

REPORTE DE CASO

Evolución obstétrica y neonatal de madres con infección de COVID-19

Obstetric and neonatal evolution of mothers with COVID-19 infection

Dr. José Garrido¹

Dra. Yolanda Grullón²

Dr. José Garrido Méndez³

Dr. Juan Santana-Guerrero⁴

Dra. Elía Mejía⁵

Dra. Odris Tejera⁶

Cómo citar este artículo:

Garrido J., Grullón Y., Garrido Méndez J., Santana-Guerrero J., Mejía E., Tejera O.: Evolución obstétrica y neonatal de madres con infección de COVID-19. Rev. Latin. Perinat. (2020) 23:356

Fecha de recepción: 02 de junio 2020

Fecha de aceptación: 23 de julio 2020

RESUMEN

El parto no empeora el curso clínico de COVID-19, sin embargo, debido a la presencia de comorbilidades la mayor parte de casos PCR COVID-19 positivo, terminan la gestación por operación cesárea, sin causa obstétrica determinante. La evolución del COVID-19 en embarazadas no suele diferir de los casos en personas no embarazadas en edad reproductiva. Es evidente que hay un aumento en las tasas de parto prematuro y nacimientos por cesárea, pero de manera mas selectiva esta complicación ocurre en casos con comorbilidades colaterales. Se reporta una serie de 59 embarazadas que ingresaron con diagnóstico de COVID-19. 49 concluyeron por cesárea y 10 por parto natural. 30 recién nacidos ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y de estos, 3 fallecieron. 27 neonatos requirieron alojamiento conjunto. Se registraron 2 óbitos macerados. El peso de los recién nacidos varió de 1,075 a 3,501 grs. A todos los recién nacidos se les realizó la prueba PCR en la primera hora del nacimiento, excepto a 1 que se le practicó 24 horas después de haber nacido, porque la paciente ya había alumbrado fuera del hospital. Cuatro recién nacidos fueron positivo al examen de PCR para SARS-CoV-2. En 3 de ellos, hubo certeza de transmisión vertical, sin embargo, uno de los 4 niños PCR positivo incluido en esta serie, se lo considera dudoso porque nació fuera de la institución y había recibido lactancia directa, antes de llegar a las 24hs del nacimiento. Un recién nacido PCR positivo, correspondió a un gemelar bicoriónico biamniótico, mientras que el otro gemelo registro PCR negativo a

COVID-19.

PALABRAS CLAVES: COVID-19. SARS-CoV-2. Transmisión vertical.

ABSTRACT

A series of 59 pregnant women who were admitted with a diagnosis of COVID-19 are reported. 49 concluded by caesarean section and 10 by natural delivery. 30 newborns entered the Neonatal Intensive Care Unit and of these, 3 died. 27 infants remained with their mother. 2 macerated deaths were recorded. Newborns weight ranged from 1,075 to 3,501 grams. All the newborns underwent the PCR test in the first hour of birth, except one who carried out 24 hours after birth, because the patient had already delivered outside the hospital. Four newborns were positive for the SARS-CoV-2 PCR test. In 3 of them, there was certainty of vertical transmission, however, one of the 4 positive PCR children included in this series was considered doubtful because he was born outside the institution and had received direct lactation, before reaching 24 hours after birth. One newborn positive for PCR corresponded to a biamniotic bichorionic twin, while the other twin had a negative PCR for COVID-19.

KEY WORDS: COVID-19. SARS-CoV-2. Vertical transmission.

INTRODUCCIÓN

El SARS en el 2002 y el MERS en el 2012, causaron enfermedades de afectación y severidad variables, desde un resfriado común hasta complicaciones

1. Presidente de Federación Latinoamericana de Asociaciones de Medicina Perinatal (FLAMP)

2. Presidenta de la Sociedad Dominicana de Medicina Perinatal, Santo Domingo, República Dominicana

3. Pasado Presidente Sociedad Dominicana de Medicina Perinatal

4. Analista, Servicio Nacional de Salud, Santo Domingo, República Dominicana

5. Jefe de Enseñanza, Hospital Materno Infantil San Lorenzo de los Mina

6. Jefa Residentes de Perinatología, Hospital Materno Infantil San Lorenzo de los Mina (Santo Domingo, República Dominicana)

respiratorias más graves. El SARS-CoV-2, que genera el COVID-19, proviene de la misma familia coronavirus e infecta las células humanas mediante el uso de glicoproteínas de pico, para unirse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) que es su ruta de entrada a las células. (7,9).

Este virus tiene una estructura similar al receptor y después de la unión a ACE2, produce baja regulación de su expresión enzimática. La afinidad con la que el SARS-CoV-2 se une al receptor ACE2, difiere del mecanismo que utiliza el SARS-CoV y el MERS, debido a los aminoácidos alterados, que permiten interacción hidrofóbica mejorada y la formación de puentes de sal, proceso que explica la ágil diseminación que a nivel global ha tenido el COVID-19, ocasionando el síndrome respiratorio agudo severo. (8,13). Varias proteasas contribuyen a la capacidad del SARS-CoV-2 para ingresar a las células y unirse a los receptores, La catepsina L / B media a la proteína S del SARS-CoV-2, mientras que el mesilato del camostatato, reduce la defensa de las líneas celulares del pulmón. (4).

Avila (1,2) y Lu (19) refieren que al enfrentar la agresión de un organismo externo como ocurre cuando se produce la infección viral, el ser humano genera la activación epigenética de los transposones, que son proteínas protectoras ligadas al gen, que se desarrollan desde las 3 primeras semanas de la vida intrauterina y que de manera usual permanecen silenciosas, pero que escapan de esa inactividad convencional, activando la expresión del gen ante una agresión ambiental o de un organismo biológico externo.

Las respuestas inmunes innatas y adaptativas limitan la gravedad de la infección. Cuando la barrera endotelial del epitelio se interrumpe, las células epiteliales y las endoteliales de los capilares del pulmón se dañan, produciendo exudado de los componentes plasmáticos hacia la cavidad alveolar. (14). La respuesta inflamatoria generada por los macrófagos desencadena citocinas y quimiocinas que atraen monocitos y neutrófilos al sitio de la infección. Aunque estas células pueden eliminar el exudado que contiene partículas virales y células infectadas, la inflamación progresa y la respuesta de los linfocitos es más débil. A medida que la infección viral continúa, los pulmones enfrentan mayores lesiones y la liberación persistente de citocinas produce la diseminación del

SARS-CoV-2 que ataca directamente a los órganos y causa disfunción de la microcirculación, conduciendo a una sepsis viral. (15).

Se ha encontrado una mayor frecuencia de embolias pulmonares y tromboembolismos venosos en pacientes con COVID-19, lo cual sugiere un estado hipercoagulable posiblemente debido a cambios en las citocinas involucradas en la vía de coagulación y activadores de plasminógeno del sistema fibrinolítico. (17). En un estudio de 12 muertes de pacientes con COVID-19, cuatro (33%) murieron debido a una embolia pulmonar, y la autopsia reveló trombosis venosa profunda en 7 pacientes (58%) en quienes no se sospechaba tromboembolismo venoso (TEV) antes de la muerte (13), indicando que el TEV y posiblemente la trombosis arterial en pacientes con COVID-19 grave es más frecuente de lo que se pensaba originalmente. La incidencia de complicaciones tromboembólicas en pacientes críticos varía del 5% al 15%. (25); sin embargo, Lodigiani (18) determina una frecuencia de 41-58% y refiere que la embolia pulmonar puede estar involucrada en el rápido deterioro respiratorio que se observa en algunos pacientes, pero por razones prácticas, no siempre es posible realizar pruebas de diagnóstico objetivas adecuadas (por ejemplo, angiografía por tomografía computarizada. (19).

Las embarazadas sanas generalmente generan niveles más altos de trombina y protrombina, y también pueden tener una mayor inflamación intravascular. Una infección por COVID-19 puede aumentar el riesgo de morbilidad debido a coagulopatías, que parecen ser una combinación de coagulación intravascular diseminada (DIC) de bajo grado y microangiopatía trombótica pulmonar localizada. Si bien originalmente se pensaba que las mujeres embarazadas con COVID-19 no tenían mayor riesgo de morbilidad o mortalidad que la población general, los informes recientes sugieren que un subgrupo de ellas puede desarrollar una falla multiorgánica e incluso morir (28).

Existe asociación entre la infección por COVID-19 en el tercer trimestre del embarazo y la coagulopatía progresiva que mejoró poco después del parto. Se cree que esta coagulopatía es el resultado de la activación simultánea de la coagulación y las cascadas fibrinolíticas desencadenadas por la sepsis. No se sabe si el parto puede prevenir o reducir el riesgo de coagulopatía en pacientes embarazadas con

COVID-19. (10,12)

MATERIAL Y MÉTODOS

Las embarazadas PCR positivo o sospechosa a SARS-COV-2, fueron referidas al Hospital Materno Infantil San Lorenzo de los Mina, Santo Domingo, República Dominicana, a partir de 1 de abril a junio 30 del 2020, centro de concentración de afectados por la virosis. Se ingresaron en una area especialmente habilitada. El personal de salud debía seguir un protocolo elaborado entre la Organización Panamericana de Salud y el Ministerio de Salud Pública que señalaba las directrices para prevención y manejo de enfermedad respiratoria COVID-19 en embarazadas y recién nacidos. (25). Se elaboró un formulario en el cual se recolectó la información correspondiente a las características maternas, de edad, paridad, sintomatología, hallazgos de laboratorio, gravedad de la infección, tipo de parto, edad gestacional, indicación de cesárea, índice de Apgar, peso al nacer, uso de oxigenoterapia, ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (UCIN), alojamiento conjunto, ingreso a cuidados intensivos. Lactancia directa.

Se analizan los hallazgos mediante una base de datos en la que se incorporaron todas las variables necesarias. El análisis se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS V16 SYSTAT. En primera instancia se efectuó un análisis univariado para cada rubro, presentando para las variables continuas la media, desvío estándar y mínima y máxima, Índice de Correlación, Riesgo Relativo y Odds ratio. Para las variables categóricas se presentaron frecuencias absolutas y relativas. Se realizaron estudios bivariados, utilizando la prueba de chi cuadrada y likelihood ratio en comparación de las variables.

RESULTADOS

Se registraron 59 embarazadas que ingresaron con diagnóstico de COVID-19. Cincuenta pacientes registraban PCR positivo a esta virosis, 8 tenían reporte pendiente y 1 registraba resultado como sospechosa. 20 gestantes presentaban dificultad respiratoria severa; 4 de ellas necesitaron ventilación mecánica, falleciendo 3. 20 embarazadas tenían dificultad respiratoria leve, 13 registraban fiebre y 6 no tenían sintomatología. 34 embarazadas estaban entre 20 y 30 años; la menor era de 17 años, mientras que 24 tenían >30 años, siendo la de mayor edad de 37.

En cuanto a la vía de terminación del embarazo, 49 concluyeron por cesárea y 10 por parto natural. 30 recién nacidos ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y de estos, 3 fallecieron. 27 neonatos requirieron alojamiento conjunto. Se registraron 2 óbitos macerados. El peso de los recién nacidos varió de 1,075 a 3,501 grs. 56 niños nacieron con edad gestacional ≥ 34 semanas, mientras que 3 eran menores de 34 semanas. A todos los recién nacidos se les realizó la prueba PCR en la primera hora del nacimiento, excepto a 1 que se le practicó 24 horas después de haber nacido, porque la paciente ya había alumbrado fuera del hospital.

Cuatro recién nacidos fueron positivo al examen de PCR para SARS-COV-2. En 3 de ellos, hubo certeza de transmisión vertical, sin embargo, uno de los 4 niños PCR positivo incluido en esta serie, se lo considera dudoso porque nació fuera de la institución y había recibido lactancia directa, antes de llegar a las 24hs del nacimiento. Un recién nacido PCR positivo, correspondió a un gemelar bicoriónico biamniótico, mientras que el otro gemelo registro PCR negativo a COVID-19.

Para el procesamiento estadístico se construyeron tablas de contingencia y los puntos de corte fueron establecidos a través del análisis de estratificación para la prueba de ajuste y consistencia de chi cuadrada (X^2) que corresponde a variables cualitativas independientes ($X^2=3.3$; $X^2=0.5$; $X^2=1.3$); Odds Ratio 0.96; Cálculo del riesgo relativo ($RR= 1.56$; $1.3-1.6$; $RR= 1.5$; $0.7-3$; $RR= 1.6$; $1.1-2$ 3). El nivel de significación fue con un intervalo de confianza del 95%, para demostrar la asociación de las variables ($p=0,01$). Las variables que alcanzaron un valor de $p<0.05$ en relación a las variables dependientes se calculó con SYSTAT un modelo de regresión logística múltiple con un criterio de conversión ≤ 0.001 , RR con su intervalo de confianza del 95% y likelihood ratio con un $\alpha=0.05$

DISCUSIÓN

El parto no empeora el curso clínico de COVID-19, sin embargo debido a la presencia de comorbilidades la mayor parte de casos PCR COVID-19 positivo, terminan la gestación por operación cesárea, sin causa obstétrica determinante. (3,5)

La evolución del COVID-19 en embarazadas no suele diferir de los casos en personas no embarazadas en

edad reproductiva. Es evidente que hay un aumento en las tasas de parto prematuro y nacimientos por cesárea, pero de manera mas selectiva esta complicación ocurre en casos con comorbilidades colaterales. (6,11)

La fiebre debida a COVID-19 puede conducir a un aumento de la temperatura central, lo que se asocia a un mayor riesgo de anomalías congénitas, especialmente defectos del tubo neural o aborto involuntario en el primer trimestre, por lo que se hace necesaria la administración de fármacos, como el acetaminofén, que en general se ha demostrado que es seguro en el embarazo. (17,19,22)

Las gestantes con COVID-19, especialmente las que desarrollan neumonía, tienen mayor frecuencia de trabajo de parto prematuro, ruptura de membranas antes del parto, preeclampsia y operación cesárea, relacionada a la inquietud por los síntomas respiratorios o sistémicos de esta enfermedad. (21,23,24). La cesárea y el parto prematuro se han producido a tasas crecientes en esta virosis. (26,27). No está claro si la frecuencia de cesárea aumenta debido a la creencia inicial de que la enfermedad respiratoria de la madre mejoraría con el parto en mujeres con COVID-19 grave. (28,29).

Se siguen reportando casos de embarazo y muertes por COVID-19 y existe la preocupación de que la gravedad de la enfermedad materna puede incrementarse en los países en desarrollo, por los recursos más limitados. A nivel mundial, las mujeres pueden tener dificultades para acceder a la atención médica en áreas rurales o en zonas donde los hospitales pueden estar con sobrecarga de servicio, contribuyendo a que la enfermedad progrese en pacientes que no reciben atención de inmediato.

Las embarazadas deben seguir las mismas recomendaciones que las personas no embarazadas para evitar la exposición al SARS-CoV-2. Se debe tener presente que una prueba positiva para SARS-CoV-2 generalmente confirma el diagnóstico de COVID-19. Las pacientes infectadas severamente parecen tener una mayor frecuencia de trabajo de parto prematuro y de cesárea por sufrimiento fetal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Avila D, Avila F., Karchmer S. Origen fetal de las enfermedades del adulto. En: D. Avila, S. Karchmer, F. Mardones, L. Salazar. Origen fetal de las enfermedades del adulto. Edit. Ecuasalud. Guayaquil. (2020) pag 44-54
2. Avila D., Karchmer S., Salazar L.: Epigenetica y Programación fetal. *Rev. Latin. Perinat.* (2018) 21:116
3. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2020 Apr;525(1):135–40.
4. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020 Apr;92(4):418–23.
5. Di Renzo GC, Giardina I. Coronavirus disease 2019 in pregnancy: consider thromboembolic disorders and thromboprophylaxis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2020 Apr;S0002937820304658.
6. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans [Internet]. *Pathology*; 2020 Apr [cited 2020 May 27]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.06.20050575>
7. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong J-C, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020 May 8;126(10):1456–74.
8. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>
9. Gralinski LE, Bankhead A, Jeng S, Menachery VD, Proll S, Belisle SE, et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio.* 2013 Aug 6;4(4).
10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr;181(2):271-280.e8.
11. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020 Feb;395(10223):497–506.
12. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al.

Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thrombosis Research*. 2020 Apr;S0049384820301572.

13. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*. 2020 Apr;S0049384820301201.

14. Koumoutsea EV, Vivanti AJ, Shehata N, Benachi A, Le Gouez A, Desconclois C, et al. COVID-19 and acute coagulopathy in pregnancy. *J Thromb Haemost*. (2020) May 26;jth.14856.

15. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation in patients with COVID-19. The abnormalities and thrombosis *Lancet Haematology*. 2020 Jun;7(6):e438–40.

16. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020 Apr 17;I(https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)

17. Liu Z-H, Wei R, Wu Y-P, Lisman T, Wang Z-X, Han J-J, et al. Elevated plasma tissue-type plasminogen activator (t-PA) and soluble thrombomodulin in patients suffering from severe acute respiratory syndrome (SARS) as a possible index for prognosis and treatment strategy. *Biomed Environ Sci*. 2005 Aug;18(4):260–4.

18. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. (2020) 191:9–14.

19. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020 Feb;395(10224):565–74.

20. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020 Mar;395:1033–4.

21. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun;20(6):355–62.

22. National Center for Biotechnological Information. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. <https://web.archive.org/web/20200321125104/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Info&id=2697049>

23. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M, Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. (2001) 86:1327–30.

24. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*. (2020)620:203.

25. World Health Organization. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS) <https://www.who.int/csr/sars/WHOconsensus.pdf?ua=1>.

26. Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou J-J, et al. Isolation and Characterization of 2019-nCoV-like Coronavirus from Malayan Pangolins *Microbiology*; <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.17.951335>

27. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020 ar;63(3):457–60.

28. Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Feb 27;all.14238.

29. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270–3.

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

Dr. José Garrido Calderón

josegarrido21@yahoo.com

Santo Domingo. República Dominicana