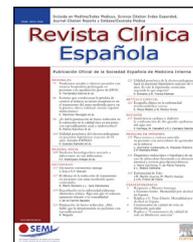




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



ORIGINAL BREVE

¿Existe transmisión materno-fetal del SARS-CoV-2 durante la gestación?

J.J. Hijona Elósegui^{a,*}, A.L. Carballo García^a, A.C. Fernández Risquez^a,
M. Bermúdez Quintana^a y J.F. Expósito Montes^b

^a Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario materno-Infantil de Jaén, Jaén, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital Universitario materno-Infantil de Jaén, Jaén, España

Recibido el 24 de mayo de 2020; aceptado el 1 de junio de 2020

Disponible en Internet el 5 de junio de 2020



PALABRAS CLAVE

Coronavirus;
COVID-19;
Perinatal;
Embarazo;
Líquido amniótico;
Transmisión vertical

Resumen

Antecedentes y objetivo: El 07 de enero de 2020 se identificó un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2, responsable de una nueva enfermedad en el humano: la COVID-19. Dada su reciente aparición, nuestro conocimiento actual sobre la posible influencia que esta enfermedad puede ejercer en el embarazo es muy limitado. Una de las incógnitas que hay que despejar es si existe transmisión vertical de la infección durante la gestación.

Pacientes y métodos: Mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 se investigó la posible presencia de dicho germen en el flujo vaginal y el líquido amniótico de cuatro pacientes embarazadas de raza caucásica afectadas por cuadros agudos leves de COVID-19 durante el segundo trimestre de la gestación.

Resultados: No existen evidencias de laboratorio que sugieran un posible paso del SARS-CoV-2 desde la madre infectada al líquido amniótico.

Conclusiones: Es preciso ampliar la investigación de casos de COVID-19 diagnosticados durante la gestación para poder aclarar la influencia real que el SARS-CoV-2 ejerce sobre las embarazadas y su descendencia, así como aquellos factores que modulan la enfermedad.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Coronavirus;
COVID-19;
Pregnancy;
Perinatal;
Amniotic fluid;
Vertical transmission

Does the maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2 occur during pregnancy?

Abstract

Background and objective: On January 7th, 2020, a new coronavirus, SARS-CoV-2, was identified, as responsible for a new human disease: COVID-19. Given its recent appearance, our current knowledge about the possible influence that this disease can exert on pregnancy is very limited. One of the unknowns to be solved is whether there is a vertical transmission of the infection during pregnancy.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesushijona@gmail.com (J.J. Hijona Elósegui).

Patients and methods: Using the Real-time Polymerase Chain Reaction techniques for SARS-CoV-2 nucleic acids, the possible presence of this germ in vaginal discharge and amniotic fluid was investigated in four pregnant Caucasian patients affected by mild acute symptoms of COVID-19 during the second trimester of pregnancy.

Results: There is no laboratory evidence to suggest a possible passage of SARS-CoV-2 from the infected mother to the amniotic fluid.

Conclusions: It is necessary to expand the investigation of COVID-19 cases diagnosed during pregnancy to clarify the real influence that SARS-CoV-2 has on pregnant women and their offspring, as well as those factors that modulate the disease.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

El 31 de diciembre de 2019 la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida con una exposición común a un mercado mayorista. El 07 de enero de 2020 se identificó como agente causal del brote a un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2. La enfermedad provocada por este nuevo virus ha sido denominada por consenso internacional COVID-19.

Por las múltiples observaciones que se están acumulando de esta nueva enfermedad se estima que su período de incubación puede oscilar entre los 2 y 14 días y que afecta principalmente a personas de entre 30 y 79 años, no siendo precisa una exposición prolongada al germen¹. El 80% de los casos presentan un cuadro leve, pero hasta en el 20% de los infectados pueden acontecer manifestaciones clínicas más graves. En la mayoría de estos casos los pacientes presentan alguna patología de base¹. La tasa de letalidad oscila entre el 1% y el 3%¹.

Por los datos con los que se disponen hasta el momento no parece que las embarazadas sean más susceptibles a la infección, ni que, en caso de presentarla, sus complicaciones respiratorias sean más graves que en la población general²⁻⁴. Por otra parte, hasta el momento en los pocos casos documentados de enfermedad COVID-19 en el periparto no se han encontrado evidencias de transmisión intrauterina del SARS-CoV-2¹⁻⁴. Sí han sido descritos casos de infección neonatal por SARS-CoV-2, con efectos adversos sobre los recién nacidos: distrés respiratorio, trombocitopenia, alteración de la función hepática e incluso muerte^{5,6}.

Aunque son escasos los datos disponibles con respecto a la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo, las experiencias previas de infección prenatal por otros coronavirus similares como el SARS-CoV (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) y el MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome*) hacen suponer que no existe transmisión de madre a hijo para el SARS-CoV-2 durante el embarazo². Con la presente serie de casos pretendemos aportar información objetiva al respecto.

Pacientes y métodos

Mediante técnicas de Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real para ácidos nucleicos del SARS-CoV-2

se investigó la posible presencia de dicho germen en el flujo vaginal y el líquido amniótico de cuatro pacientes embarazadas de raza caucásica afectas por cuadros agudos leves de COVID-19. Las dianas de detección virales fueron los genes RdRP, S y E.

Todos estos casos correspondían a gestantes en su segundo trimestre de embarazo a las que realizó una amniocentesis por motivos ajenos a la COVID-19 y que padecían en el momento de la técnica invasiva, una infección activa confirmada por SARS-CoV-2, con clínica leve asociada.

Resultados

En la [tabla 1](#) se resumen los principales datos clínicos relativos a los cuatro casos estudiados.

El intervalo de tiempo transcurrido desde el primer resultado positivo de RT-PCR SARS-CoV-2 en muestras nasofaríngeas y el resultado descrito en las muestras cervicovaginales y de líquido amniótico de los cuatro casos fue de 5, 7, 6 y 12 días, respectivamente.

No existen evidencias que sugieran un posible paso del SARS-CoV-2 desde la madre infectada al líquido amniótico.

La evolución clínica fue favorable en todos los casos y ninguno de ellos requirió hospitalización ni terapia farmacológica distinta a la administración de antitérmicos y analgésicos. En el momento actual, entre tres y seis semanas después de las amniocentesis, las gestaciones cursan dentro de la normalidad persistiendo la positividad de la PCR para el SARS-CoV-2 en el exudado nasofaríngeo en uno de los casos.

Discusión

La reciente aparición de la enfermedad COVID-19 hace que nuestro conocimiento actual sobre sus posibles implicaciones durante el embarazo sea muy limitado². Está descrita la presencia de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 en las células placentarias⁷, pero por los datos disponibles hasta el momento no parece haber un mayor riesgo de pérdida gestacional, preeclampsia ni rotura prematura de membranas en la embarazada afectada por COVID-19^{8,9}.

Sin embargo, sí se han descrito casos de parto prematuro^{2,3,9} asociados a la enfermedad, que en su mayoría fueron secundarios a la necesidad de finalizar la gestación de un modo precoz por el bien materno. También se ha

Tabla 1 Resumen de las principales variables clínicas y analíticas en los casos estudiados

	Edad materna (en años) - Edad gestacional (en semanas)	Motivo para la realización de la amniocentesis	Estado analítico materno en el momento de la amniocentesis	Estado analítico materno a los 14 días de la amniocentesis	Resultado RT-PCR (SARS-CoV-2) en flujo vaginal	Resultado RT-PCR (SARS-CoV-2) en líquido amniótico
CASO 1	31 años - 16 semanas	Sospecha de cromosomopatía (por test cribado)	PCR + Ig M - Ig G -	PCR - Ig M + Ig G +	Negativa	Negativa
CASO 2	39 años - 16 semanas	Sospecha de cromosomopatía (por test cribado)	PCR + Ig M - Ig G -	PCR - Ig M + Ig G +	Negativa	Negativa
CASO 3	27 años - 21 semanas	Sospecha de cromosomopatía (por anomalía fetal)	PCR + Ig M + Ig G -	PCR + Ig M + Ig G +	Negativa	Negativa
CASO 4	40 años - 24 semanas	Sospecha de infección por Citomegalovirus	PCR + Ig M + Ig G +	PCR - Ig M + Ig G +	Negativa	Negativa

comunicado un caso de crecimiento intrauterino retardado, que aconteció en una embarazada afectada por un cuadro sistémico muy severo, lo que hace difícil establecer si la complicación gestacional fue secundaria a la infección o al propio deterioro materno¹⁰.

Antes del SARS-CoV-2 ya se habían descrito otras seis especies de coronavirus capaces de producir infección en el humano: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, MERS-CoV y SARS-CoV. Los más conocidos en su interacción con el embarazo son el SARS y el MERS. Ambos presentan una importante analogía estructural con el SARS-CoV-2, por lo que se pueden considerar las experiencias previas acumuladas con estas especies como un potencial predictor del comportamiento perinatal de este nuevo coronavirus².

De los estudios observacionales realizados con el SARS y el MERS se ha podido establecer una clara asociación entre la infección materna por coronavirus y la aparición de complicaciones²: enfermedad materna severa, retraso de crecimiento intrauterino, parto prematuro, aborto espontáneo, mayor tasa de ingresos neonatales en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y muerte materna y neonatal. Todas estas complicaciones perinatales parecen secundarias a la infección postparto, pues al contrario de lo que ocurre con otros virus como el Zika y el ébola, la tasa de transmisión materno-fetal de los coronavirus es presumiblemente muy baja. De hecho, no se ha documentado hasta el momento ningún caso incuestionable de transmisión vertical^{2,3,8-10}.

Se han descrito varios casos de sospecha para una transmisión vertical de SARS-CoV-2, basados en aislamientos nasofaríngeos del germen en los momentos inmediatamente posteriores al parto y la presencia de IgM en sangre neonatal

en las primeras horas de vida⁴. Ambas evidencias son cuestionables indicadores de infección vertical, en tanto que:

1. Un aislamiento viral en el neonato durante el postparto, por muy precoz que este sea, no permite descartar la transmisión horizontal.
2. Aunque las IgM no atraviesan la placenta, los test para su identificación tienen una alta tasa de falsos positivos^{3,6,8,10}.

Por otra parte, un resultado negativo, aún en las técnicas más sensibles, no permite descartar la posibilidad de infección^{3,6,8,10}. Evidentemente la mejor evidencia de la transmisión intrauterina del SARS-CoV-2 sería la confirmación de su presencia y replicación en el tejido pulmonar fetal, pero esto resulta técnicamente inviable. Por ello se consideran indicadores indirectos, pero fiables, de la transmisión congénita, los aislamientos virales realizados en placenta, líquido amniótico y sangre del cordón, siempre que esas muestras se extraigan durante el embarazo o inmediatamente después del parto, si el muestreo ha sido realizado en condiciones de asepsia estrictas que limiten el riesgo de contaminación.

Aunque hasta el momento se han comunicado en la literatura más de 100 casos de COVID-19 durante la gestación, la mayoría han acontecido en el tercer trimestre y muy próximos al parto. La principal limitación de estas experiencias es que no se han contemplado siempre todas las posibles vías de infección neonatal: transplacentaria, ascendente, a través del canal de parto o por la lactancia, aparte de por las vías respiratoria y de contacto, ya conocidas.

La principal aportación de nuestra serie es la evaluación de una posible transmisión vertical del SARS-CoV-2 durante el segundo trimestre de embarazo, aspecto hasta el momento desconocido, ya que no existe justificación clínica para la realización de técnicas invasivas para el diagnóstico prenatal de la infección intrauterina por coronavirus.

A pesar de que la muestra estudiada es muy limitada y procede exclusivamente de cuadros leves de COVID-19, por el momento no existe evidencia de la transmisión vertical del SARS-CoV-2 en el segundo trimestre del embarazo. De nuestros datos y de las experiencias previas puede suponerse que, en caso de haber transmisión vertical de coronavirus, esta debe ser infrecuente, por lo que no es previsible que se puedan producir defectos congénitos asociados a la misma. En cualquier caso, será el tiempo y la observación rigurosa de los casos los que aclararen la influencia real que el SARS-CoV-2 ejerce sobre las embarazadas y su descendencia, así como aquellos factores que modulan la enfermedad.

Bibliografía

1. Zhang JJY, Lee KS, Ang LW, Leo YS, Young BE. Risk Factors of Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected with COVID-19: A Systematic Review Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis. *Clin Infect Dis*. 2020;70, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa576>.
2. Schwartz DA, Graham AL. Potential Maternal and Infant Outcomes from Coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses*. 2020;12:194, <http://dx.doi.org/10.3390/v12020194>.
3. Favre G, Pomar L, Musso D, Baud D. 2019-nCoV epidemic: What about pregnancies? *Lancet*. 2020;10224:e40, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30311-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30311-1). 9.
4. Mimouni F, Lakshminrusimha S, Pearlman SA, Raju T, Gallagher PG, Mendlovic J. Perinatal aspects on the covid-19 pandemic: a practical resource for perinatal-neonatal specialists. *J Perinatol*. 2020;40:820-6, <http://dx.doi.org/10.1038/s41372-020-0665-6>.
5. 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*. 2020;878, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878>.
6. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*. 2020;323:1846-8, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4621>.
7. Valdes G, Neves L, Anton AA, Corthorn L, Chacón J, Germain CAM, et al. Distribution of Angiotensin-(1-7) and ACE2 in Human Placentas of Normal and Pathological Pregnancies. *Placenta*. 2006;27:200-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2005.02.015>.
8. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intra-uterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020;395:809-15, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3).
9. Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infect*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.028>.
10. Wang X, Zhou Z, Zhang J, Zhu F, Tang Y, Shen X. A case of 2019 Novel Coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery. *Clin Infect Dis*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa200>.