

## COVID-19, placenta y transmisión vertical

## COVID-19, placenta and vertical transmission

Flor H Pujol<sup>1\*</sup>, Reinaldo Marín<sup>2\*</sup>, Carlos Cabrera<sup>3</sup>

## RESUMEN

*El coronavirus causante de la COVID-19 es llamado SARS-CoV-2. Este virus pertenece a la Familia Coronaviridae. Las embarazadas no están exentas de la infección por este nuevo virus. La placenta es un órgano altamente especializado, que sustenta el crecimiento y el desarrollo normal del feto en gestación. Existe evidencia de que la placenta es permisiva a la infección por este coronavirus y de su infección, aunque en baja frecuencia. Si bien la transmisión vertical ocurre, este es un evento poco común. Durante la COVID-19, se puede observar afectación placentaria, que se traduce con cierta frecuencia en hipoperfusión vascular placentaria, lo cual puede tener implicaciones en el desarrollo fetal.*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.2.17>ORCID: 0000-0001-6086-6883<sup>1</sup>ORCID: 0000-0002-6434-1221<sup>2</sup>ORCID: 2-3133-5183<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Virología Molecular, CMBC, IVIC, Caracas 1020A, Venezuela.

<sup>2</sup>Laboratorio de Bioenergética Celular, CBB, IVIC, Caracas 1020A, Venezuela.

<sup>3</sup>Medicina Materno Fetal Maternidad "Concepción Palacios", UCV, Caracas, Venezuela.

\*Autores de correspondencia: E-mail: [fhpujol@gmail.com](mailto:fhpujol@gmail.com) y [reinaldomarin@gmail.com](mailto:reinaldomarin@gmail.com)

Recibido: 16 de marzo 2021. Revisado: 28 de marzo 2021  
Aceptado: 29 de marzo 2021

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, placenta, transmisión vertical

## SUMMARY

*The coronavirus that causes COVID-19 is called SARS-CoV-2. This virus belongs to the family Coronaviridae. Pregnant women are not exempt from infection by this new virus. The placenta is a highly specialized pregnancy organ that supports the normal growth and development of the fetus. There is evidence that the placenta is permissive to infection by this coronavirus and of its infection, although at a low frequency. Vertical transmission of this virus does occur, but it is a rare event. During COVID-19, placental involvement can be observed, which frequently leads to placental vascular hypoperfusion, which may have implications for fetal development.*

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, placenta, vertical transmission.

## INTRODUCCIÓN

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara una pandemia de neumonía atípica, enfermedad llamada COVID-19. Para marzo 2021, esta enfermedad ha afectado a más de 100 000 casos y ha causado la muerte a más de 2,5 millones de personas en el mundo. Las embarazadas no están exentas de

la infección por este nuevo virus. La relación entre esta enfermedad y el embarazo es un tema de estudio en plena evolución. La placenta juega un papel fundamental en la relación entre el virus y la gestante. Esta revisión pretende sintetizar la información existente sobre infección y afectación de la placenta por el virus causante de la COVID-19 y las implicaciones materno-fetales de la transmisión vertical.

### 1. La placenta: una barrera semipermeable

La placenta es un órgano altamente especializado, que junto a las membranas ovulares y al líquido amniótico, sustenta el crecimiento y el desarrollo normal del feto. Macroscópicamente, la placenta humana a término tiene una apariencia de disco, con un diámetro aproximado de 15 a 20 cm, un peso promedio de 500 g y un espesor de 1,5 a 2,5 cm. Posee dos caras, una materna y una fetal. En la parte central de la cara fetal está inserto el cordón umbilical, con una longitud que oscila entre 30 y 150 cm, y dos arterias y una vena. La cara fetal está recubierta por el amnios, que es una membrana fina que rodea al feto y delimita la cavidad amniótica. La cara materna se comunica directamente con el útero. Las dos paredes discoideas (cara materna y cara fetal), están soldadas entre sí por sus bordes y, el espacio interpuesto entre ambas placas, el parénquima, es esponjoso y repleto por sangre materna. La porción que contacta con el miometrio, cara materna, superficialmente está formada por la placa decidual y la relacionada con la cavidad amniótica, cara fetal, es la placa coriónica. De la placa coriónica emergen las vellosidades coriónicas, mientras que, de la placa decidual, emergen numerosos septos perpendiculares, denominados tabiques placentarios. A pesar de que no llegan a establecer contacto con la placa coriónica, estos tabiques dividen a la laguna sanguínea y, por extensión, a la placenta, en varios compartimentos, los cuales se conocen con el nombre de cotiledones (1). Los cotiledones representan la unidad funcional de la placenta, y están constituidos por vellosidades coriónicas, las cuales están inmersas en las lagunas de sangre materna. A nivel microscópico, las vellosidades coriónicas están recubiertas por las denominadas membranas placentarias, que son capas de células que separan la sangre materna de la sangre fetal.

Inicialmente, las membranas placentarias están formadas por cuatro capas: sincitiotrofoblasto (SCT), citotrofoblasto (CT), tejido conectivo de la vellosidad y endotelio de los capilares fetales.

La placenta es un órgano fascinante, especialmente cuando son consideradas su gran diversidad de funciones. Durante su corto período de tiempo en la cavidad intrauterina, el feto es dependiente de la placenta como un pulmón, hígado y riñones. Funcionalmente, la placenta es un órgano altamente especializado, que representa la interfase entre la madre y el feto y es esencial para el desarrollo y crecimiento fetal, pues es la responsable del intercambio de gases, del transporte de iones, nutrientes e inmunoglobulinas. El tejido placentario tiene un doble origen: por un lado, un componente materno, la decidua (que es la adaptación que corresponde al endometrio), y por el otro, un componente fetal, el corion frondoso (2). Las funciones fetales son parcial o completamente logradas por la placenta durante la gestación, como un sustituto a la inmadurez de los órganos embrionarios y fetales. Entre estas funciones tenemos: transferencia de gases, funciones excretorias, balance de agua, regulación del pH, funciones catabólicas y reabsortivas, funciones sintéticas y secretorias de glándulas endocrinas, numerosas funciones metabólicas y secretorias del hígado, hematopoyesis de la médula ósea (durante las etapas tempranas del embarazo), transferencia de calor de la piel y funciones inmunológicas (2). En las vellosidades coriónicas se lleva a cabo el transporte de nutrientes y oxígeno de la sangre materna a la sangre fetal. La placenta es un órgano metabólicamente activo, que extrae entre el 40 % y 60 % del total de glucosa y oxígeno suplido por la circulación uterina.

El SCT de la placenta a término consiste en un epitelio monocapa continuo, multinucleado, el cual rodea la superficie de las vellosidades coriónicas. El SCT es un epitelio absorptivo, metabólicamente activo, responsable del transporte materno-fetal (1). Por otro lado, es un epitelio secretor, pues los productos de desecho pasan a través de este epitelio, de la sangre fetal a la sangre materna. La membrana de la microvellosidad (MVM) del SCT incrementa la superficie de absorción en el lado materno aproximadamente 10 veces, lo que equivale a unos 100 m<sup>2</sup> de superficie, maximizando así la

absorción. Las funciones de la placenta varían durante el embarazo. En la gestación temprana, la función primaria es mediar la implantación del embrión en el útero, y producir hormonas que previenen el final del ciclo ovárico. Luego de la implantación, la inserción trofoblástica regula el intercambio de nutrientes, agua, oxígeno, hormonas y proteínas entre la madre y el feto después de las dos oleadas de implantación.

La placenta cuenta con los mecanismos de transporte clásicos a través de membranas (3): 1) Transporte pasivo, el cual incluye difusión simple, principalmente usado para el transporte de gases, agua y electrolitos; difusión facilitada, para el transporte de glucosa mediado por miembros de la familia GLUT, los cuales están localizados en ambas caras del sincitiotrofoblasto. 2) Transporte activo, utilizado para la generación de gradientes de iones a través de las membranas plasmáticas, los cuales son utilizados por mecanismos secundarios de transporte de iones, como el transporte de algunos aminoácidos y vitaminas hidrosolubles. 3) Transporte vesicular, el cual incluye tanto procesos de exocitosis como de endocitosis.

## 2. Biología del SARS-CoV-2, causante de la COVID-19

El nuevo coronavirus causante de la COVID-19 es llamado SARS-CoV-2. Este virus pertenece a la Familia *Coronaviridae*, género *beta-coronavirus*, subgénero *sarbecovirus*. Comparte este subgénero con otro virus causante de neumonía atípica que lo antecedió, el SARS-CoV, surgido a finales de 2002 y erradicado en agosto 2003. El nombre de este grupo de virus es debido a su apariencia de corona al microscopio electrónico.

El virus SARS-CoV-2 es un virus con envoltura lipídica. Contiene un ARN viral muy largo (casi 30 000 nt) y codifica para:

- 4 proteínas estructurales: la proteína de la espiga (S), la de membrana (M), la de envoltura (E) y la nucleocápside (N),
- 16 proteínas no estructurales y 8 proteínas accesorias. Estas últimas participan en la replicación del virus y defensa contra el sistema inmunitario (pero que no están

incluidas en el virión), entre las cuales están la ARN polimerasa ARN dependiente y dos proteasas virales (4).

El ciclo viral comienza con la interacción entre S y el receptor celular ACE2 (por sus siglas en inglés, enzima convertidora de angiotensina 2). Después de esa interacción, el virus entra en el citoplasma celular por dos mecanismos: endocitosis tardía o temprana. En estas primeras etapas, el procesamiento de cebado por proteasas celulares genera la exposición del motivo de fusión viral de la proteína S. Se ha mostrado que la TMPRSS2 (serín proteasa transmembrana tipo 2) es una enzima clave en este proceso de activación, en particular para que el virus acceda a la célula por la vía del endosoma temprano. Esta vía parece predominar en células pulmonares, ya que es insensible a la cloroquina (que inhibe la entrada vía endosomas tardíos), lo cual podría explicar el poco éxito que ha tenido la cloroquina y sus derivados en el tratamiento de esta enfermedad. Después de la fusión de membranas, el ARN viral se libera en el citoplasma y ocurre la síntesis de proteínas y la replicación del genoma viral, a través de un proceso característico de este grupo de virus y que favorece la recombinación. Compuestos como remdesivir y favipiravir bloquean la enzima polimerasa viral (4).

Aunque los virus ARN exhiben una alta tasa de mutación, en el caso de los coronavirus su ARN polimerasa posee actividad correctora. Esto es lo que le permite a estos virus de la familia *Coronaviridae* poseer un genoma continuo tan largo. Si no tuviese actividad correctora, el excesivo número de mutaciones acumuladas afectaría la viabilidad viral. Sin embargo, la recombinación es frecuente en los coronavirus, lo cual favorece el salto de un virus de una especie animal a otra, incluyendo al humano. Existe un tercer mecanismo que genera diversidad en el SARS-CoV-2 y es debido a la acción de enzimas del hospedero, en particular desaminasas (4).

## 3. COVID-19 y placenta

El primer aspecto para determinar la permisividad de la placenta a la infección por el SARS-CoV-2, es evaluar si este órgano expresa los receptores canónicos para el virus. Hikmet y col. (5) evaluaron la expresión de ACE2 en

diferentes tejidos. La expresión de ACE2 es particularmente elevada en tejido intestinal. En el caso de la placenta, el receptor ACE2 se expresa en niveles comparables al del pulmón (5).

Ensayos de inmunohistoquímica con un anticuerpo monoclonal anti-ACE2 muestran que este receptor está presente en la placenta, a todo lo largo del período gestacional (6). Mediante ensayos de expresión celular individual, se pudo identificar la expresión de tanto el receptor ACE2, como de la proteasa TMPRSS2, no solo en placenta sino también en el trofoectodermo; esto último con implicaciones en la posibilidad de transmisión intrauterina (7).

Hosier y col. (8) reportaron evidencia de infección de una placenta por SARS-CoV-2, con además un alto nivel de replicación viral. Hecht y col. (9) analizaron 19 placentas de mujeres con COVID-19 y encontraron infección en dos de las placentas. El ARN viral se encontró en la placenta de manera focal en el SCT y el CT. Ninguna de las placentas, infectadas o no, presentó alguna histopatología que pudiese asociarse a la infección materna. Los autores concluyeron que el virus puede infectar la placenta, aunque en baja frecuencia.

Las primeras observaciones del efecto la COVID-19 sobre la placenta parecen indicar que este órgano no se ve muy afectado por la enfermedad. No se observó alguna patología asociada a la enfermedad materna (10,11). Es importante tomar en cuenta que la edad promedio de las gestantes es justamente aquella que no está asociada con progresión grave de la enfermedad y esto podría disminuir la frecuencia de patología observada en la placenta. De hecho, en un estudio de 65 placentas de madres con COVID-19, no se observaron diferencias significativas con respecto a las 85 placentas de madres no infectadas; sin embargo, en 3 de 6 casos de enfermedad grave a crítica, se observó hipoperfusión vascular materna (12).

La observación microscópica de placentas de madres infectadas con el SARS-CoV-2 permitió mostrar un incremento de factores asociados a hipoperfusión (microcalcificaciones, trombos de fibrina, nudos sincitiales y aglutinación de vellosidades). Sin embargo, no se observó una afectación significativa en otras variables, como inflamación o coagulación (13). Flores-Pliego

y col. (14) estudiaron 3 proteínas en placentas de madres infectadas y no infectadas. Estos autores encontraron un incremento en la presencia del Factor von Willebrand (involucrado en la coagulación) en vasos sanguíneos de placentas de madres con enfermedad moderada y una elevación aún mayor en casos de enfermedad grave. Otras dos proteínas, la VE-caderina y la Claudina-5, asociadas a adhesión endotelial, parecieron en cambio disminuir con la gravedad de la enfermedad. En resumen, la gravedad de la COVID-19 podría estar asociada a un daño trombotico y microvascular del endotelio placentario. Una revisión sistemática de los estudios sobre el impacto de la infección por SARS-CoV-2 sobre la placenta mostró un incremento en la frecuencia de desprendimiento de placenta y la presentación de placenta previa (15). Otra observación, aunque poco frecuente, es la placentitis en gestantes con COVID-19, que podría estar asociado a algún tipo de compromiso fetal (16).

En resumen, la COVID-19 en la embarazada podría estar causando problemas vasculares en la placenta. Una de las manifestaciones más frecuentes de la COVID-19 en la placenta sería la hipoperfusión vascular materna, la cual, sin duda, tendría un impacto sobre el desarrollo fetal (17,18).

#### **4. Implicaciones en la transmisión vertical**

##### **4.1. Transmisión vertical viral**

Las infecciones virales durante el embarazo se han asociado con resultados adversos sobre el embarazo y defectos de nacimiento en la descendencia, así como puede conllevar a otras secuelas (19). La frecuencia con que un virus puede infectar al feto o al neonato y las consecuencias de esa infección son muy variables. El Cuadro 1 muestra algunos ejemplos emblemáticos de transmisión vertical viral, sus consecuencias y cómo se pueden prevenir sus efectos en algunos casos.

##### **4.2. COVID-19 y transmisión vertical**

La infección de la placenta no significa

COVID-19, PLACENTA Y TRANSMISIÓN VERTICAL

Cuadro 1

Ejemplos de transmisión vertical de algunos virus de importancia en Salud Pública, anteriores al SARS-CoV-2

Virus	Trasmisión vertical; consecuencias	Medidas para evitar la transmisión vertical	Refs
Citomegalovirus, Virus Herpes simplex, Rubeola	Virus que pertenecen al grupo TORCH, asociados a transmisión vertical, con consecuencias graves para el feto: neuroteratogénicos.	En el caso de Rubeola la vacunación de la madre antes del embarazo previene la infección.	(19-21)
Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)	La mayor causa de infección pediátrica por VIH es la transmisión vertical.	El tratamiento antirretroviral contra la infección con VIH ha sido altamente efectivo. Esto, unido a otras medidas preventivas, ha permitido reducir la transmisión vertical del VIH de 25-42% a menos de 1%.	(21, 22 )
Virus de Hepatitis B (VHB)	Transmisión variable según región geográfica. Conlleva más frecuentemente a infección crónica que en adultos. La más grave secuela es el cáncer de hígado.	La vacunación del neonato en las primeras 24 h de nacimiento, combinado con administración de inmunoglobulina HBIG en el caso de alta viremia, a reducido drásticamente la transmisión vertical. En Taiwan ya se observa reducción en la incidencia de carcinoma primario de hígado con la vacunación masiva de niños a temprana edad.	(19, 21, 23, 24)
Virus de Hepatitis C (VHC)	Transmisión variable, más frecuente en gestantes co-infectadas con VIH. La más grave secuela de la infección crónica es el cáncer de hígado.	Los antivirales de acción directa, altamente efectivos en curar la hepatitis C, pueden ser administrados a mujeres embarazadas infectadas con este virus.	(21)
Virus Zika	Ha sido incluido en el grupo de virus neuroteratogénicos del grupo TORCH. Puede producir microcefalia en el feto.	No se dispone actualmente de vacuna ni de tratamiento contra esta infección.	(19, 25)

necesariamente que el SARS-CoV-2 pueda acceder al tejido fetal, dada la naturaleza de barrera semipermeable, como explicado anteriormente. Las vías putativas para la infección viral intrauterina son varias:

- Infección directa de SCTs y ruptura a través de las capas sincitiales,
- paso a través de la circulación materna a trofoblastos extravelosos u otras células placentarias,
- paso a través de células inmunitarias maternas e
- infección ascendente a través del tracto vaginal materno (26).

Vivanti y col. (27) muestran que es posible la transmisión transplacentaria del SARS-CoV-2. En este caso, la madre presentó viremia (carga viral en sangre), la placenta una alta carga viral y se observó viremia en el neonato, quien presentó además manifestaciones neurológicas similares a las descritas en pacientes adultos. En series de gestantes se confirma esta transmisión transplacentaria, aunque en baja frecuencia (28,29).

La transmisión vertical también incluye la transmisión perinatal, en el momento del parto y etapas tempranas subsiguientes. Vigil de Gracia y col. (30), en una revisión narrativa de la literatura, describen 15 casos de transmisión

perinatal y sugieren que el parto vaginal y la ruptura prematura de membranas podría ser un factor de riesgo para la infección perinatal. Un estudio de revisión sistemática de la literatura, que englobó 70 publicaciones y 1 457 mujeres embarazadas con COVID-19, arroja un total de 39 neonatos infectados, lo cual confirma la baja frecuencia de transmisión vertical para este patógeno (31).

### CONCLUSIONES

En conclusión, la placenta es un órgano altamente especializado y permisivo a la infección por el coronavirus causante de la COVID-19, aunque este evento ocurre con baja frecuencia. La transmisión vertical es igualmente un evento poco frecuente en esta infección. Independientemente de su infección, se puede observar afectación placentaria, en particular una propensión a trombosis y daño vascular en manifestaciones graves de la enfermedad. Esta afectación se traduce con cierta frecuencia en hipoperfusión vascular placentaria, lo cual puede tener implicaciones en el buen desarrollo fetal.

### REFERENCIAS

- Rampersad R, Cervar-Zivkovic M, Nelson DM: Development and Anatomy of the Human Placenta. In: Kay H, Nelson M, Wang Y, editores. *The Placenta, From Development to Disease*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2011.p.17-26
- Benirschke K, Kaufmann, P, and Baergen, RN: Early development of the human placenta. New York: Springer, 2006.
- Cetin I, Alvino G, Radaelli T, Pardi G. Fetal nutrition: A review. *Acta Paediatr Suppl*. 2005;94:7-13.
- Pujol FH, Zambrano JL, Jaspe R, Loureiro CL, Vizzi E, Liprandi F, et al. Biología y evolución del coronavirus causante de la COVID-19. *Rev Soc Venezol Microbio*. 2020;40:63-73.
- Hikmet F, Mear L, Edvinsson A, Micke P, Uhlen M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol*. 2020;16:e9610.
- Gengler C, Dubruc E, Favre G, Greub G, de Leval L, Baud D. SARS-CoV-2 ACE-receptor detection in the placenta throughout pregnancy. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:489-490.
- Cui D, Liu Y, Jiang X, Ding C, Poon LC, Wang H, et al. Single-cell RNA expression profiling of SARS-CoV-2-related ACE2 and TMPRSS2 in human trophoblast and placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57:248-256.
- Hosier H, Farhadian SF, Morotti RA, Deshmukh U, Lu-Culligan A, Campbell KH, et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest*. 2020;130:4947-4953.
- Hecht JL, Quade B, Deshpande V, Mino-Kenudson M, Ting DT, Desai N, et al. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: A series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Mod Pathol*. 2020;33:2092-2103.
- Costa MAS, Albuquerque Britto DBL, Silva ME, Carvalho JM, Oliveira MLF, Silva Gomes JA, et al. Influence of SARS-CoV-2 during pregnancy: A placental view. *Biol Reprod*. 2021.
- Zhang P, Salafia C, Heyman T, Salafia C, Lederman S, Dygulska B. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placentas with pathology and vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2:100197.
- Levitan D, London V, McLaren RA, Mann JD, Cheng K, Silver M, et al. Histologic and immunohistochemical evaluation of 65 placentas from women with polymerase chain reaction-proven severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *Arch Pathol Lab Med*. 2021.
- Singh N, Buckley T, Shertz W. Placental pathology in COVID-19: Case Series in a Community Hospital Setting. *Cureus*. 2021;13:e12522.
- Flores-Pliego A, Miranda J, Vega-Torreblanca S, Valdespino-Vázquez Y, Helguera-Repetto C, Espejel-Núñez A, et al. Molecular insights into the thrombotic and microvascular injury in placental endothelium of women with mild or severe COVID-19. *Cells*. 2021;10.
- Oltean I, Tran J, Lawrence S, Ruschkowski BA, Zeng N, Bardwell C, et al. Impact of SARS-CoV-2 on the clinical outcomes and placental pathology of pregnant women and their infants: A systematic review. *Heliyon*. 2021;7:e06393.
- Linehan L, O'Donoghue K, Dineen S, White J, Higgins JR, Fitzgerald B. SARS-CoV-2 placentitis: An uncommon complication of maternal COVID-19. *Placenta*. 2021;104:261-266.
- Wong YP, Khong TY, Tan GC. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? *Diagnostics (Basel)*. 2021;11.
- Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, Hobson SR. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020;47:81-98.
- Racicot K, Mor G. Risks associated with

- viral infections during pregnancy. *J Clin Invest.* 2017;127:1591-1599.
20. Heerema-McKenney A. Defense and infection of the human placenta. *APMIS.* 2018;126:570-588.
  21. Rogan SC, Beigi RH. Treatment of viral infections during pregnancy. *Clin Perinatol.* 2019;46:235-256.
  22. Hurst SA, Appलगren KE, Kourtis AP. Prevention of mother-to-child transmission of HIV type 1: The role of neonatal and infant prophylaxis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13:169-181.
  23. Cheung KW, Lao TT. Hepatitis B - Vertical transmission and the prevention of mother-to-child transmission. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;68:78-88.
  24. Liu CJ, Chen PJ. Elimination of Hepatitis B in Highly Endemic Settings: Lessons Learned in Taiwan and Challenges Ahead. *Viruses.* 2020;12.
  25. Kim K, Shresta S. Neuroteratogenic Viruses and Lessons for Zika Virus Models. *Trends Microbiol.* 2016;24:622-636.
  26. Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S. Placental barrier against COVID-19. *Placenta.* 2020;99:45-49.
  27. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11:3572.
  28. Facchetti F, Bugatti M, Drera E, Tripodo C, Sartori E, Cancila V, et al. SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta. *EBioMedicine.* 2020;59:102951.
  29. Fenizia C, Biasin M, Cetin I, Vergani P, Mileto D, Spinillo A, et al. Analysis of SARS-CoV-2 vertical transmission during pregnancy. *Nat Commun.* 2020;11:5128.
  30. Vigil-De Gracia P, Luo C, Epifanio Malpassi R. Perinatal transmission with SARS-CoV-2 and route of pregnancy termination: A narrative review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020:1-5.
  31. Amaral WNd, Moraes CLd, Rodrigues APdS, Noll M, Arruda JT, Mendonça CR. Maternal Coronavirus Infections and Neonates Born to Mothers with SARS-CoV-2: A Systematic Review. *Healthcare (Basel).* 2020;8.