

Investigación original

22 de abril de 2021

Morbilidad y mortalidad materna y neonatal en mujeres embarazadas con y sin infección por COVID-19

El estudio de cohorte multinacional INTERCOVID

José Villar, MD^{1,2}; Shabina Ariff, MD³; Robert B. Gunier, PhD⁴; et alRamachandran Thiruvengadam, MD⁵; Stephen Rauch, MPH⁴; Alexey Kholin, MD⁶; Paola Roggero, PhD^{7,8}; Federico Prefumo, PhD^{9,10}; Marynéa Silva do Vale, MD¹¹; Jorge Arturo Cardona-Perez, MD¹²; Nerea Maiz, PhD¹³; Irene Cetin, MD¹⁴; Valeria Savasi, PhD¹⁵; Philippe Deruelle, PhD¹⁶; Sarah Rae Easter, MD^{17,18}; Joanna Sichitiu, MD¹⁹; Constanza P. Soto Conti, MD²⁰; Ernawati Ernawati, PhD^{21,22}; Mohak Mhatre, MD²³; Jagjit Singh Teji, MD²⁴; Becky Liu, MBBS²⁵; Carola Capelli, MD²⁶; Manuela Oberto, MD²⁷; Laura Salazar, MD²⁸; Michael G. Gravett, MD^{29,30}; Paolo Ivo Cavoretto, PhD³¹; Vincent Bizor Nachinab, MD³²; Hadiza Galadanci, MSc^{33,34}; Daniel Oros, PhD³⁵; Adejumoke Idowu Ayede, MD^{36,37}; Loïc Sentilhes, PhD³⁸; Babagana Bako, MD³⁹; Mónica Savorani, MD⁴⁰; Hellas Cena, PhD^{41,42}; Perla K. García-May, MD⁴³; Saturday Etuk, MD⁴⁴; Roberto Casale, MD⁴⁵; Sherief Abd-Elsalam, PhD⁴⁶; Satoru Ikenoue, PhD⁴⁷; Muhammad Baffah Aminu, MD⁴⁸; Carmen Vecciarelli, MD⁴⁹; Eduardo A. Duro, MD^{50,51}; Mustapha Ado Usman, MBBS⁵²; Yetunde John-Akinola, PhD^{36,37}; Ricardo Nieto, MD²⁰; Enrico Ferrazi, MD⁸; Zulfiqar A. Bhutta, PhD⁵³; Ana Langer, MD⁵⁴; Stephen H. Kennedy, médico^{1,2}; Aris T. Papageorgiou, MD^{1,2,25}

afiliaciones de autor [Información del artículo](#)

JAMA Pediatr. Publicado en línea el 22 de abril de 2021. doi: 10.1001 / jamapediatrics.2021.1050

Centro de recursos COVID-19

[icono de comentario editorial](#)

[Editorial](#)

[Comentario](#)

Puntos clave

Pregunta ¿En qué medida el COVID-19 en el embarazo altera los riesgos de resultados adversos maternos y neonatales en comparación con las mujeres embarazadas sin COVID-19?

Hallazgos En este estudio de cohorte multinacional de 2130 mujeres embarazadas en 18 países, las mujeres con diagnóstico de COVID-19 tenían un mayor riesgo de un índice compuesto de morbilidad y mortalidad materna. Los recién nacidos de mujeres con diagnóstico de COVID-19 tenían un índice de morbilidad neonatal grave y un índice de morbilidad y mortalidad perinatal grave significativamente más altos en comparación con los recién nacidos de mujeres sin diagnóstico de COVID-19.

Significado Este estudio indica una asociación constante entre las personas embarazadas con diagnóstico de COVID-19 y tasas más altas de resultados adversos, incluida la mortalidad materna, la preeclampsia y el parto prematuro en comparación con las personas embarazadas sin diagnóstico de COVID-19.

Resumen

Importancia Es muy necesaria la información detallada sobre la asociación de COVID-19 con los resultados en mujeres embarazadas en comparación con las mujeres embarazadas no infectadas.

Objetivo Evaluar los riesgos asociados con COVID-19 en el embarazo sobre los resultados maternos y neonatales en comparación con las mujeres embarazadas concomitantes no infectadas.

Diseño, entorno y participantes En este estudio de cohorte que se llevó a cabo de marzo a octubre de 2020, en el que participaron 43 instituciones en 18 países, se inscribieron simultáneamente 2 mujeres consecutivas, no infectadas y no emparejadas inmediatamente después de que se identificara a cada mujer infectada, en cualquier etapa de embarazo o parto, y al mismo nivel de atención para minimizar el sesgo. Las mujeres y los recién nacidos fueron seguidos hasta el alta hospitalaria.

Exposiciones COVID-19 en el embarazo determinadas por confirmación de laboratorio de COVID-19 y / o hallazgos pulmonares radiológicos o 2 o más síntomas COVID-19 predefinidos.

Principales resultados y medidas Las principales medidas de resultado fueron los índices de morbilidad y mortalidad (materna y neonatal / perinatal grave); los componentes individuales de estos índices fueron resultados secundarios. Los modelos para estos resultados se ajustaron por país, mes de ingreso al estudio, edad materna e historial de morbilidad.

Resultados Se inscribieron un total de 706 mujeres embarazadas con diagnóstico de COVID-19 y 1424 mujeres embarazadas sin diagnóstico de COVID-19, todas con características demográficas muy similares (edad media [DE], 30,2 [6,1] años). El sobrepeso al inicio del embarazo se presentó en 323 mujeres (48,6%) con diagnóstico de COVID-19 y en 554 mujeres (40,2%) sin él. Las mujeres con diagnóstico de COVID-19 tenían un mayor riesgo de preeclampsia / eclampsia (riesgo relativo [RR], 1,76; IC del 95%, 1,27-2,43), infecciones graves (RR, 3,38; IC del 95%, 1,63-7,01), cuidados intensivos ingreso por unidad (RR, 5,04; IC del 95%, 3,13-8,10), mortalidad materna (RR, 22,3; IC del 95%, 2,88-172), parto prematuro (RR, 1,59; IC del 95%, 1,30-1,94), médicamente indicado parto prematuro (RR, 1,97; IC del 95%, 1,56-2,51), índice de morbilidad neonatal grave (RR, 2,66; IC del 95%, 1,69-4,18) e índice de morbilidad y mortalidad perinatal grave (RR, 2,14; IC del 95%, 1,66-2,75). La fiebre y la dificultad para respirar durante cualquier duración se asoció con un mayor riesgo de complicaciones maternas graves (RR, 2,56; IC del 95%, 1,92-3,40) y complicaciones neonatales (RR, 4,97; IC del 95%, 2,11-11,69). Las mujeres asintomáticas con diagnóstico de COVID-19 permanecieron en mayor riesgo solo de morbilidad materna (RR, 1,24; IC del 95%, 1,00-1,54) y preeclampsia (RR, 1,63; IC del 95%, 1,01-2,63). Entre las mujeres que dieron positivo (98,1% por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real), 54 (13%) de sus recién nacidos dieron positivo. El parto por cesárea (RR, 2,15; IC del 95%, 1,18-3,91) pero no la lactancia materna (RR, 1,10; IC del 95%, 0,66-1,85) se asoció con un mayor riesgo de positividad en la prueba neonatal. 11-11,69). Las mujeres asintomáticas con diagnóstico de COVID-19 permanecieron en mayor riesgo solo de morbilidad materna (RR, 1,24; IC del 95%, 1,00-1,54) y preeclampsia (RR, 1,63; IC del 95%, 1,01-2,63). Entre las mujeres que dieron positivo (98,1% por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real), 54 (13%) de sus recién nacidos dieron positivo. El parto por cesárea (RR, 2,15; IC del 95%, 1,18-3,91) pero no la lactancia materna (RR, 1,10; IC del 95%, 0,66-1,85) se asoció con un mayor riesgo de positividad en la prueba neonatal. 11-11,69). Las mujeres asintomáticas con diagnóstico de COVID-19 permanecieron en mayor riesgo solo de morbilidad materna (RR, 1,24; IC del 95%, 1,00-1,54) y preeclampsia (RR, 1,63; IC del 95%, 1,01-2,63). Entre las mujeres que dieron positivo (98,1% por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real), 54 (13%) de sus recién nacidos dieron positivo. El parto por cesárea (RR, 2,15; IC del 95%, 1,18-3,91) pero no la

lactancia materna (RR, 1,10; IC del 95%, 0,66-1,85) se asoció con un mayor riesgo de positividad en la prueba neonatal.

Conclusiones y relevancia En este estudio de cohorte multinacional, COVID-19 en el embarazo se asoció con aumentos consistentes y sustanciales en la morbilidad y mortalidad materna severa y complicaciones neonatales cuando se compararon mujeres embarazadas con y sin diagnóstico de COVID-19. Los hallazgos deben alertar a las personas embarazadas y a los médicos para que implementen estrictamente todas las medidas preventivas recomendadas por COVID-19.

Introducción

Al comienzo de la pandemia de COVID-19, el alcance exacto de los riesgos en el embarazo era incierto, lo que estaba afectando la salud mental de las personas embarazadas.^{1,2} La falta de claridad surgió porque, en una revisión sistemática temprana,³ solo 4 estudios que incluyeron números pequeños compararon resultados entre mujeres embarazadas con y sin COVID-19.⁴⁻⁷ La pregunta es relevante debido a los efectos nocivos conocidos de otras infecciones por coronavirus en el embarazo (p. Ej., Síndrome respiratorio agudo severo y síndrome respiratorio de Oriente Medio).⁸ Por lo tanto, el Consorcio INTERGROWTH-21st realizó un estudio prospectivo, longitudinal y observacional (INTERCOVID), en el que participaron 43 hospitales de 18 países, para evaluar la asociación entre el COVID-19 y los resultados maternos y neonatales en mujeres embarazadas con diagnóstico de COVID-19, en comparación con mujeres embarazadas inscritas de forma concomitante sin diagnóstico de COVID-19.

Métodos

Diseño del estudio

El Comité de Ética de Investigación Tropical de Oxford y todos los comités de ética locales aprobaron el estudio, que no interfirió con el manejo clínico. Se obtuvo el consentimiento informado (oral o escrito) de los participantes del estudio de acuerdo con los requisitos locales, excepto cuando un comité local otorgó una renuncia / exención de dicho consentimiento. Cumplimos con la Declaración de Helsinki⁹ y las guías de Buenas Prácticas Clínicas. El protocolo del estudio, incluidas las pruebas de laboratorio utilizadas, ha sido publicado previamente.¹⁰

Durante 8 meses a partir del 2 de marzo de 2020, inscribimos a mujeres de 18 años o más en cualquier etapa del embarazo o parto con el diagnóstico de COVID-19 durante el embarazo actual según la confirmación de laboratorio de COVID-19 y / o hallazgos radiológicos pulmonares que sugieran COVID-19¹¹ o 2 o más síntomas COVID-19 predefinidos. En las instituciones participantes se utilizó una variedad de diferentes pruebas de anticuerpos y reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (eBox en el [Suplemento](#)). Se inscribieron dos mujeres embarazadas inmediatamente concomitantes de 18 años o más sin ninguno de esos criterios de diagnóstico por mujer con diagnóstico de COVID-19 para crear una muestra imparcial de todas las mujeres embarazadas sin diagnóstico de COVID-19 en estas instituciones. Se inscribieron mujeres de 43 instituciones en 18 países (Argentina, Brasil, Egipto, Francia, Ghana, India, Indonesia, Italia, Japón, México, Nigeria, Macedonia del Norte, Pakistán, Rusia, España, Suiza, Reino Unido y Estados Unidos). No se recopilaron datos sobre la raza.

Cuando se identificó prenatalmente a una mujer con un diagnóstico de COVID-19, ese día se inscribieron 2 mujeres sin diagnóstico de COVID-19 de edad gestacional similar (\pm 2 semanas) que recibían atención prenatal estándar. Si no es posible o si las mujeres sin diagnóstico de COVID-19 se perdieron durante el seguimiento, inscribimos a 2 mujeres sin diagnóstico de COVID-19 que dieron a luz inmediatamente después de la mujer con diagnóstico de COVID-19. Se utilizó la misma estrategia de selección cuando se identificó a una mujer con diagnóstico

de COVID-19 en el momento del ingreso hospitalario y era probable que el parto fuera durante ese ingreso. Si una mujer sin diagnóstico de COVID-19 declinaba participar, se abordaba a la siguiente mujer hasta que se inscribieran 2 mujeres sin diagnóstico de COVID-19 por mujer con diagnóstico de COVID-19. Buscamos la confirmación de una muestra aleatoria del 10% quincenal de que las 2 mujeres sin diagnóstico de COVID-19 fueron elegidas apropiadamente; Se excluyeron 5 mujeres que tenían un diagnóstico de COVID-19 y las 10 mujeres correspondientes sin un diagnóstico de COVID-19, sin dicha confirmación. Se incluyeron embarazos únicos y múltiples vivos y nacidos muertos, incluidos aquellos con anomalías congénitas. Sin embargo, de acuerdo con los requisitos de notificación durante la pandemia,¹² excluimos a las mujeres / recién nacidos del análisis final si sus datos ya estaban publicados en algún estudio comparativo con mujeres sin diagnóstico de COVID-19.^{5, 13 - 23}

Resultados

Los resultados primarios²⁴ fueron 3 índices no ponderados: (1) índice de morbilidad y mortalidad materna que incluye al menos 1 de las siguientes morbilidades relacionadas con el embarazo: sangrado vaginal en el tercer trimestre, hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia / eclampsia / hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y recuento bajo de plaquetas (HELLP) síndrome, trabajo de parto prematuro, infecciones que requieren antibióticos o cualquier otra afección relacionada con el embarazo que requiera tratamiento o remisión; ingreso de la madre a la unidad de cuidados intensivos (UCI); derivación a un nivel de atención superior; o muerte; (2) índice de morbilidad neonatal grave (IMCN) que incluye al menos 3 de las siguientes complicaciones graves: displasia broncopulmonar, encefalopatía hipóxico-isquémica, sepsis, anemia que requiere transfusión, conducto arterioso persistente que requiere tratamiento o cirugía, hemorragia intraventricular, y enterocolitis necrotizante o retinopatía del prematuro diagnosticada antes del alta hospitalaria; y (3) índice de morbilidad y mortalidad perinatal grave (SPMMI) que incluye muerte fetal, al menos 1 de las afecciones neonatales graves enumeradas anteriormente, ingreso en la UCI neonatal (UCIN) durante 7 días o más, o muerte neonatal antes del alta hospitalaria. Los resultados secundarios fueron cada componente individual de los índices descritos anteriormente considerados como condiciones separadas.

La estimación de la edad gestacional se basó en la medición ecográfica de la longitud coronario-rabadilla del feto (<14 semanas de gestación) en comparación con los estándares internacionales INTERGROWTH-21st²⁵ o, si no se llevó a cabo una ecografía temprana, se utilizó la mejor estimación obstétrica basada en todos los datos clínicos. y datos ecográficos disponibles en el momento de la entrega. El peso, la longitud y la circunferencia de la cabeza del recién nacido al nacer se evaluaron según los estándares internacionales INTERGROWTH-21st.²⁶

Gestión de datos y análisis estadístico

Utilizamos un sistema de gestión de datos coordinado centralmente desarrollado para el proyecto INTERGROWTH-21st (MedSciNet).²⁷ Las asociaciones entre el diagnóstico de COVID-19 y los índices de morbilidad / mortalidad expresados como resultados binarios se evaluaron mediante modelos de Poisson con una función de enlace logarítmico y errores estándar robustos expresados como riesgo relativo (RR) e IC del 95%. Las asociaciones con el número de días en UCI se evaluaron mediante modelos binomiales negativos con errores estándar robustos (expresados como una tasa de incidencia y un IC del 95%). Establecemos la significancia estadística en $P < .05$. Los modelos de nuestros resultados primarios se ajustaron por país, mes de ingreso al estudio, edad materna e historial de morbilidad materna (incluida diabetes, tiroides y otros trastornos endocrinos; enfermedad cardíaca; hipertensión; enfermedad respiratoria crónica; enfermedad renal; malaria o tuberculosis) . Los modelos con parto prematuro como resultado también se ajustaron para el parto prematuro anterior. Trazamos curvas de Kaplan-Meier con el porcentaje de mujeres que permanecen embarazadas por edad gestacional para comparar las distribuciones entre mujeres con y sin diagnóstico de COVID-19, según el estado de los síntomas. Evaluamos a las mujeres con diagnóstico de COVID-19 para los resultados primarios y secundarios utilizando a las mujeres sin diagnóstico de COVID-19 como grupo de

referencia. Además, categorizamos a las mujeres con diagnóstico de COVID-19 como asintomáticas o sintomáticas según el tipo y la duración de los síntomas, así como según la morbilidad materna pasada y el peso normal o el sobrepeso para explorar la modificación del efecto. Evaluamos la asociación de neonatos que dieron positivo a la infección por SARS-CoV-2. En análisis de sensibilidad separados, ajustamos por posibles factores de confusión adicionales, restringimos la definición de mujeres con diagnóstico de COVID-19 a madres con un resultado positivo en la prueba de laboratorio y excluimos a los gemelos. También se realizaron metanálisis separados para los resultados primarios de interés mediante los resultados estratificados para estimar los efectos combinados y evaluar la heterogeneidad por país. Evaluamos la asociación de neonatos que dieron positivo a la infección por SARS-CoV-2. En análisis de sensibilidad separados, ajustamos por posibles factores de confusión adicionales, restringimos la definición de mujeres con diagnóstico de COVID-19 a madres con un resultado positivo en la prueba de laboratorio y excluimos a los gemelos. También se realizaron metanálisis separados para los resultados primarios de interés mediante los resultados estratificados para estimar los efectos combinados y evaluar la heterogeneidad por país. Evaluamos la asociación de neonatos que dieron positivo a la infección por SARS-CoV-2. En análisis de sensibilidad separados, ajustamos por posibles factores de confusión adicionales, restringimos la definición de mujeres con diagnóstico de COVID-19 a madres con un resultado positivo en la prueba de laboratorio y excluimos a los gemelos. También se realizaron metanálisis separados para los resultados primarios de interés mediante los resultados estratificados para estimar los efectos combinados y evaluar la heterogeneidad por país.

Resultados

Inscribimos a 706 mujeres con diagnóstico de COVID-19, de las cuales 656 (92,9%) tenían confirmación de laboratorio / radiológica y 50 (7,1%) tenían más de 2 síntomas sin confirmación de laboratorio. De los que dieron positivo, casi exclusivamente (640 de 652 [98,1%]) por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, 287 (44,0%) eran asintomáticos. También inscribimos a 1424 mujeres sin diagnóstico de COVID-19 (eFigure en el [Suplemento](#)). Los grupos de mujeres con y sin diagnóstico tenían características demográficas similares. Sin embargo, el 48,6% (n = 323) del grupo con diagnóstico de COVID-19 tenía sobrepeso al comienzo del embarazo en comparación con el 40,2% (n = 554) del grupo sin diagnóstico de COVID-19. Las mujeres con diagnóstico de COVID-19 tenían una tasa más alta de consumo de drogas recreativas pero una tasa más baja de tabaquismo durante el embarazo índice, tasas más altas de parto prematuro previo, mortinatos, muerte neonatal y afecciones médicas preexistentes (eTabla 1 en el [Suplemento](#)).

Durante el embarazo índice, las mujeres con un diagnóstico de COVID-19 tuvieron tasas más altas de hipertensión inducida por el embarazo (RR, 1,46; IC del 95%, 1,05-2,02), preeclampsia / eclampsia (RR, 1,76; IC del 95%, 1,27-2,43) e infecciones que requieren antibióticos (RR, 3,38; IC del 95%, 1,63-7,01), y hubo una asociación con un mayor riesgo de ingreso en UCI / unidad de alta dependencia (RR, 5,04; IC del 95%, 3,13-8,10) y derivación a un nivel de atención superior (RR, 6,07; IC del 95%, 1,23-30,01). Entre todos los ingresos a la UCI, las mujeres con diagnóstico de COVID-19 permanecieron 3,73 (IC del 95%, 2,37 a 5,86) días más que las mujeres sin diagnóstico de COVID-19 ([Tabla 1](#)).

Murieron 11 mujeres (1,6%) con diagnóstico de COVID-19 (tasa de mortalidad materna, 159/10 000 nacimientos). De estos, 4 tenían preeclampsia grave (1 superpuesto a hipertensión crónica y 1 asociado a miocardiopatía); 3 de estas 4 mujeres tenían insuficiencia respiratoria que requirió ventilación mecánica y la cuarta mujer murió de una embolia pulmonar. Cinco mujeres habían empeorado la insuficiencia respiratoria prenatal, 2 de las cuales se sometieron a cesárea y, a pesar de la asistencia respiratoria intensiva, fallecieron más tarde. Las 2 mujeres restantes desarrollaron fiebre, tos y dificultad para respirar dentro de los 7 días de un parto sin incidentes y murieron poco después, a pesar de la atención de la UCI. En el grupo de mujeres sin diagnóstico de COVID-19, hubo 1 muerte por neoplasia maligna hepática preexistente y cirrosis. Por lo tanto,

las mujeres con diagnóstico de COVID-19 tenían 22 veces más probabilidades de morir (RR, 22,3; IC del 95%, 2, [Tabla 1](#)).

En general, las mujeres con diagnóstico de COVID-19 tuvieron una tasa más baja de inicio espontáneo del trabajo de parto pero una tasa más alta de parto por cesárea, lo que refleja las tasas más altas de complicaciones del embarazo en este grupo. También tenían RR más altos para parto prematuro y sufrimiento fetal de 1,59 (IC del 95%, 1,30-1,94) y 1,70 (IC del 95%, 1,06-2,75), respectivamente. En general, el 83% de los partos prematuros (n = 130) en mujeres con diagnóstico de COVID-19 estaban médicamente indicados; de ahí el aumento del riesgo en este grupo (RR, 1,97; IC del 95%, 1,56-2,51) ([Tabla 1](#)). Las principales indicaciones de parto prematuro entre las mujeres con diagnóstico de COVID-19 fueron preeclampsia / eclampsia / HELLP (31 [24,7%]), pequeño para la edad gestacional (24 [15,5%]) y sufrimiento fetal (17 [13,2%]). Las proporciones de partos prematuros espontáneos fueron similares. Las mujeres con diagnóstico de COVID-19 tuvieron una mayor tasa de bajo peso al nacer (RR, 1,58; IC del 95%, 1,29-1,94). Las tasas de rotura de membranas antes del trabajo de parto fueron similares en ambos grupos ([Tabla 1](#)). El ajuste completo de los modelos de nuestros resultados primarios para todas las variables planificadas redujo el tamaño de la muestra debido a la falta de datos, pero afectó mínimamente los resultados (eTabla 2 en el [Suplemento](#)).

Las mujeres con diagnóstico de COVID-19 dieron a luz antes que aquellas sin diagnóstico de COVID-19 después de aproximadamente 30 semanas de gestación, con la mayor diferencia antes de las 37 semanas de gestación. La [Figura](#) ilustra la probabilidad de quedar embarazada después de las 25 semanas de gestación para aquellas mujeres con diagnóstico de COVID-19, estratificadas en aquellas con y sin síntomas. Utilizando la prueba de rango logarítmico para la tendencia de las curvas de supervivientes, observamos una tendencia descendente significativa en las distribuciones de edad gestacional que progresaron de mujeres sin diagnóstico de COVID-19 a mujeres asintomáticas con diagnóstico de COVID-19 a mujeres sintomáticas con diagnóstico de COVID-19. ($P < 0,001$ para esta tendencia) ([Figura](#)). En los modelos de regresión, la edad gestacional al momento del parto fue 0,6 semanas más corta (IC del 95%, -0,9 a -0,3) en todas las mujeres con diagnóstico de COVID-19 y 0,8 semanas más corta (IC del 95%, -1,2 a -0,5) en las mujeres sintomáticas con diagnóstico de COVID-19 que en mujeres sin diagnóstico de COVID-19.

El riesgo del IMCN entre los recién nacidos de mujeres con diagnóstico de COVID-19 fue significativamente mayor (RR, 2,66; IC del 95%, 1,69-4,18) que en los de las mujeres sin diagnóstico de COVID-19. El riesgo de SPMMI fue más del doble en el grupo de mujeres con diagnóstico de COVID-19 (RR, 2,14; IC del 95%, 1,66-2,75) ([Tabla 1](#)).

Un total de 416 recién nacidos de mujeres con diagnóstico de COVID-19 fueron evaluados para SARS-CoV-2 (57,1% [n = 729] del total de madres con diagnóstico de COVID-19 / díadas de recién nacidos); 220 (51,5%) fueron evaluados en las primeras 24 horas después del nacimiento y 369 (84,8%) dentro de las primeras 48 horas. De estos, 54 (12,9%) dieron positivo. Entre las mujeres con prueba positiva con neonatos con prueba positiva, la tasa de parto por cesárea fue del 72,2% (n = 39) y entre las mujeres con prueba positiva con neonatos con prueba negativa fue del 47,9% (n = 173). La tasa en mujeres sin diagnóstico de COVID-19 fue del 39,4% (n = 568).

En los modelos de regresión, explorando los factores asociados con la positividad del SARS-CoV-2 neonatal que incluyeron la edad gestacional al momento del parto, el parto por cesárea, la estadía en la UCIN de 7 días o más y la lactancia materna exclusiva al alta, solo el parto por cesárea se asoció de forma independiente con el riesgo de una prueba -recién nacido positivo (RR, 2,15; IC del 95%, 1,18-3,91). De manera tranquilizadora, no hubo asociación entre la lactancia materna exclusiva y la positividad de la prueba neonatal (RR, 1,10; IC del 95%, 0,66-1,85).

La Tabla 3 del [Suplemento](#) muestra el tipo, el número y la prevalencia de los síntomas notificados. En general, la presencia de cualquier síntoma aumentó la asociación con resultados adversos en comparación con el grupo de mujeres sin diagnóstico de COVID-19. Aunque las mujeres asintomáticas con diagnóstico de COVID-19 tenían un riesgo limitado para la mayoría de los resultados, todavía existía una asociación entre la enfermedad y la preeclampsia (RR, 1,63; IC del 95%, 1,01-2,63). La presencia de fiebre y disnea, por separado o en combinación con cualquier grupo de síntomas, se asoció notablemente con un riesgo de los 3 índices de resumen, así como con el parto prematuro ([Tabla 2](#)).

Tener dificultad para respirar, dolor en el pecho y tos con fiebre se asoció con un aumento sustancial en el riesgo de afecciones maternas y neonatales graves y parto prematuro. Sin embargo, parece que se necesita una exposición más prolongada a los síntomas para ver un aumento asociado en el riesgo de preeclampsia, por ejemplo, 5 a 10 días de síntomas respiratorios (RR, 2,43; IC del 95%, 1,29-4,58) (eTabla 4 en el [Suplemento](#)).

Entre aquellas sin morbilidad previa al embarazo y aquellas sin sobrepeso en su primera visita prenatal, las mujeres con diagnóstico de COVID-19 todavía tenían un mayor riesgo de estas complicaciones en comparación con las mujeres sin diagnóstico de COVID-19. Sin embargo, para los resultados maternos, las mujeres con diagnóstico de COVID-19 con morbilidad antes del embarazo tenían el mayor riesgo en el embarazo índice, lo que sugiere que las morbilidades pasadas modifican el efecto de la exposición al COVID-19, especialmente para la preeclampsia / eclampsia (RR, 3,29; 95% CI, 2.03-5.33) ([Tabla 3](#)). Las mujeres que tenían sobrepeso en la primera visita prenatal y posteriormente fueron diagnosticadas con COVID-19 tenían el mayor riesgo para el índice de morbilidad y mortalidad materna (RR, 1,81; IC del 95%, 1,48-2,21), SNMI (RR, 4,15; 95% CI, 2.15-8.01) y SPMMI y preeclampsia / eclampsia (RR, 2.62; 95% CI, 1.57-4.36), lo que sugiere que el estado de sobrepeso modifica el efecto de la exposición al COVID-19 ([Tabla 3](#)).

También comparamos el riesgo de complicaciones neonatales graves en neonatos con prueba positiva y negativa de mujeres con y sin diagnóstico de COVID-19, esta última como grupo de referencia. Los riesgos para la permanencia de SNMI, SPMMI y UCIN durante 7 días o más fueron mayores en los recién nacidos con prueba negativa de mujeres con diagnóstico de COVID-19. Sin embargo, los recién nacidos con prueba positiva de mujeres con diagnóstico de COVID-19 tenían un riesgo considerablemente más alto de SPMMI y, como se esperaba, un gran aumento del riesgo de una estadía en la UCIN de 7 días o más ([Tabla 4](#)).

En análisis de sensibilidad separados, ajustando por factores de confusión adicionales (estado civil, sobrepeso, tabaquismo y consumo de drogas durante el embarazo), restringiendo a las madres con diagnóstico de COVID-19 a resultados positivos confirmados por laboratorio y excluyendo a los gemelos, encontramos que los riesgos relativos de COVID-19— las morbilidades maternas y neonatales asociadas fueron similares a nuestros resultados principales (eTabla 2 en el [Suplemento](#)). Además, tratamos a cada país (todos los hospitales de un país agrupados) como si fueran estudios separados en un metanálisis. Los RR estimados agrupados (IC del 95%) fueron prácticamente idénticos a las estimaciones ajustadas y no ajustadas, excepto por el IMC, que se incrementó del RR no ajustado de 2,69 (IC del 95%, 1,72-4,20) a 2,91 (IC del 95%, 1,76). - 4,74). Como se esperaba, considerando la variabilidad de las poblaciones subyacentes y los sistemas de atención, identificamos cierta heterogeneidad de las estimaciones de RR entre países en el metanálisis para el índice de morbilidad y mortalidad materna ($I^2 = 50,0\%$; $P = 0,02$) y SPMMI ($I^2 = 57,4\%$; $p = 0,005$), aunque no hubo un patrón sistemático entre los países.

Discusión

Llevamos a cabo un estudio multinacional prospectivo a gran escala para evaluar los síntomas y las asociaciones entre COVID-19 en el embarazo y los resultados maternos y neonatales que incluyeron, hasta donde sabemos, por primera vez, mujeres embarazadas concomitantes

inmediatas sin diagnóstico de COVID-19 de las mismas poblaciones, cuidadosamente inscritas para minimizar el sesgo de selección.

Demostramos que las mujeres con diagnóstico de COVID-19, en comparación con aquellas sin diagnóstico de COVID-19, tenían un riesgo sustancialmente mayor de complicaciones graves del embarazo, como preeclampsia / eclampsia / síndrome HELLP, ingreso en la UCI o derivación a un nivel más alto de atención e infecciones que requieren antibióticos, así como parto prematuro y bajo peso al nacer. El riesgo de mortalidad materna fue del 1,6%, es decir, 22 veces mayor en el grupo de mujeres con diagnóstico de COVID-19. Estas muertes se concentraron en instituciones de regiones menos desarrolladas, lo que implica que cuando los servicios integrales de UCI no están completamente disponibles, el COVID-19 durante el embarazo puede ser letal. De manera tranquilizadora, también encontramos que las mujeres asintomáticas con diagnóstico de COVID-19 tuvieron resultados similares a las mujeres sin diagnóstico de COVID-19, excepto por la preeclampsia.

Es importante destacar que las mujeres con diagnóstico de COVID-19, que ya tenían un alto riesgo de preeclampsia y COVID-19 debido a sobrepeso preexistente, diabetes, hipertensión y enfermedades cardíacas y respiratorias crónicas,²⁸ tenían casi 4 veces mayor riesgo de desarrollar preeclampsia / eclampsia, lo que podría reflejar la asociación conocida con estas comorbilidades y / o el daño renal agudo que puede ocurrir en pacientes con COVID-19.²⁹

Nuestros datos apoyan los informes de una asociación entre COVID-19 y tasas más altas de preeclampsia / eclampsia / síndrome HELLP,^{19, 30} pero aún no está claro si el COVID-19 se manifiesta en el embarazo con un síndrome similar a la preeclampsia o una infección con resultados de SARS-CoV-2 en un mayor riesgo de preeclampsia. La incertidumbre persiste porque las placentas de las mujeres con COVID-19, en comparación con los controles, muestran cambios vasculares compatibles con la preeclampsia,³¹ pero el estado de inflamación sistémica e hipercoagulabilidad que se encuentran en pacientes no embarazadas con enfermedad grave y COVID-19 también es una característica de la preeclampsia.³²

Se sabe que en pacientes no embarazadas, distintos subtipos pueden predecir los resultados clínicos.³³ Encontramos que la presencia de cualquier síntoma de COVID-19 se asoció con una mayor morbilidad y mortalidad. Específicamente, las tasas de embarazo grave y complicaciones neonatales fueron más altas en las mujeres si había fiebre y dificultad para respirar, lo que refleja una enfermedad sistémica; su presencia durante 1 a 4 días se asoció con graves complicaciones maternas y neonatales. Esta observación debería influir en la atención clínica y las estrategias de derivación.

Los riesgos de complicaciones neonatales graves, incluida la estancia en la UCIN durante 7 días o más, así como el índice de resumen de morbilidad neonatal grave y sus componentes individuales, también fueron sustancialmente más altos en el grupo de mujeres con diagnóstico de COVID-19. El aumento del riesgo neonatal se mantuvo después de ajustar por parto prematuro previo y parto prematuro en el embarazo índice; por lo tanto, es probable que el COVID-19 tenga un efecto directo en el recién nacido.

En general, nuestros resultados fueron consistentes en todas las morbilidades y principalmente en un RR cercano o superior a 2 para los resultados maternos y neonatales, con IC estrechos que excluyen la unidad y por encima de 3 a 4 en varias estimaciones. Los análisis de sensibilidad y estratificados confirmaron los resultados observados. Probablemente sean conservadores porque en general, el 41% de las mujeres con diagnóstico de COVID-19 eran asintomáticas, un subgrupo con bajo riesgo de complicaciones. Por lo tanto, se debe esperar un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad para la población embarazada en general, especialmente en los países de ingresos bajos a medianos.

Encontramos que el 12,1% de los recién nacidos de mujeres con pruebas positivas también dieron positivo, una cifra más alta que en una revisión sistemática reciente.³⁴ Especulamos si la contaminación en el momento del parto por cesárea fue responsable porque la tasa en este subgrupo positivo madre / recién nacido fue del 72,2%. De manera tranquilizadora, dado que el SARS-CoV-2 no se ha aislado de la leche materna,³⁵ la lactancia materna no se asoció con ningún aumento en la tasa de neonatos con prueba positiva.

Nuestros resultados reflejan principalmente COVID-19 diagnosticado en el tercer trimestre. Por lo tanto, las mujeres con diagnóstico de COVID-19 o cuyo embarazo terminó antes en el embarazo están subrepresentadas, ya sea porque nuestro estudio fue exclusivamente hospitalario o porque la infección temprana puede manifestarse con síntomas leves, que se ignoran o se tratan en atención primaria. Alternativamente, la mayoría de las mujeres podrían haber evitado el hospital hasta el final del embarazo o durante el trabajo de parto. Claramente, el efecto de COVID-19 al principio del embarazo necesita ser estudiado con urgencia.

Limitaciones

Nuestro estudio tiene limitaciones esperadas. Idealmente, hubiéramos recopilado datos prospectivamente de todos los embarazos en las instituciones participantes, pero esto no fue práctico debido a la gran cantidad de partos. Hubo un pequeño riesgo de sesgo de selección asociado con el grupo de referencia de mujeres sin diagnóstico de COVID-19, a pesar de todos los esfuerzos para asegurar que representaran una muestra imparcial de la población general de embarazadas no infectadas. La selección de casos con diagnóstico de COVID-19 se vio afectada por si se realizaron pruebas de rutina, el conocimiento de los síntomas de COVID-19 particularmente al comienzo de la pandemia y la disponibilidad de kits de prueba. Cuando se han introducido las pruebas universales en el embarazo, las tasas positivas de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real son del 0,5% al 14% en mujeres asintomáticas.^{36, 37} Por lo tanto, este grupo de mujeres sin diagnóstico de COVID-19 puede haber incluido un pequeño número de mujeres infectadas asintomáticas (un efecto cruzado cuando las mujeres sin diagnóstico de COVID-19 se inscribieron antes del parto), lo que resultaría en estimaciones más conservadoras al reducir las diferencias entre los grupos. Finalmente, reconocemos el riesgo de sesgo de notificación relacionado con la morbilidad materna y neonatal porque las mujeres con diagnóstico de COVID-19 y sus recién nacidos pueden haber sido evaluadas, analizadas y reportadas más eventos que en la muestra de mujeres sin diagnóstico de COVID-19. Sin embargo, estamos seguros de que los resultados reflejan un verdadero aumento del riesgo debido a nuestro cuidadoso seguimiento de los datos y al uso de marcadores de morbilidad grave.

Conclusiones

En resumen, en este estudio, la infección por COVID-19 durante el embarazo se asoció con un riesgo sustancial de morbilidad y mortalidad en los padres en el posparto y sus bebés en todo el mundo, en comparación con sus contrapartes embarazadas no infectadas, especialmente si estas personas presentaban síntomas o comorbilidades. Existe una necesidad urgente de hacer un seguimiento con estos padres y bebés debido a los posibles efectos a largo plazo en la salud, incluido el COVID-19 a largo plazo.

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

Fuente: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2779182>

Información del artículo

Autor para correspondencia: Aris T. Papageorghiou, MD, Departamento de Salud Reproductiva y de la Mujer de Nuffield, Universidad de Oxford, Centro de la Mujer, Hospital John Radcliffe, Headington, Oxford OX3 9DU, Reino Unido (aris.papageorghiou@wrh.ox.ac.uk) .

Aceptado para publicación: 21 de enero de 2021.

Publicado en línea: 22 de abril de 2021. doi: [10.1001 / jamapediatrics.2021.1050](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.1050)

Acceso abierto: este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la [Licencia CC-BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) . © 2021 Villar J et al. *JAMA Pediatrics* .

Referencias

1. Wu Y, Zhang C, Liu H, et al. Perinatal depressive and anxiety symptoms of pregnant women during the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):240.e1-240.e9. doi:[10.1016/j.ajog.2020.05.009](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.009)
2. Davenport MH, Meyer S, Meah VL, Strynadka MC, Khurana R. Moms are not OK: COVID-19 and maternal mental health. *Front Glob Womens Health*. Published online June 19, 2020. doi:[10.3389/fgwh.2020.00001](https://doi.org/10.3389/fgwh.2020.00001)
3. Yap M, Debenham L, Kew T, et al; PregCOV-19 Consortium. Clinical manifestations, prevalence, risk factors, outcomes, transmission, diagnosis and treatment of COVID-19 in pregnancy and postpartum: a living systematic review protocol. *BMJ Open*. 2020;10(12):e041868. doi:[10.1136/bmjopen-2020-041868](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041868)
4. Campbell KH, Tornatore JM, Lawrence KE, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 among patients admitted for childbirth in southern Connecticut. *JAMA*. 2020;323(24):2520-2522. doi:[10.1001/jama.2020.8904](https://doi.org/10.1001/jama.2020.8904)
5. Knight M, Bunch K, Vousden N, et al; UK Obstetric Surveillance System SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy Collaborative Group. 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:m2107. doi:[10.1136/bmj.m2107](https://doi.org/10.1136/bmj.m2107)
6. Li N, Han L, Peng M, et al. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2035-2041. doi:[10.1093/cid/ciaa352](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa352)
7. Liao J, He X, Gong Q, Yang L, Zhou C, Li J. Analysis of vaginal delivery outcomes among pregnant women in Wuhan, China during the COVID-19 pandemic. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150(1):53-57. doi:[10.1002/ijgo.13188](https://doi.org/10.1002/ijgo.13188)
8. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: report of two cases & review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect*.

2019;52(3):501-503. doi:[10.1016/j.jmii.2018.04.005](https://doi.org/10.1016/j.jmii.2018.04.005)

9. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-2194. doi:[10.1001/jama.2013.281053](https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053)

10. The Global Health Network. INTERCOVID. Accessed April 5, 2021. <https://intergrowth21.tghn.org/intercovid/>

11. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425-434. doi:[10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)

12. Bauchner H, Golub RM, Zylke J. Editorial concern-possible reporting of the same patients with COVID-19 in different reports. *JAMA*. 2020;323(13):1256. doi:[10.1001/jama.2020.3980](https://doi.org/10.1001/jama.2020.3980)

13. Kayem G, Lecarpentier E, Deruelle P, et al. A snapshot of the Covid-19 pandemic among pregnant women in France. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020;49(7):101826. doi:[10.1016/j.jogoh.2020.101826](https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101826)

14. Sentilhes L, De Marcillac F, Jouffrieau C, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy was associated with maternal morbidity and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(6):914.e1-914.e15. doi:[10.1016/j.ajog.2020.06.022](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.022)

15. Maraschini A, Corsi E, Salvatore MA, Donati S, ItOSSC-WG; ItOSS COVID-19 Working Group. Coronavirus and birth in Italy: results of a national population-based cohort study. *Ann Ist Super Sanita*. 2020;56(3):378-389.

16. Ferrazzi E, Beretta P, Bianchi S, et al. SARS-CoV-2 infection testing at delivery: a clinical and epidemiological priority. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;1-3. doi:[10.1080/14767058.2020.1788532](https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1788532)

17. Collaborative CO; COVIDSurg Collaborative. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *Lancet*. 2020;396(10243):27-38. doi:[10.1016/S0140-6736\(20\)31182-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31182-X)

18. Ochiai D, Kasuga Y, Iida M, Ikenoue S, Tanaka M. Universal screening for SARS-CoV-2 in asymptomatic obstetric patients in Tokyo, Japan. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150(2):268-269. doi:[10.1002/ijgo.13252](https://doi.org/10.1002/ijgo.13252)

19. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG*. 2020;127(11):1374-1380. doi:[10.1111/1471-0528.16339](https://doi.org/10.1111/1471-0528.16339)

20. Lokken EM, Walker CL, Delaney S, et al. Clinical characteristics of 46 pregnant women with a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection

- in Washington State. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 223(6):911.e1-911.e14. doi:[10.1016/j.ajog.2020.05.031](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.031)
21. Onwuzurike C, Diouf K, Meadows AR, Nour NM. Racial and ethnic disparities in severity of COVID-19 disease in pregnancy in the United States. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;151(2):293-295. doi:[10.1002/ijgo.13333](https://doi.org/10.1002/ijgo.13333)
22. Goldfarb IT, Diouf K, Barth WH, et al. Universal SARS-CoV-2 testing on admission to the labor and delivery unit: Low prevalence among asymptomatic obstetric patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41(9):1095-1096. doi:[10.1017/ice.2020.255](https://doi.org/10.1017/ice.2020.255)
23. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al; ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020; 369:m1985. doi:[10.1136/bmj.m1985](https://doi.org/10.1136/bmj.m1985)
24. Villar J, Valladares E, Wojdyla D, et al; WHO 2005 global survey on maternal and perinatal health research group. Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America. *Lancet*. 2006;367(9525):1819-1829. doi:[10.1016/S0140-6736\(06\)68704-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68704-7)
25. Papageorghiou AT, Kennedy SH, Salomon LJ, et al; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for early fetal size and pregnancy dating based on ultrasound measurement of crown-rump length in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(6):641-648. doi:[10.1002/uog.13448](https://doi.org/10.1002/uog.13448)
26. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, et al; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014;384(9946):857-868. doi:[10.1016/S0140-6736\(14\)60932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60932-6)
27. Ohuma EO, Hoch L, Cosgrove C, et al; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. Managing data for the international, multicentre INTERGROWTH-21st Project. *BJOG*. 2013;120(suppl 2):64-70, v. doi:[10.1111/1471-0528.12080](https://doi.org/10.1111/1471-0528.12080)
28. Savasi VM, Parisi F, Patane L, et al. Clinical findings and disease severity in hospitalized pregnant women with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol*. 2020;136(2):252-258. doi:[10.1097/AOG.0000000000003979](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003979)
29. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):738-742. doi:[10.1016/S2213-2600\(20\)30229-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30229-0)

30. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(2):100107. doi:[10.1016/j.ajogmf.2020.100107](https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107)
31. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol*. 2020;154(1):23-32. doi:[10.1093/ajcp/aqaa089](https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa089)
32. Narang K, Enninga EAL, Gunaratne MDSK, et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 during pregnancy: a multidisciplinary review. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(8):1750-1765. doi:[10.1016/j.mayocp.2020.05.011](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.011)
33. Sudre CH, Lee KA, Ni Lochlainn M, et al. Symptom clusters in Covid19: a potential clinical prediction tool from the COVID Symptom study app. *medRxiv*. Preprint posted online June 16, 2020. doi:[10.1101/2020.06.12.20129056](https://doi.org/10.1101/2020.06.12.20129056)
34. Walker KF, O'Donoghue K, Grace N, et al. Maternal transmission of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: a systematic review and critical analysis. *BJOG*. 2020;127(11):1324-1336. doi:[10.1111/1471-0528.16362](https://doi.org/10.1111/1471-0528.16362)
35. Chambers C, Krogstad P, Bertrand K, et al. Evaluation for SARS-CoV-2 in breast milk from 18 infected women. *JAMA*. 2020;324(13):1347-1348. doi:[10.1001/jama.2020.15580](https://doi.org/10.1001/jama.2020.15580)
36. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2163-2164. doi:[10.1056/NEJMc2009316](https://doi.org/10.1056/NEJMc2009316)
37. Fassett MJ, Lurvey LD, Yasumura L, et al. Universal SARS-Cov-2 screening in women admitted for delivery in a large managed care organization. *Am J Perinatol*. 2020;37(11):1110-1114. doi:[10.1055/s-0040-1714060](https://doi.org/10.1055/s-0040-1714060)