular e interrumpiendo la glicosilación de los receptores celulares de SARS-CoV en cultivo celular. El fármaco

atraviesa la placenta y se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna (18), se puede usar de manera segura en todos los trimestres del embarazo, sin un mayor riesgo de resultados perinatales adversos. (12) La dosis de cloroquina para el tratamiento oral del SARS-CoV-2 es de 500 mg dos veces al día. (21)

Los estudios farmacocinéticos han demostrado concentraciones plasmáticas del fármaco significativamente más bajas durante el embarazo, lo que sugiere la necesidad de una dosis más alta en COVID-19. Sin embargo, un efecto secundario relevante de la cloroquina en dosis altas es la hipotensión sistólica, que puede exacerbar los cambios hemodinámicos de la compresión aortocava supina por un útero grávido. (12) En cuanto a su seguridad durante el embarazo, no se demostró que la cloroquina esté asociada con el peso al nacer, la edad gestacional, el crecimiento o desarrollo de los recién nacidos, el desarrollo neurológico y la agudeza visual en los bebés (22)

Hidroxiclороquina: comprimido de 200 mg, utilizando 800 mg por vía oral dosis única, seguidos de 600 mg cada 6 a 8 horas, luego 600 mg una vez al día durante 4 días consecutivos. (21) En todos los ensayos, se excluyó a las mujeres embarazadas o no se especificó su elegibilidad. Los metanálisis indican que la hidroxiclороquina es potencialmente dañina y no más efectiva que la atención estándar, lo que lleva a una fuerte recomendación contra su uso para el tratamiento con COVID-19. (25)

Enzima convertidora de angiotensina humana recombinante 2: Son necesarios para que el CoV2 del SARS ingrese a las células humanas. Dosis 0,4 mg / kg IV dos veces al día en adultos con COVID-19 moderado / grave. (21)

Los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II (ARA) y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se toman a menudo como tratamiento de primera línea para la hipertensión, que puede resultar en un aumento de la expresión de la ECA2 y una mayor carga viral. (20)

Por lo tanto, el uso de inhibidores de la ECA o ARA II puede agravar la gravedad o empeorar el resultado de COVID-19. Aunque los inhibidores de la ECA están contraindicados durante el embarazo, los ARA II continúan utilizándose de forma inadvertida. Actualmente, se ha demostrado que los inhibidores de la ECA y los ARB se asocian con malformaciones

importantes, retraso del crecimiento intrauterino, displasia renal, anuria, insuficiencia renal y muerte. (20)

En mujeres posparto con COVID-19 que tienen hipertensión y requieren tratamiento con inhibidores de la ECA, actualmente no hay evidencia para desviarse de la atención habitual. Estos medicamentos deben iniciarse o continuarse a menos que estén contraindicados. Los inhibidores de la ECA están contraindicados en el período prenatal debido al riesgo de daño fetal y neonatal. (25)

#### *Clorhidrato de Arbidol*

Umifenovir: actúa inhibiendo los enlaces entre la membrana celular y el virus y el endosoma del virus. Esta acción convierte a este fármaco en un antiviral de acción directa, ya que evita que el virus entre en la célula diana, protegiendo así a la célula diana de la infección. (18)

Ha habido resultados contradictorios con respecto al uso de umifenovir en el tratamiento de COVID-19. En un estudio retrospectivo de 81 pacientes positivos para SARS-CoV-2 (45 en el grupo de umifenovir y 36 en el grupo de control), observaron que umifenovir no mejoró el pronóstico ni aceleró la desaparición del virus, y la duración de la hospitalización fue mayor en el grupo tratado (13 vs 11 días). (18)

No existen estudios bien controlados sobre el uso de umifenovir durante el embarazo. El uso de umifenovir durante el embarazo está contraindicado. No se sabe con certeza si los metabolitos generados pueden entrar en la leche materna. Si es necesario usar umifenovir durante este período, se recomienda suspender la lactancia. (18)

#### *Antibióticos*

Azitromicina: dosis 50 mg/día, es un antibiótico macrólido que se usa para tratar infecciones respiratorias, cutáneas y de tejidos blandos, junto con algunas infecciones de transmisión sexual. Además de su acción antibacteriana, los estudios han demostrado que la azitromicina tiene propiedades antivirales, inmunomoduladoras y antiinflamatorias. La azitromicina ya se ha utilizado para combatir brotes virales, como los virus de influenza (H1N1), Ébola, dengue y Zika. Recientemente, algunos estudios in vitro también encontraron que la azitromicina puede ser eficaz contra el SARS CoV-2. (18)

La azitromicina, usada sola o en combinación con otros medicamentos (CQ / HCQ), ha sido una opción terapéutica a partir del comienzo de la pandemia por SARS-Cov-2, aunque los resultados hasta ahora han sido mixtos. La azitromicina debe usarse con precaución debido al riesgo de complicaciones cardíacas (por ejemplo, prolongación del intervalo QT). (18)

El fármaco parece elevar el pH celular y dificultar la interacción del virus con los receptores ACE2, lo que contribuye a bloquear la entrada del virus en la célula huésped. Varios mecanismos de acción, incluida la inhibición de la inflamación neutrofílica y la activación de macrófagos, y una reducción de los niveles plasmáticos de IL-8, IL-6, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ , contribuyen a las propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias. de macrólidos. (18)

El uso clínico de azitromicina durante el embarazo y la lactancia parece seguro (la FDA lo clasificó como categoría B). Entre la gama de opciones de macrólidos, la azitromicina parece ser la más segura o para usar durante el embarazo. La azitromicina se detecta en la leche materna humana y puede permanecer presente durante 48 horas después de la última dosis. Aunque generalmente es seguro de usar durante la lactancia, la azitromicina puede causar diarrea, vómitos o sarpullido en algunos lactantes.(18)

### *Talidomida*

Es un agente antiangiogénico, antiinflamatorio y antifibrótico además este es un inhibidor de la síntesis de TNF-alfa, se utilizó como tratamiento para múltiples enfermedades inflamatorias, como la enfermedad de Behçets y la enfermedad de Crohn. Dosis 100 mg, vo, c/d, por 14 días en adultos con COVID-19 leve / grave .(21)

Los estudios preclínicos demostraron que la talidomida fue eficaz en el tratamiento de ratones infectados por H1N1 al reducir la acumulación de células inflamatorias y el desarrollo de citocinas proinflamatorias. Con base en esta evidencia, los estudios actuales se están enfocando en los efectos inmunomoduladores que podrían reducir el daño pulmonar causado por la fuerte respuesta inmune al SARS-CoV-2.(21)

Sin embargo, es muy importante enfatizar que la talidomida puede causar algunos efectos adversos, como defectos de nacimiento graves o defectos embriofetales y muerte, incluso con una sola dosis, si se toma durante el embarazo. (21)

### *Ácido Ascórbico (Vitamina c)*

El ácido ascórbico es una vitamina soluble en agua que se localiza en varios alimentos, es un poderoso antioxidante que es esencial para diversas funciones corporales, contribuye a una adecuada respuesta inmune innata y adaptativa. Los niveles adecuados de vitamina C son esenciales para mantener la integridad de las barreras epiteliales, mejorar la capacidad fagocítica, mejorar la diferenciación y proliferación de linfocitos T y B, aumentar la producción de anticuerpos, mejorar la proliferación de células T reguladoras y modular las citocinas de leucocitos y derivados sistémicos. (18)

El uso de dosis elevadas de vitamina C (200 mg / kg de peso corporal / día, dividido en 4 tomas) en pacientes ingresados en UCI se asocia con estancias hospitalarias más cortas y menores tasas de mortalidad. Por lo tanto, el uso de vitamina C intravenosa en dosis altas puede ayudar en el tratamiento de COVID-19. El uso de vitamina C en las dosis recomendadas durante el embarazo y la lactancia parece seguro. Aún se desconocen los efectos de la vitamina C en el lactante. El fabricante recomienda precaución al administrar ácido ascórbico a mujeres que amamantan.(18)

### *Tromboprofilaxis*

Para las mujeres embarazadas o posparto ingresadas en el hospital (para cualquier indicación) y que tengan COVID-19, use dosis profilácticas de anticoagulantes, preferiblemente Enoxaparina 40 mg una vez al día o dalteparina 5000 UI una vez al día (heparina de bajo peso molecular) a menos que existe una contraindicación, como riesgo de hemorragia grave o parto inminente (25)

La heparina de bajo peso molecular (HBPM) es el fármaco de elección para el eje de la tromboprofilaxis en mujeres embarazadas con COVID-19. Sin embargo, su utilidad solo se ha establecido para el tratamiento de la TEV y la HBPM puede tener poco o ningún efecto sobre la inmunotrombosis. (7)

La heparina en el embarazo es ampliamente aceptado y experimentado en mujeres con alto riesgo de tromboembolismo y otras afecciones; En estudios de muestras pequeñas, no se ha demostrado que el uso de heparina durante el embarazo ponga en riesgo al feto. (20)

## **TRABAJO DE PARTO, PARTO Y LACTANCIA**

Las mujeres que llegan a la sala de partos deben estratificarse, según las definiciones de casos locales, con riesgo bajo, moderado o alto de infección por COVID-19, para determinar la preparación del paciente y el tipo de precauciones de control de infecciones que se deben tomar requerido por el personal sanitario. (12) El COVID-19 grave en el embarazo ha dado lugar a altas tasas de parto prematuro y parto por cesárea, similar a otras enfermedades virales graves durante el embarazo. (24)

Finalizar el embarazo en casos graves de COVID-19 que tengan compromiso grave y/o agudo de órgano blanco o que desarrolle dificultad respiratoria grave que requiere parámetros ventilatorios altos o shock séptico sin respuesta al tratamiento inicial. Se sugiere privilegiar la utilización de anestesia espinal o epidural y analgesia conductiva de parto. (1)

## **VACUNA CONTRA EL COVID-19 EN EL EMBARAZO**

Actualmente se encuentran disponibles cuatro tipos diferentes de vacuna COVID 19: ARNm, vector viral, virus inactivado y antígeno recombinante. Actualmente solo se han aprobado 3 vacunas contra el COVID-19 para uso de emergencia por la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA), Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), a saber, las vacunas Moderna Therapeutics (mRNA-1273,) de EE. UU, Pfizer (BNT162b2) de Alemania) y Janssen Pharmaceutica (Ad26.COV2. S ) de Bélgica). La vacuna del vector viral Oxford-AstraZeneca (AZD1222) ha sido aprobada por la EMA y se usa comúnmente. (26)

También están disponibles comercialmente dos vacunas con virus inactivados de China (BBIBP-CorV (Instituto de Productos Biológicos de Beijing) y Sinovac Life Sciences (CoronaVac)) así como una de Hyderabad, India (COVAXIN), con diferentes tasas de eficacia en la prevención de infecciones sintomáticas notificadas. (26)

Las vacunas con virus inactivados se consideran seguras durante el embarazo, ya que los adyuvantes de hidróxido de aluminio utilizados en estas vacunas no tienen una categoría de seguridad designada por la FDA debido a la deficiencia de datos. Sin embargo, los

adyuvantes de alumbre se utilizan en muchas vacunas, incluidas las de la hepatitis B, DTaP (difteria, tétanos y tos ferina) y el virus del papiloma humano (VPH). (26)

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) declaró recientemente que no hay peligros, reales o teóricos, de los cuales sobrepasen los posibles beneficios de la vacunación para mujeres embarazadas, apoyando de esta forma la vacunación COVID-19 de mujeres gestantes. Por último, datos muy recientes detallan que los anticuerpos originados por la vacuna se presentaban en las pruebas de sangre del cordón umbilical y leche materna de las gestantes y lactantes que adquirieron la vacuna de ARNm COVID-19. (27), Además se demostró que las dos vacunas de ARNm aprobadas por la FDA provocan una respuesta inmune muy fuerte y protección contra COVID-19 grave. (26)

Causas para desarrollar COVID-19 grave	Causas para contraer COVID-19
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Condiciones médicas subyacentes, como enfermedades inmunitarias, diabetes, presión arterial alta, enfermedades cardíacas o asma.</li> <li>- Exceso de peso</li> <li>- Más de 35 años</li> <li>- <math>\geq 28</math> semanas de gestación (3er trimestre)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El paciente o alguien en su hogar es un trabajador social o de salud o trabaja en un hogar de ancianos.</li> <li>- Aumento de la tasa de infecciones por COVID-19 en la comunidad local.</li> <li>- Contacto frecuente con personas fuera del hogar.</li> <li>- Incapaz de cumplir con el distanciamiento social</li> <li>- Hogar lleno de gente</li> <li>- Negro, asiático u otro origen étnico minoritario</li> </ul>

**Tabla 1.** Grupos de mujeres embarazadas con alto riesgo de contraer la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) o desarrollar una enfermedad grave por COVID-19 a quienes se les debe ofrecer la vacuna según el Royal College of Obstetricians and Gynecologists (26)

Además, es probable que la vacunación proteja no solo a la mujer embarazada, sino también al feto / recién nacido. Con respecto a las vacunas contra el SARS-CoV-2, un informe de caso reciente demostró la transmisión transplacentaria de anticuerpos contra la proteína de pico después de la vacunación de la madre. También se demostró una transferencia transplacentaria eficaz de anticuerpos IgG al SARS-CoV-2 en la mayoría de las mujeres embarazadas seropositivas después de una infección natural. La presencia de anticuerpos neutralizantes en la circulación fetal / neonatal es potencialmente un beneficio adicional de la vacunación para la protección del bebé, tanto en la vida fetal como neonatal, contra COVID-19. (26)

## CONCLUSIONES

Tomando en consideración que las mujeres son vulnerables ante el COVID-19, debido a su estado inmunológico, el cual puede llegar a agravar infecciones, así como también presentar altos índices de mortalidad y morbilidad como parto prematuro, aborto espontáneo, ruptura prematura de membranas y complicaciones graves como microembolia generalizada, coagulopatía acompañada de disfunción multiorgánica y dificultad respiratoria grave incluyendo el ingreso a unidad de cuidados intensivos para ventilación mecánica; en cuanto al feto puede presentar restricción del crecimiento intrauterino y en la mayoría de los casos como lo indicaba la literatura sufrimiento fetal, con un índice de transmisión vertical nulo según los artículos de estudios analizados..

En la actualidad, se utiliza una cantidad reducida de medicamentos para tratar el COVID-19 entre los más comunes son hidroxiquina, liponavir / ritonavir, remdesivir y tocilizumab, su uso en mujeres embarazadas aún se encuentra en investigación. Es decir, estos medicamentos poseen una efectividad dudosa y la prueba de su efectividad es débil, motivo por el cual no existen suficientes estudios en la literatura que argumenten la fiabilidad de la mayor parte de los medicamentos usados contra la infección por Covid-19 durante la gestación y lactancia. En algunos estudios con animales se ha demostrado que la utilización de ciertos medicamentos que actualmente se usa para el covid-19, usualmente presentan alguna reacción adversa durante el embarazo y la lactancia. Entonces, se requieren estudios bien completados para considerar la seguridad de los medicamentos anti-COVID-19 a lo largo de los ciclos de embarazo y lactancia.

Por consiguiente, si no se aplican las medidas que corresponden como prevención, diagnóstico, control y tratamiento oportuno, los riesgos de sufrir consecuencias pueden llegar a ser fatales para la madre y el recién nacido.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Rivadeneira S, Benalcázar J., Larrea D, Rivadeneira J, Rodríguez R, Chung M, et al. Recomendaciones de prevención, control y manejo materno en casos sospechosos o confirmados de COVID-19. Minist Salud Publica [Internet]. 2020;18. Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-de-prevención-control-y-manejo-materno-en-casos-sospechosos-o-confirmados-de-COVID-19.pdf>
2. Heath PT, Le Doare K, Khalil A. Inclusion of pregnant women in COVID-19 vaccine development. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(9):1007–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7831663/pdf/main.pdf>
3. Kumar R, Meurah C, Asri N, Masand R. 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).
4. Servicio Nacional de Gestión de Riesgo y Emergencias. Informe de situación COVID-19 Ecuador 16 de Marzo de 2020. COE Nac [Internet]. 2020;(008):1–10. Available from: <https://www.gestionderiesgos.gob.ec/wp-content/uploads/2020/03/Informe-de-Situación-No008-Casos-Coronavirus-Ecuador-16032020-20h00.pdf>
5. Ministerio de Salud Pública del Ecuador M. Boletín N°196[Internet]. p.2. Disponible en: [https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/09/Boletin-196\\_Nacional\\_MSP.pdf](https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/09/Boletin-196_Nacional_MSP.pdf)
6. Herrera M, Arenas J, Rebolledo M, Baron J, Leon J De, Yomayusa N, et al. Embarazo e Infección por Coronavirus. 2020;1–27. Available from: <https://www.flasog.org/static/COVID-19/FIMMF.pdf>
7. D'Souza R, Ashraf R, Rowe H, Zipursky J, Clarfield L, Maxwell C, et al. Pregnancy and COVID-19: pharmacologic considerations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(2):195–203.
8. 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*. 2021;180(4):1009–31.

9. Ju J, Wei SJ, Savira F, Suharsono Y, Aragão R, Linsi L, et al. Pregnant women with severe or critical coronavirus disease 2019 have increased composite morbidity compared with nonpregnant matched controls. *J Chem Inf Model* [Internet]. 2020;43(1):7728. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7677036/pdf/main.pdf>
10. Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, Collier A-RY, Sen P, Blackburn BG, et al. Compassionate Use of Remdesivir in Pregnant Women With Severe Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;(Xx Xxxx):1–9.
11. 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.
12. Hotun Şahin N, KESKİN HL, ŞEN ÖZYER Ş, SAHİN D, ÜNLÜ S, ÖZCAN N, et al. Special Report and pregnancy. *Anadolu Klin Tıp Bilim Derg* [Internet]. 2020;17(2):1–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>
13. Mullins E, Hudak ML, Banerjee J, Getzlaff T, Townson J, Barnette K, et al. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: coreporting of common outcomes from PAN-COVID and AAP-SONPM registries. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(4):573–81.
14. Vousden N, Bunch K, Morris E, Simpson N, Gale C, O’Brien P, et al. The incidence, characteristics and outcomes of pregnant women hospitalized with symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection in the UK from March to September 2020: A national cohort study using the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). *PLoS One* [Internet]. 2021;16(5 May):1–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0251123>
15. Chino C, Internacional I, Parte E, Sanitario R, Rsi I. Actualización Epidemiológica Enfermedad por coronavirus. 2020;1–13.

16. Barrantes JH, Ortoleva J, O'Neil ER, Suarez EE, Beth Larson S, Rali AS, et al. Successful Treatment of Pregnant and Postpartum Women with Severe COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome with Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J.* 2021;132–6.
17. Indraratna PL, Virk S, Gurram D, Day RO. Use of colchicine in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol (United Kingdom).* 2018;57(2):382–7.
18. Cavalcante MB, Cavalcante CTDMB, Braga ACS, Andrade DA, Montenegro MA, Santos PAN, et al. COVID-19 Treatment: Drug Safety Prior to Conception and during Pregnancy and Breastfeeding. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021;81(1):46–60.
19. Ssekandi AM, Sserwanja Q, Olal E, Kawuki J, Adam MB. Corticosteroids use in pregnant women with covid-19: Recommendations from available evidence. *J Multidiscip Healthc.* 2021;14:659–63.
20. Sheehy O, Zhao J, Vinet E, Quach C, Kassai B, Bernatsky S. Available medications used as potential therapeutics for COVID-19 : What are the known safety profiles in pregnancy. 2021;
21. Nittari G, Pallotta G, Amenta F, Khosrow S. 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).
22. Mei Y, Luo D, Wei S, Liao X, Pan Y, Yang X, et al. Obstetric Management of COVID-19 in Pregnant Women. 2020;11(May):1–9.
23. Janik E, Niemcewicz M, Podogrocki M, Saluk-bijak J. Existing Drugs Considered as Promising in COVID-19 Therapy. 2021;1–26.
24. Naqvi M, Zakowski P, Glucksman L, Smithson S, Burwick RM. Tocilizumab and Remdesivir in a Pregnant Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2020;136(5):1025–9.
25. 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. 2020;840–51.

26. Kalafat E, O'Brien P, Heath PT, Le Doare K, von Dadelszen P, Magee L, et al. Benefits and potential harms of COVID-19 vaccination during pregnancy: evidence summary for patient counseling. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(5):681–6.
27. Di Mascio D, Buca D, Berghella V, Khalil A, Rizzo G, Odibo A, et al. Counseling in maternal–fetal medicine: SARS-CoV-2 infection in pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(5):687–97.