## ARTÍCULO POR INVITACIÓN

# Criterios obstétricos y perinatales sobre la infección materna por SARS-CoV-2

## Obstetric and perinatal criteria on maternal infection by SARS-CoV-2

Dr. Daniel Márquez[1]
Dra. Susana de Vita[2]
Dra. Ma. Amparo Riani[3]
Dra. Estefanía Robles[4]

**Cómo citar este artículo:**
Márquez D., de Vita S., Riani M. A., Robles E.: Criterios obstétricos y perinatales sobre la infección materna por SARS-CoV-2. Rev. Latin. Perinat. (2020) 23:285

**Fecha de recepción: 04 de junio 2020**
**Fecha de aceptación: 02 de julio 2020**

**RESUMEN**

El SARS-CoV-2 podría transmitirse verticalmente de la madre al feto y causar infección clínicamente significativa, dada la potencial asociación con riesgo de aborto y parto pretérmino. Existe conocimiento muy limitado sobre el impacto clínico de COVID-19 en el escenario materno, fetal y perinatal. Hasta la fecha, el riesgo de contagio intrauterino pareciera ser no significativo y solo ha sido reportado en casos aislados y donde la potencial transmisión horizontal no ha podido ser descartada. En casos de insuficiencia respiratoria materna grave existe el consecuente riesgo de hipoxia intrauterina. No se ha aislado el virus en secreciones vaginales o leche materna, pero sí en heces fecales. La presencia de cambios histológicos placentarios atribuibles a SARS-COV-2 requiere replicación de la evidencia y la mayoría de los casos reportados de infección neonatal precoz pareciera ser producto de mala profilaxis respiratoria en la madre.

PALABRAS CLAVES: COVID-19. Transmisión vertical. Infección intrauterina. Lactancia materna

**ABSTRACT**

SARS-CoV-2 could be transmitted from the mother to the fetus, developing a clinically significant infection, given the potential association with risk of abortion and preterm delivery. There is very limited knowledge about COVID-19 impact on maternal, fetal and perinatal cases. Risk of intrauterine contagion appears to be non-significant and has only been reported in few cases and where potential horizontal transmission has not been ruled out. In cases of severe maternal respiratory failure there is a consequent risk of intrauterine hypoxia. Virus has not been isolated in vaginal secretions or breast milk, but in faeces. The presence of placental histological changes attributable to SARS-Cov-2 requires replication of evidence and reported cases of early neonatal infection appear to be the result of poor maternal respiratory prophylaxis.

KEY WORDS: COVID-19. Vertical transmission. intrauterine infection. Maternal breastfeeding.

**INTRODUCCIÓN**

La neumonía causada por el coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad altamente infecciosa, grave y potencialmente letal, que ha sido declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una emergencia de salud pública mundial. (1). Posterior a la primera notificación en Wuhan, China, en diciembre de 2019, se ha publicado una gran cantidad de evidencia científica (2-5) sustentada en la epidemiología, características clínicas, laboratorio y radiología, así como tratamiento y resultados de pacientes con esta infección. Sin embargo, la mayoría de los reportes casuísticos y estudios observacionales se centran principalmente en adultos, no en población obstétrica o neonatal. (6)

Las embarazadas son particularmente susceptibles a patógenos respiratorios y neumonía grave, debido a su estado de inmunosupresión fisiológica y los cambios adaptativos habituales, como elevación del diafragma, aumento del consumo de oxígeno y edema de la mucosa del tracto respiratorio, que reducen sustancialmente la tolerancia a la hipoxia.

Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela
1. Especialista en Gineco-Obstetricia. Docente. Posgrado Perinat. y Med. Materno-Fetal. Hosp. Univ. de Caracas.
2. Especialista en Gineco-Obstetricia. Coordinador Posgrado de Perinat. y Med. Materno-Fetal. Hosp. Univ. de Caracas.
3. Especialista en Gineco-Obstetricia. Coordinador Posgrado de Obstet. Ginecol..Hospital Dr. Domingo Luciani.
4. Especialista en Gineco-Obstetricia. Posgrado Medicina Materno-Fetal y Perinatología. Maternidad Concepción Palacios. (Caracas. Venezuela)

COVID-19 Y TRANSMISIÓN VERTICAL.

No es mucha la información acerca de las características clínicas y el potencial de transmisión vertical de la neumonía COVID-19 en embarazadas. El número de casos de gestantes positivas reportados a la fecha sigue siendo limitado y muy pocos estudios han registrado el análisis del líquido amniótico o la placenta (6,7). Las preguntas urgentes que deben abordarse con prontitud exigen aclarar si las embarazadas con neumonía COVID-19 desarrollan síntomas distintos a la población adulta no obstétrica; si las gestantes constituyen una población especialmente susceptible o de riesgo para la expresión clínica de la enfermedad o de su potencial de letalidad; si existen condiciones que puedan condicionar o incrementar el riesgo de transmisión vertical o finalmente, si es posible algún cambio epigenético a largo plazo en los productos sometidos in útero a infección materna grave. Las respuestas a estas interrogantes son esenciales en la búsqueda de formular protocolos concretos de diagnóstico, atención, tratamiento y seguimiento de embarazadas con infección por COVID-19 y de sus neonatos.

Es de destacar que muchas infecciones virales emergentes han dado lugar a malos resultados obstétricos, incluyendo morbilidad y mortalidad materna, transmisión materno-fetal, infecciones y muerte perinatal. En relación a COVID-19, Schwartz (8) reporta una de las revisiones con mayor número de casos estudiados. Describe a 38 embarazadas y sus recién nacidos, evaluando el impacto del SARS-CoV-2 y revela que a diferencia de las infecciones causadas por el SRAS y el MERS, COVID-19 no ha generado muertes maternas. Huijun y cols. (7) reportan los datos clínicos de 9 embarazadas con neumonía COVID-19 confirmada. Las características clínicas de estas pacientes fueron similares a las de población no gestante. Ninguna de las pacientes desarrolló neumonía grave o murió. Sobre la base de dichos hallazgos, actualmente no hay evidencia que sugiera que el desarrollo de neumonía por COVID-19 en el tercer trimestre del embarazo, podría conducir a la aparición de resultados perinatales adversos graves.

El paso transplacentario de patógenos aumenta con el avance de la edad gestacional, mientras que la gravedad de las lesiones fetales disminuye desde la embriopatía hasta la infección fetal y/o daño inmunológico en el segundo y tercer trimestre del embarazo (9).

El feto adquiere la capacidad de producir inmunoglobulinas séricas desde el principio de la gestación y dado que la IgG materna debido a su peso molecular se transfiere libremente a través de la placenta, el feto y el neonato muestran un buen repertorio de anticuerpos IgG circulantes transmitidos desde la madre. Por su parte, la IgM materna no atraviesa la barrera placentaria, por lo que se asume que toda IgM evidenciable en sangre fetal o en cordón umbilical, reflejan la respuesta inmunitaria fetal por compromiso infeccioso intrauterino. (10). Ensayos de anticuerpos Anti-SARS-CoV-2 IgM utilizados en estudios perinatales de China (11) afirman sensibilidad y especificidad de 70% y 99% en hisopados nasales, lavados broncoalveolares y heces de individuos infectados, mejorando la tasa de detección y reduciendo la de falsos negativos.

En relación al diagnóstico histológico, se han estudiado pocas muestras trofoblásticas y ninguna mostró la presencia del virus (RT-PCR). Algunas placentas han presentado lesiones vellosas vasculares, como depósitos de fibrina e infartos placentarios, probablemente relacionados con comorbilidad materna, incluida la preeclampsia (12). El perfil de expresión de ARN al utilizar la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor celular es muy bajo en el trofoblasto temprano, por lo que la transmisión de madre a feto del SARS-CoV-2 durante el primer trimestre parece muy poco probable (13). Sin embargo, luce factible que la insuficiencia respiratoria materna grave y la hipoxemia generadas por la infección viral puedan alterar precozmente el flujo placentario uterino y causar aborto espontáneo.

En apoyo a esta hipótesis, una reciente publicación realizada por Yan (14), que incluyó a 116 gestantes, reportó 12% de abortos espontáneos en pacientes con infección temprana, 6% de partos pretérmino y 6% de casos con ruptura prematura de membranas ovulares. Adicionalmente, 86% de los neonatos fueron sometidos a multimuestreo posnatal y todos resultaron negativos para SARS-Cov-2, incluyendo test en líquido amniótico y sangre de cordón umbilical. Por su parte, Mojgan y col. (15) también concluyen que la infección durante el embarazo no se asocia con un mayor riesgo de aborto y nacimiento prematuro.

Sin embargo, Hosier y col (16) han descrito el primer caso de infección placentaria por SARS-Cov-2, determinada mediante análisis molecular e inmunohistoquímico del trofoblasto de una paciente con infección severa, complicada con desprendimiento prematuro de placenta normoinserta. Se demostró presencia de ARN viral en el corion y cordón umbilical, pero no en tejido cardiaco o pulmonar. La

evaluación histológica reportó un importante infiltrado inflamatorio linfocitario y macrofágico, además de vellositis y depósitos de fibrina. Vivanti y col. (17) reportan un caso de transmisión transplacentaria confirmada por estudio virológico. La RT-PCR resultó positiva en tejido placentario, sangre materna y neonatal. La histología del trofoblasto concluyó vellositis y fibrosis intervellosa; y el recién nacido cursó con lesión inflamatoria de sustancia blanca cerebral, similar a la observada en pacientes adultos.
La dinámica de la pandemia no ha permitido el seguimiento a largo plazo de los casos de afección materna al inicio de la gestación, ni durante el resto del periodo fetal y neonatal, lo que sería recomendable realizar mediante ultrasonido de detalle, además de una rigurosa vigilancia posnatal.

COVID-19 E IMPACTO NEONATAL.

Al igual que ocurre con el riesgo de transmisión vertical, no son muchos los estudios dedicados a la evaluación durante el periodo neonatal. Amouroux y col. (18) reportan la evolución de 71 mujeres resueltas obstétricamente mediante cesárea segmentaria (64/71), 1 a 25 días después del inicio de los síntomas. La transmisión vertical fue evaluada por RT-PCR en 10 muestras de líquido amniótico y en 5 placentas; todas con resultado negativo. Cabe destacar que el suero materno y los hisopados vaginales realizados en 3 casos también reportaron negativos, al igual que la serología en leche materna (10 casos) y la sangre de cordón umbilical (12 casos). Se reportó un recién nacido, obtenido por cesárea, que no tuvo contacto con su madre, con RT-PCR positivo en hisopado faríngeo 36 horas posterior al nacimiento. Sin embargo, el estudio enfatiza que no se pudo excluir una transmisión iatrogénica.
En una serie reportada por Zeng (19) en 33 neonatos de madres sintomáticas COVID-19, 3 de ellos con RT-PCR positivo en hisopados anales y nasofaríngeos registraron síntomas compatibles en el segundo día de vida. En dos de los tres neonatos, se observó letargo, fiebre y vómitos y la radiografía de tórax mostró hallazgos compatibles con neumonía. El tercer recién nacido, era pretérmino y cursó con sepsis bacteriana como complicación neonatal precoz. Es de destacar que ambos neonatos inicialmente positivos fueron sometidos a nuevos muestreos en el día 6 de vida, y el RT-PCR reportó negativo. Pu y col. (20) analizaron las características clínicas, datos de laboratorio y evolución perinatal de 7 neonatos de madres positivas para SARS-CoV-2, cuyas muestras de hisopado faríngeo, líquido amniótico y sangre de cordón umbilical analizadas por qRT-PCR, resultaron negativas en todos los casos. Hallazgos similares fueron obtenidos por Liu y col. (21) en 19 neonatos de madres clínica y serológicamente positivas para SARS-CoV-2, cuyos hisopados orofaríngeos, muestras de orina, heces, líquido amniótico y leche materna fueron negativos. Ninguno de los neonatos desarrolló evidencia clínica, radiológica, hematológica o bioquímica de COVID-19.
En una de las revisiones con mayor número de casos, Farida y col. (22) resumieron la evolución de 256 neonatos de madres COVID-19 positivas. Cuatro (1,56%) de los recién nacidos, obtenidos por cesárea, resultaron positivos en la prueba RT-PCR y fueron clasificados como casos leves. En 10 (3,9%) neonatos se registró positividad de la IgM y/o IgG, todos con evolución clínica favorable. Las muestras obtenidas de sangre del cordón umbilical, placenta, líquido amniótico y leche materna se reportaron negativas.
Los casos reportados en embarazadas a nivel mundial coinciden con los hallazgos de las no embarazadas. No hay evidencia de transmisión de la infección de madre a hijo durante el tercer trimestre de la gestación, basándose en estudios (7-9,14,15,18-21) que se han realizado en líquido amniótico, sangre de cordón, secreción vaginal, hisopados naso y orofaríngeos neonatales o leche materna. Hay muy pocas muertes maternas reportadas en embarazadas o puérperas COVID-19 positivas, pero no hay evidencia de que dichas muertes sean atribuibles a la enfermedad. Las recomendaciones de la Organización Panamericana de la Salud, (23) para embarazadas no difieren de las emitidas para población adulta no obstétrica.
Si bien la infección intrauterina por SARS-Cov-2 pareciera no ser significativa, se debe considerar otra posible vía hacia la morbilidad perinatal: la hipoxia fetal prolongada y grave en pacientes críticamente hipoxémicas, que requieran reanimación y/o ventilación intensiva y prolongada (24). Resulta aconsejable el seguimiento seriado de dichos casos mediante estudios fetales y neonatales, anticipando posibles cambios epigenéticos de potencial expresión tardía. La conducta médica en la embarazada con COVID-19 debe orientarse a garantizar una adecuada oxigenación materno-fetal, cuidando la función placentaria, nutrición fetal y administración de fármacos seguros para el producto de la concepción (25). En la programación feto-neonatal, el manejo pediátrico es pilar fundamental, lo que impone una promoción correcta, responsable y segura de la

lactancia materna.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. WHO: Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 disease is suspected Interim guidance 13 March 2020.
3. Documento técnico: Manejo de la mujer embarazada y el recién nacido con COVID-19. Ministerio de Sanidad de España. Versión 17 de marzo de 2020.
4. Allattamento e infezione da SARS-CoV-2 (Coronavirus Disease 2019 - COVID-19). Indicazioni ad interim della Società Italiana di Neonatologia (SIN). Febrero 2020.
5. Royal College of Obstetrician and Gynecologist. Coronavirus (COVID-19) infection and pregnancy. Version 8, published 17 april 2020.
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020. https://doi.org/10.1016/S0140-6736 (20)30183-5.
7. Huijun Chen, Juanjuan Guo, Chen Wang, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
8. Schwartz D. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. Archives Pathology & Laboratory Medicine. 10.5858/arpa.2020-0901-SA.
9. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know. Am J Obstet Gynecol. 2020 Feb 24.
10. Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 Infection Be Acquired In Utero? More Definitive Evidence Is Needed. JAMA. 2020 Mar 26.
11. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762997.
12. Chen S, Huang B, Luo DJ, Li X, Yang F, Zhao Y, et al. Pregnant women with new coronavirus infection: a clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases. Zhonghua Bing (2020) 49:E005.
13. Zheng Qing-Liang, Duan Tao, Jin Li-Ping. Single-cell RNA expression profiling of ACE2 and AXL in the human maternal fetal interface: Reproductive and developmental medicine (2020) 41:7-10.
14. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, Feng L, Li C, Chen H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant women: A report based on 116 cases, Ameri. J. Obstet. Gynecol. (2020) DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.014.
15. Mojgan KZ, Hossein N, Seyed AD, et al. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. Fetal and Pediatric Pathology. https://doi.org/10.1080/15513815.2020.1747120.
16. Hosier H, Farhadian S, Morotti R, et al. Fist case of placental infection with SARS-Cov-2. DOI: 10.1101/2020.04.30.20083907. Fecha 5/5/2020.
17. Vivanti A, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. Disponible en: https://www.researchgate.net/ publication/341414417. DOI: 10.21203/rs.3.rs-28884/v1.
18. Amouroux A, Attie-Bitach T, Martinovic J, et al. Evidence for and against vertical transmission for SARS-CoV-2 (COVID-19). Accepted Manuscript: American Journal of Obstetrics & Gynecology www.ajog.org.
19. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Pediatr [Internet]. 2020 Mar 26 [cited 2020 Mar 27]; Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2763787.
20. Pu Y, Xia W, Pin L, Cong W, et al. Clinical characteristics and risk assessment of newborns born to mothers with COVID-19. Journal of Clinical Virology 127 (2020) 104356.
21. Liu W, Wang J, Wenbin L, Zhou Z, Liu S. Clinical characteristics of 19 neonates born to mothers with COVID-19. Front. Med. DOI: https://doi.org/10.1007/s11684-020-0772y.
22. Farida E, Rana M, Nader H, Mohamed E, et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. Review article; doi:10.1002/IJGO.13182.
23. PAHO. Documentos técnicos de la OPS: Enfermedad por el Coronavirus (COVID-19). Disponible en: https://www.paho.org/es/documentos-tecnicos-ops-enfermedad-por-coronavirus-covid-19.
24. Flaxman S, Mishra S, Gandy A, Unwin J, Cupland

H, Mellan T, et al. Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries. Imperial College COVID-19 Response Team. 2020. p. 1-35. Disponible en: https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/mrc-gida/2020-03-30.
25. Hernández-Rojas P, Canache L. Covid-19 y la programación fetal. Rev Obstet Ginecol Venez 2020; 80 (Sup1): S70-8.

**DIRECCIÓN DE LOS AUTORES**
**Dr. Daniel Márquez**
**danielmarquez33@hotmail.com**
**Caracas. Venezuela**