



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Título del trabajo:

Impacto prenatal y neonatal de la infección por
SARS-CoV-2.

Prenatal and neonatal impact of SARS-CoV2
infection.

Autor/es

Julia Tajadura Alonso

Director/es

María Pilar Samper Villagrasa

Facultad de Medicina

2020-2021

ÍNDICE

RESUMEN EN ESPAÑOL Y EN INGLÉS (ABSTRACT).....	1
PALABRAS CLAVE	2
1. INTRODUCCIÓN	2
2. METODOLOGÍA	3
3. ETIOLOGÍA: el SARS-CoV-2.....	4
4. EPIDEMIOLOGÍA	5
4.1. VIAS DE TRANSMISIÓN	5
4.2. INCIDENCIA.....	9
5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	10
5.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS FETALES.....	10
5.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL RECIÉN NACIDO.....	12
6. DIAGNÓSTICO	14
6.1. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO.....	14
6.2. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DE IMAGEN	15
6.3. OTRAS PRUEBAS	16
7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	16
8. TRATAMIENTO.....	17
8.1. EFECTOS DEL TRATAMIENTO MATERNO EN EL FETO.....	17
8.2. MANEJO CLÍNICO DEL RECIÉN NACIDO	18
8.2. 1. ACTUACIONES EN FUNCIÓN DE LA GRAVEDAD:	18
8.2. 2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	19
8.2. 3. ALIMENTACIÓN: LACTANCIA MATERNA.....	20
9. PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO.....	21
10. PREVENCIÓN	22
10.1. Recomendac. para el manejo perinatal del hijo/a de madre con sospecha de COVID-19. ..	22
10.2. Recomendaciones para el manejo de casos en investigación postnatales.	23
10.3. Recomendaciones para el manejo de casos confirmados postnatales.	24
10.4. Vacunación.....	25
11. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO.....	26
12. DISCUSIÓN	27
13. CONCLUSIONES	32
14. BIBLIOGRAFÍA.....	32

RESUMEN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una nueva patología, declarada emergencia de salud pública por la Organización Mundial de la Salud, que puede tener consecuencias negativas en las embarazadas y sus recién nacidos. El objetivo de este trabajo es explorar el conocimiento disponible sobre las consecuencias fetales en un embarazo con infección por SARS-CoV-2 y las características de la enfermedad en el neonato. Además, se expone un caso clínico de COVID-19 neonatal en relación con el estudio. Se trata de un caso de transmisión horizontal con madre infectada, apareciendo seroconversión respecto al nacimiento, que cursó con clínica leve y sin complicaciones.

La infección placentaria y la transmisión vertical son hechos poco habituales. A pesar de la ausencia de infección de la placenta por el SARS-CoV-2, existen numerosos informes de anormalidades en su histología. Estas alteraciones pueden aumentar el riesgo de restricción del crecimiento intrauterino, rotura prematura de membranas, parto pretérmino o comprometer el bienestar fetal.

En contraste con estudios iniciales, nuevas investigaciones sugieren que los neonatos son tan susceptibles de contraer la infección como los adultos, pero tienen una clínica más leve e inespecífica. Entre síntomas más comunes aparece fiebre, disnea, tos o clínica gastrointestinal. No es habitual que los recién nacidos sufran complicaciones graves de la enfermedad, siendo estas más frecuentes en prematuros. La transmisión horizontal es la forma más frecuente de infección en el neonato y la mayoría cursan asintomáticos.

La transmisión a través de la lactancia materna no se ha demostrado con claridad y en la actualidad se recomienda continuar con este tipo de alimentación, dada la evidencia de sus considerables beneficios.

La PCR para SARS-CoV-2 constituye la prueba de elección para el diagnóstico de la enfermedad, aunque también se pueden realizar serologías IgG e IgM para el mismo. Actualmente no existe un tratamiento específico para los recién nacidos, y se basa principalmente en antitérmicos y medidas de soporte. Las vacunas contra el SARS-CoV-2 no están indicadas en neonatos.

Dada la repercusión de este virus en la salud pública, es necesario seguir investigando sobre el mismo dentro del contexto perinatal.

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a new pathology, declared a public health emergency by the World Health Organization, which can have negative consequences in pregnant women and their newborns. The aim of this work was to explore the available knowledge on the fetal consequences in a pregnancy with SARS-CoV-2 infection and the characteristics of the disease in the neonate. In addition, a clinical case of neonatal COVID-19 is presented in relation to the study. It is an example of horizontal transmission with infected mother, showing seroconversion with respect to birth, with mild symptoms and no further complications.

Placental infection and vertical transmission are rare events. Interestingly, despite the absence of SARS-CoV-2 placental infection, there are several reports of abnormalities in its histology. These changes may increase the risk of intrauterine growth restriction, premature rupture of membranes, preterm delivery or fetal distress.

In contrast to previous studies, new reports suggests that neonates are as susceptible to infection as adults, but have fewer symptoms and less severe disease. The most common symptoms include fever, dyspnea, cough or gastrointestinal symptoms. Severe complications are

uncommon, standing prematures as the ones who suffer them more frequently. Horizontal transmission is the most common way of infection in the neonate and most of them are asymptomatic.

Transmission through human milk has not been demonstrated and it is currently recommended to be continued, given the evidence of its considerable benefits.

PCR for SARS-CoV-2 is the gold standard for the diagnosis of the disease, although IgG and IgM serology for SARS-CoV-2 is also commonly performed.

At present, there is no specific treatment for newborns and it is mainly based on antipyretics and supportive care. Vaccines against SARS-CoV-2 are not indicated in neonates.

Given the public health impact of this virus, further research is needed on the perinatal context.

PALABRAS CLAVE: coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, embarazo, gestación, feto, recién nacido, neonato, infección, transmisión vertical, lactancia.

1. INTRODUCCIÓN

La aparición de la nueva infección por coronavirus que se produjo en China en diciembre de 2019 ha dado lugar a una epidemia que se ha expandido rápidamente hasta convertirse en una de las amenazas de salud pública más importantes de los últimos tiempos (1).

En enero de 2020, los científicos de China identificaron el agente etiológico de la epidemia como un coronavirus previamente desconocido, el SARS-CoV-2, que producía la enfermedad COVID-19 (2). Desde entonces se ha convertido en una causa cada vez más extendida e importante de infección respiratoria que puede evolucionar hacia una neumonía grave y, en algunos casos, la muerte. La Organización Mundial de la Salud declaró en marzo de 2020 la pandemia de COVID-19 (1). Con casi 100 millones de individuos infectados en todo el mundo hasta el 26 de enero de 2021.

La mayoría de los estudios de cohorte se han centrado en evaluar los efectos de la COVID-19 en la población general y no hay datos suficientes sobre su impacto en poblaciones vulnerables, como las mujeres embarazadas o la población pediátrica (3). Una cuestión importante que sigue sin respuesta es si el SARS-CoV-2 puede transmitirse de una mujer embarazada a su feto y determinar el mecanismo o mecanismos en caso de que se produzca. No sólo se trata de un importante problema de salud pública, sino que también representa un problema de gestión obstétrica y neonatal para determinar la atención que reciben las mujeres embarazadas y los recién nacidos (1–4).

Se reconoce que las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo de adquirir una infección respiratoria viral y desarrollar una neumonía grave (1,3). Las lecciones aprendidas de los dos anteriores brotes notables de coronavirus, el Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) y el Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), sugieren que las mujeres embarazadas son particularmente susceptibles de sufrir resultados adversos (1,3–5). Así, la neumonía viral es una causa importante de morbilidad y mortalidad entre las embarazadas y se asocian a varios resultados obstétricos adversos (6).

En estos momentos existen muy pocos datos de la enfermedad en neonatos. La respuesta neonatal ante cualquier infección difiere de la de los niños mayores y los adultos, por lo que los neonatos podrían ser más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 o a la enfermedad grave. El riesgo de transmisión horizontal por contacto con una persona infectada parece igual que en

la población general (5). En la actualidad, la afectación de los recién nacidos es escasa, con ausencia de sintomatología, o clínica leve e inespecífica. La transmisión vertical se ha descrito excepcionalmente, pero no es un suceso habitual (6). Además, a pesar de la ausencia de infección transplacentaria, la COVID-19 materna puede tener repercusiones sobre el feto (7).

También se ha investigado la presencia del virus en la leche materna y la posibilidad de transmisión a través de esta. Al mismo tiempo, una madre infectada puede transmitir el virus a través de gotas respiratorias durante la lactancia a su bebé (3).

Hasta ahora se desconoce la incidencia de la infección neonatal por el SRAS-CoV-2 y de su transmisión vertical. El conocimiento sobre las características de la presentación de la enfermedad y su abordaje en recién nacidos está en continuo avance y evolución, con numerosas investigaciones en curso.

Todavía se desconocen muchos aspectos perinatales de la COVID-19. El propósito de este trabajo es realizar una revisión narrativa de la literatura disponible publicada sobre el embarazo y el recién nacido afectados por el SARS-CoV-2, con el fin de evaluar las consecuencias obstétrico-fetales y neonatales derivadas de la infección y plantear las recomendaciones actuales de su manejo. Además, se expone un caso clínico de COVID-19 neonatal en hijo de madre infectada por SARS-CoV-2, en relación con el contenido del trabajo.

2. METODOLOGÍA

Este trabajo se ha realizado mediante la búsqueda de bibliografía disponible sobre infección por SARS-CoV-2 perinatal hasta febrero de 2021. Se priorizaron los documentos más actualizados y que mejor se adecuaban al contenido del trabajo. La búsqueda de artículos se realizó a través de PubMed, AlcorZe y Google Académico. Además, algunos artículos se obtuvieron a través de la página web Anales de Pediatría de la Asociación Española de Pediatría (AEP). Se incluyeron en la búsqueda todo tipo de artículos, sin excluir ninguno por el tipo de diseño. También se han incluido protocolos y documentación obtenidos de sociedades científicas y médicas nacionales como la Sociedad Española de Neonatología (SENEO) y la AEP. No se aplicaron filtros de fecha ni de idioma, obteniendo artículos en inglés y en español, todos ellos datados en 2020 o 2021. Los términos de búsqueda utilizados fueron: 'SARS-CoV-2', 'COVID-19', 'coronavirus', 'epidemiology', 'pregnancy', 'gestation', 'maternal', 'mother', 'vertical transmission', 'maternal-fetal transmission', 'intrauterine transmission', 'placenta', 'fetus', 'neonate', 'newborn', 'perinatal' and 'breastfeeding'.

Los artículos principales incluidos en el trabajo fueron aquellos que reportaban embarazadas positivas para SARS-CoV2 o recién nacidos con pruebas diagnósticas para el virus tanto negativas como positivas, siendo sintomáticos o asintomáticos. También se incluyeron artículos que describían características generales sobre el virus SARS-COV-2, otros sobre efectos del virus en la placenta y otros relacionados con la lactancia materna.

El caso clínico que se presenta fue obtenido a través del personal docente investigador del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, en colaboración con el Servicio de Pediatría Hospital Clínico Universitario de Zaragoza.

Se contempló la posibilidad de someter al trabajo a una evaluación por el Comité de Ética en la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA). Finalmente, dado que se incluía dentro de

los trabajos consistentes exclusivamente en “una revisión bibliográfica, usando datos obtenidos a partir de una base pública de datos anonimizados, o consistente en el análisis de un caso único sin interacción o intervención sobre el sujeto, o basado en disección sobre cadáver”, no se consideró necesaria la evaluación ética. Como gestor bibliográfico se utilizó el programa Mendeley.

Esta revisión bibliográfica presenta algunas limitaciones puesto que el SARS-CoV2 es un patógeno nuevo, desconocido hasta finales de 2019. Por ello, la evidencia científica es limitada y su calidad puede ser cuestionable. La información disponible está en continuo cambio y renovación y es posible que algunos datos y recomendaciones descritos en determinados artículos se hayan modificado en la actualidad gracias a nuevas investigaciones y descubrimientos.

3. ETIOLOGÍA: el SARS-CoV-2

La aparición de la nueva infección por coronavirus que se produjo en China en diciembre de 2019 ha dado lugar a una epidemia que se ha expandido rápidamente hasta convertirse en una de las amenazas para la salud pública más importantes de los últimos tiempos. En enero de 2020, los científicos de China identificaron el agente etiológico y la Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró la Enfermedad por Coronavirus 19 (COVID-19), y el Comité Internacional de Taxonomía de Virus propuso el SARS-CoV-2 como nombre del virus (1,2).

Se descubrió que el SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo que pertenece al linaje B de los betacoronavirus y está estrechamente relacionado con el virus SARS-CoV. En particular, el SARS-CoV-2 infecta a las células epiteliales alveolares del pulmón humano a través de la endocitosis mediada por un receptor que utiliza la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) como receptor de entrada (Figura 1).

Todos los coronavirus humanos tienen un origen animal. Numerosas investigaciones, sugieren que el SARS-CoV-2 puede haberse originado en los murciélagos y haberse transmitido a los humanos a través de un huésped intermedio, que parece ser el pangolín (8–12).

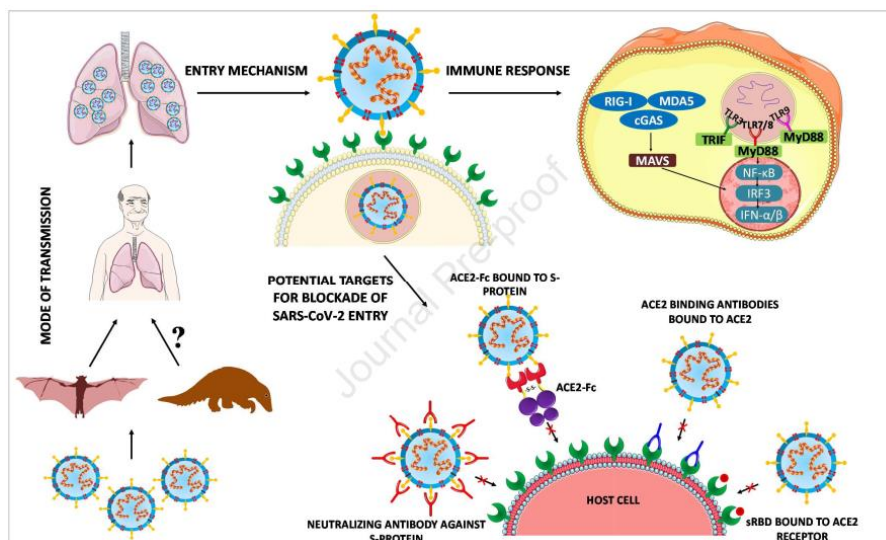


Figura 1: Patología del SARS-CoV-2 (13).

4. EPIDEMIOLOGÍA

El embarazo no parece constituir un factor de riesgo para las manifestaciones graves del SRAS-CoV-2. Además, el feto puede estar en riesgo de infección intrauterina o perinatal; aunque la cuestión de la infección transplacentaria (transmisión vertical) del SRAS-CoV-2 no se ha respondido de forma concluyente, los informes de infección neonatal por COVID-19 poco después del parto sugieren que la migración transplacentaria o la transmisión horizontal a través del contacto directo con la superficie en el momento del parto o durante la lactancia son el modo de migración viral (14). Los niños parecen tener una afectación menos severa por el SARSCoV-2 que los adultos. Sin embargo, hay pocos datos que describan el efecto del virus en los bebés durante los primeros 28 días después del nacimiento. Aunque los neonatos pueden contraer el SRAS-CoV-2 a través del contacto personal cercano de forma muy similar a otros grupos, también podrían contraer el virus de forma vertical antes o en el momento del nacimiento o a través de la leche materna (7).

4.1. VIAS DE TRANSMISIÓN

a) TRANSMISIÓN VERTICAL

Una cuestión importante que sigue sin respuesta es si el SRAS-CoV-2 puede transmitirse de una mujer embarazada a su feto, un proceso denominado transmisión vertical, y determinar el mecanismo o mecanismos en caso de que se produzca. No sólo se trata de un importante problema de salud pública, sino que también representa un problema de gestión obstétrica al determinar la atención que reciben las mujeres embarazadas.

El embarazo aumenta el riesgo de resultados obstétricos y neonatales adversos de muchas infecciones virales respiratorias. Las neumonías maternas se asocian a varios resultados obstétricos adversos, como la rotura prematura de membranas y el parto prematuro, la muerte fetal intrauterina, la restricción del crecimiento intrauterino y la muerte neonatal (2).

Los cambios fisiológicos e inmunológicos que se producen normalmente en el embarazo pueden tener efectos sistémicos que aumenten el riesgo de complicaciones por infección respiratoria (1,3,15). En este sentido, los cambios en los sistemas cardiovascular y respiratorio de la madre disminuyen la tolerancia materna a la hipoxia. Además, el desarrollo de adaptaciones inmunológicas que permiten a la madre tolerar al feto antigénicamente distinto, contribuyen a aumentar la susceptibilidad de las embarazadas a infecciones por organismos intracelulares como los virus y aumentar el riesgo de desarrollar una enfermedad respiratoria grave (1,4,16,17).

Sin embargo, según la evidencia científica disponible del SARS-CoV-2 en embarazadas, no se puede concluir que el embarazo es un factor de riesgo para una enfermedad más grave en las mujeres con COVID-19 (18,19). Según una cohorte de mujeres ingresadas para dar a luz en abril 2020, el cribado preparto detectó 17% de SARS-Cov2 positivas, siendo la mitad asintomáticas. Estas púerperas no presentaron mayor gravedad ni mayor estancia hospitalaria que púerperas no infectadas (20).

En cuanto al feto y al recién nacido, la inmadurez de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo los hace que sean muy susceptibles a las infecciones (4). Es importante destacar que la transmisión vertical de enfermedades tiene efectos diferentes en los tres trimestres del embarazo. El paso transplacentario de los virus suele aumentar a medida que avanza la edad

gestacional, mientras que la gravedad de las lesiones fetales disminuye desde la embriopatía y la muerte embrionaria/fetal en el primer trimestre, hasta la infección fetal y la enfermedad provocada por la respuesta inmunitaria en el segundo y el tercer trimestre (15).

Los datos de los dos notables brotes anteriores de coronavirus, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), sugieren que las mujeres embarazadas y sus fetos son particularmente susceptibles de sufrir resultados adversos (2,3). Estos coronavirus causaron altas tasas de aborto espontáneo, muerte materna y parto prematuro. Sin embargo, no se demostró su transmisión vertical. En cambio, la mayoría de los resultados en las mujeres embarazadas infectadas por el SARS-CoV-2 son similares a los de la población general en cuanto a morbilidad y mortalidad (15) y, hasta la fecha, no hay pruebas concluyentes de transmisión intrauterina del SARS-CoV-2 (16,21,22).

Se han analizado múltiples muestras de placenta, líquido amniótico y cordón umbilical para detectar la presencia del SARS-CoV2 en el momento del parto en embarazos de madres infectadas y, en la inmensa mayoría de estudios publicados, no se ha detectado ARN vírico (15,16,23). Pocos autores reportan resultados positivos (17). Ocurre lo mismo con los hisopos faríngeos y nasofaríngeos del RN nacido recogidos al nacer. También se ha probado la toma de muestras vaginales, de leche materna, incluso de orina y heces. Ante la escasez de evidencia de infección materno-fetal, no se ha podido demostrar con claridad la transmisión vertical. Sin embargo, parece que existe un potencial considerable para que el SARS-CoV-2 afecte a la función placentaria y al desarrollo del feto (15).

Hay pocas pruebas de transmisión vertical en la mayoría de los casos de embarazos con COVID-19. El hecho de que la viremia se demuestre solamente en el 1% de los pacientes sintomáticos y sea generalmente baja y transitoria, puede desempeñar un papel en la transmisión. La viremia es un requisito previo para que se produzca la transmisión transplacentaria. La evidencia emergente demuestra que la carga viral plasmática en los casos de COVID-19 está positivamente correlacionada con la gravedad de la enfermedad. La positividad para el SARS-CoV-2 detectada en la placenta y en el hisopo nasofaríngeo inmediatamente después del nacimiento en algunos bebés nacidos de madres con enfermedades graves o críticas por COVID-19, apoya la hipótesis de la viremia (17). Sin embargo, La prevalencia global de viremia en individuos infectados por COVID-19 es baja y transitoria, lo que hace que la siembra en la placenta sea más bien imposible y de ahí la baja tasa de transmisión transplacentaria (15,17,24).

Sin embargo, es probable que otros mecanismos sean más importantes en la protección del feto contra la transmisión vertical. Aquí juega un papel crucial la placenta, que constituye la barrera física e inmunológica de la interfaz materno-fetal, protegiendo al feto contra la infección (14,15,17).

En particular, el SARS-CoV-2 infecta a las células huésped mediante la unión a la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) a la membrana celular, facilitada por las proteasas transmembrana de cebado de la proteína S tipo II (TMPRSS2) (14–17). La ACE2 es una enzima aminopeptidasa unida a la membrana que tiene un papel fisiológico en la degradación de sustancias como las angiotensinas I y II, un mecanismo protector clave en la regulación de las funciones vasculares y cardíacas. Se encuentra en la mayoría de órganos como el corazón, el pulmón, el riñón, los vasos, el cerebro y otros, incluida la placenta (17).

En los seres humanos, el gen del ARNm de la ACE-2 y la proteína del receptor son muy abundantes en la placenta temprana, especialmente en el sincitiotrofoblasto (SCT) y el estroma veloso. Sin embargo, el análisis del transcriptoma de TMPRSS2 demuestra una escasez de traducción de RNA en la placenta y una expresión proteica indetectable mediante inmunocitoquímica. La ausencia relativa de TMPRSS2 puede explicar, en parte, la escasez de partículas víricas en la placenta en la microscopía electrónica, y puede ser la razón clave de por qué no se han visto pruebas concluyentes de transmisión materno-fetal en COVID-19 (14,17). Ver Figura 2.

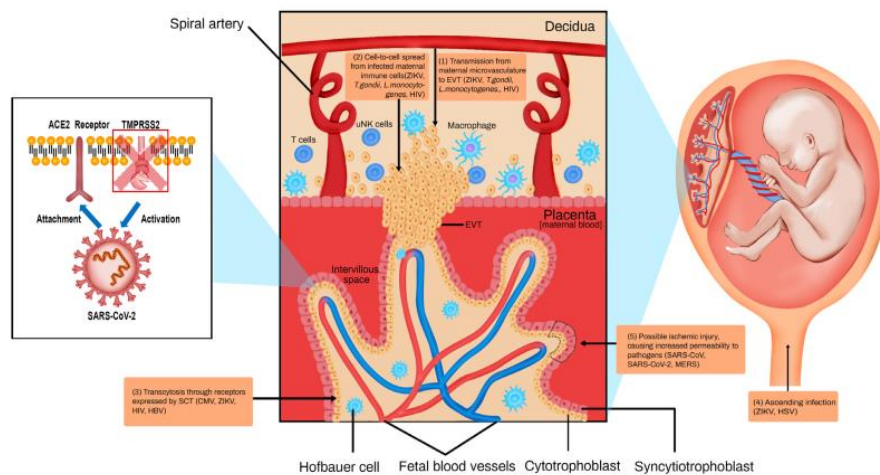


Fig 2: La placenta es una barrera física e inmunológica. El dibujo central muestra los componentes celulares y la arquitectura de la interfaz materno-fetal. La posibles rutas de migración viral desde la madre al feto a través de la barrera placentaria se describen en los recuadros de color rosado numerados (1-5). El panel izquierdo representa la presencia del receptor ACE-2 y la ausencia de TMPRSS2 en la membrana celular de una célula de la vellosidad coriónica. La coexpresión de ambos es necesaria para que el SARS-CoV-2 entre en el citoplasma celular (14).

Estudios posteriores realizados por Bloise et al. (2020) revelaron que ACE2 y TMPRSS2 se expresaban de forma diferente en relación con la etapa del embarazo. Observaron que las expresiones de ACE2 y TMPRSS2 en la placenta estaban inversamente relacionadas con la edad gestacional. Los autores concluyeron que el primer trimestre del embarazo era posiblemente más vulnerable a la transmisión transplacentaria del SRAS-CoV-2 que en etapas posteriores del embarazo (14,15,17).

Como la coexpresión del receptor ACE-2 y de la proteasa TMPRSS2 es necesaria para que el SARS-CoV-2 consiga entrar en el citoplasma, la ausencia de una o ambas proteínas en la membrana celular inhibe la infección transplacentaria (14,17). Esta coexpresión no está presente en las células de la interfase materno-fetal, corroborando los datos clínicos disponibles basados en muestras maternas y perinatales evaluadas sistemáticamente que no han demostrado características consistentes y concluyentes de transmisión del SRAS-CoV-2 en el embarazo. (Figura 3)

Sin embargo, hay pruebas claras de que existen cambios histopatológicos en la placenta de las mujeres infectadas por el COVID-19, incluso en casos leves, que muestran una mala perfusión vascular materna y cambios inflamatorios a través de mecanismos que necesitan una mayor elucidación. No está claro si esto puede alterar la interfaz materno-placentaria y permitir la transmisión transplacentaria del virión del SRAS-CoV-2, aunque es poco probable que esto ocurra con frecuencia (14).

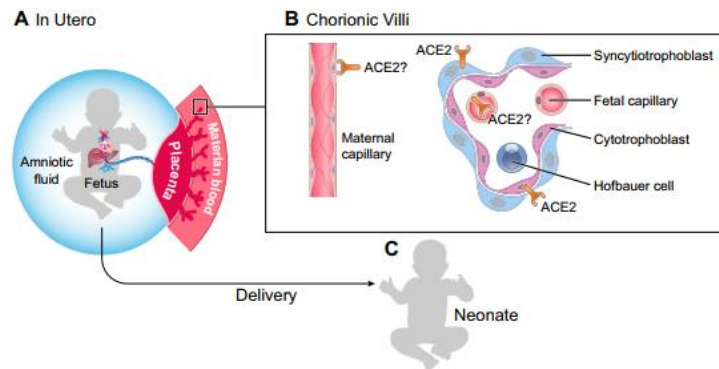


Fig. 3: Transmisión placentaria del SARS-CoV-2 mediante el receptor ACE-2 de las células de las vellosidades coriónicas de la placenta (15).

Las anomalías placentarias que se han descrito en mujeres embarazadas infectadas por el SRAS-CoV-2 incluyen fibrina perivillosa difusa, mala perfusión vascular fetal (evidenciada por trombos en los vasos fetales), coriohemangioma, corioamnionitis, mala perfusión vascular materna e infartos multifocales. Otras causas que podrían considerarse como etiología de estas anomalías son la hipercoagulopatía asociada a la COVID-19, la respuesta inmunitaria antiviral o una posible endotelitis. En algunos de estos casos se detectó ARNm del SARS-CoV-2 en la placenta, aunque en general fueron niveles muy bajos. No obstante, en la gran mayoría de casos las placentas fueron negativas para el SARS-CoV-2 según la PCR.

Por lo tanto, las anomalías observadas en la histología de la placenta sugieren que esta es susceptible a los efectos de la enfermedad COVID-19 materna, en su gran mayoría en ausencia de infección placentaria (14,15). Estos cambios histopatológicos descritos, junto con otras consecuencias fisiopatológicas maternas derivadas de la infección viral, podrían aumentar el número de nacimientos prematuros o el riesgo de restricción del crecimiento fetal, entre otros (14,17).

También es importante señalar que las anomalías de la placenta que se han descrito ocurren sobre todo en mujeres asintomáticas o con una enfermedad de leve a moderada, lo que sugiere que estos defectos no se deben simplemente a la enfermedad grave. En algunos de los casos, estas anomalías podrían deberse a comorbilidades maternas como la hipertensión, la preeclampsia y la diabetes gestacional. Sin embargo, estas comorbilidades no parecen ser factores de riesgo para la transmisión intrauterina del SARS-CoV-2 al feto. Por el contrario, la inflamación de la placenta podría contribuir a la alteración de la interfaz materno-placentaria y facilitar potencialmente la infección transplacentaria (14,15,17).

Aunque la evidencia científica ha demostrado casos esporádicos de transmisión vertical intrauterina, es un hecho poco habitual (3,15). La mayor parte de los autores concluyen que no existe clara evidencia de transmisión vertical apoyándose en la negatividad de las PCR virales realizadas tras el parto de muestras nasofaríngeas neonatales, placentarias, de sangre del cordón umbilical o líquido amniótico. En algunos casos se analizaron los niveles de inmunoglobulinas IgG, IgM (21–23,25).

Algunos de los autores que reportan casos de neonatos positivos, los describen como “posible” transmisión vertical, ya que no pueden asegurar que el contagio se produjese intraútero o postnatal, debido a la demora en la realización de las pruebas diagnósticas postparto. En la mayor parte de estos estudios la PCR fue realizada entre las 16 y las 48 horas postparto, incluso varios días después. Además, con la información disponible no se pudo asegurar que el

cumplimiento de las medidas de aislamiento e higiene fuese correcto en muchos de estos casos de neonatos infectados con madres COVID-19 positivas. Por todo ello, no podía descartarse una infección postparto por contacto con sujetos infectados en los casos de recién nacidos positivos (1,3,25,26).

b) TRANSMISIÓN HORIZONTAL

El conocimiento actual no apoya de forma concluyente la transmisión intrauterina del SARS-CoV-2, y los casos neonatales diagnosticados parecen más bien adquiridos postnatalmente. El riesgo de transmisión horizontal a través de otra persona infectada, es igual que en la población general (22,27). Por tanto, también hay que tener presente que una madre infectada puede transmitir el virus al recién nacido a través de las gotas respiratorias durante la lactancia (14,23).

Este virus se caracteriza por su alto nivel de contagiosidad comunitaria a través de las secreciones de personas infectadas, principalmente mediante el contacto y la inhalación de gotas (mayores de 5 micras) y aerosoles respiratorios, o indirectamente a través de las manos o los fómites contaminados con estas secreciones, seguido por un contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos. También es posible la transmisión fecal-oral (9,10,12,28).

En la actualidad, los pacientes infectados por el SRAS-CoV-2 son la principal fuente de infección, ya que producen una gran cantidad de virus en el tracto respiratorio superior durante un periodo de pródromos. El periodo de incubación de la enfermedad es de 1 a 14 días, normalmente de 3 a 7 días, y puede llegar incluso a 24 días (8–10).

El Registro Nacional COVID-SENeo, que recoge los casos de adquisición postnatal, describe en general, formas clínicas leves y los pocos casos más graves ocurrieron en niños con antecedentes de prematuridad o patologías de base (22).

c) TRANSMISIÓN VÍA LACTANCIA MATERNA

Otra posible vía de transmisión del SARS-CoV-2 al recién nacido es la leche materna. Se observó que la traducción de ARN de la ACE-2 en el tejido mamario era similar a la del tejido pulmonar (14). Aunque el receptor ACE-2 se expresa en el tejido mamario, la mayoría de los estudios realizados no han detectado el SARS-CoV-2 en la leche materna (18,29–31).

Recientemente se han descrito casos de PCR positivas de muestras de leche materna en madres positivas para SARS-CoV-2 con neonatos infectados. Algunos autores aseguran que las muestras fueron extraídas con medidas de seguridad para evitar la contaminación de la leche durante y tras su extracción. Sin embargo, no pueden confirmar que la ruta de infección del recién nacido fuese la lactancia o por otra ruta desde su madre infectada (Groß et al) (14,22,31).

A pesar de la existencia de algún caso aislado de positividad de SARS-CoV2 en leche materna, ante las indudables ventajas de la misma, incluido del potencial paso de anticuerpos madre-hijo frente al SARS-CoV-2, es prudente seguir fomentando y recomendando la lactancia materna hasta que no se demuestre una evidencia mejor sobre el riesgo de contagio postnatal (14,22,23).

4.2. INCIDENCIA

Aunque el número de casos pediátricos de COVID-19 parece ser bajo, la incidencia exacta y la morbilidad/mortalidad asociadas de la infección por SARS-CoV-2 en neonatos y lactantes no están claras ni existen datos concretos al respecto (32). Además, las cifras deben ser interpretadas con precaución, dado que la incidencia varía en función del número de casos

analizados, y esto podría enmascarar un porcentaje superior de casos que pueden pasar desapercibidos por ser cuadros leves o asintomáticos (33).

5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

5.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS FETALES

Los datos acumulados publicados sobre la placenta con infección por COVID-19 mostraron características histológicas comunes, que incluyen mala perfusión materna y fetal e inflamación (17).

El compromiso respiratorio prolongado materno aumenta el riesgo de restricción del crecimiento fetal y parto prematuro debido a la hipoxia materna, que impulsa la liberación de potentes vasoconstrictores como la endotelina-1 y el factor inducible por hipoxia, lo que da lugar a una hipoperfusión y lesión isquémica placentarias, y a un menor suministro de oxígeno al feto (30). Ver Figura 4.

La mala perfusión fetal (MVF) es una característica que se manifiesta en las placentas con disminución del aporte vascular, y se ha reportado en algunos estudios con placentas afectadas por COVID-19. La trombosis vascular fetal, la inserción anormal del cordón, el hiperenrollamiento del cordón umbilical y estado hipercoagulable de la madre son algunas de las condiciones asociadas a la MVF (17,34).

Dependiendo de la gravedad y la naturaleza de la obstrucción placentaria, supone un riesgo de distrés fetal, restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, oligohidramnios, aborto espontáneo, rotura prematura de membranas, parto prematuro o incluso muerte fetal (1,25,27,35).

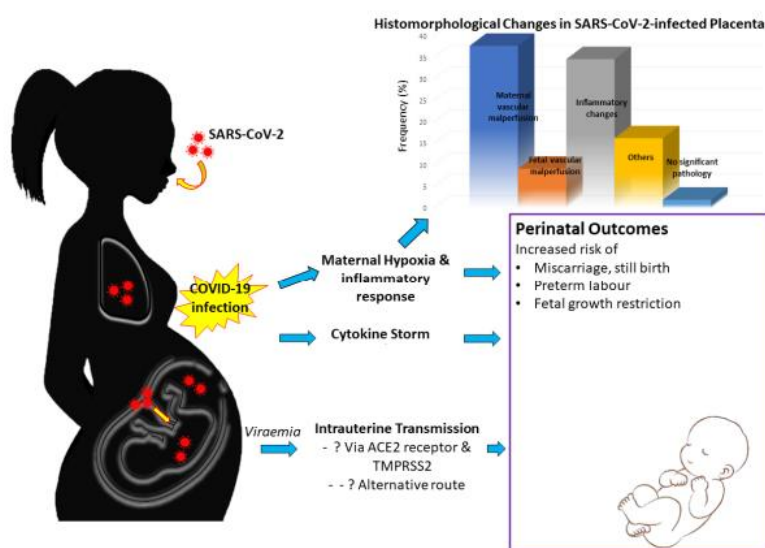


Fig. 4: Efectos de la infección materna por SARS-CoV-2 sobre el feto, alteraciones histomorfológicas descritas en placentas infectadas y algunas consecuencias obstétricas adversas (17).

○ Alta incidencia de cesáreas

En cuanto al modo de parto, la cesárea se realizó en gran parte de los casos descritos.

Durante las primeras etapas de la pandemia en China, la cesárea era la modalidad de parto más común, con una tasa de casi el 90%. Con el tiempo, las indicaciones de cesárea en las madres infectadas por COVID-19 se han reducido gradualmente a escenarios con compromiso materno o fetal, siguiendo las directrices obstétricas actuales (4,15,36,37).

Por ejemplo, una revisión de 14 publicaciones con un total de 151 recién nacidos de 149 madres positivas para COVID-19 antes del parto, informó de 133 cesáreas (89%), 25 bebés prematuros (16,5%) y 15 bebés con bajo peso al nacer (<2500 g) (10%) (37).

En un estudio realizado por Marín Gabriel et al, en el que se incluyeron 242 mujeres embarazadas SARS-CoV-2 positivo de 16 hospitales españoles, se practicaron cesáreas en 63 mujeres (26%). El deterioro clínico de las madres debido al COVID-19 fue la indicación de cesárea en seis pacientes (9,5%), que representaron el 2,4% de todos los embarazos. El presunto compromiso fetal fue indicación en un 12,6%. En este estudio, se detectó un mayor riesgo de tener una cesárea en aquellas madres que habían requerido hospitalización debido a complicaciones del COVID-19 (36).

Por otra parte, se ha de considerar que los partos vaginales espontáneos no se asociaron a peores resultados y que en muchos de los partos realizados por cesárea no hubo pruebas sustanciales que apoyasen la contraindicación para el parto vaginal (11,38).

Existen varias limitaciones para la interpretación de las altas tasas de cesárea. En primer lugar, gran parte de los estudios realizados proceden de china, y estos resultados pueden reflejar la práctica local habitual, ya que China tiene una elevada tasa de cesáreas de referencia (41,5%). Asimismo, cabe suponer que la inestabilidad clínica materna o el sufrimiento fetal pueden haber contribuido a ello en algunos casos, pero sin olvidar otras indicaciones de cesárea no relacionadas con la COVID-19 (11).

○ Prematuridad

Por otra parte, la mayoría de las series de casos informan del nacimiento de recién nacidos normales a término de madres positivas al SRAS-CoV-2 con enfermedad leve o moderada. En cambio, los nacimientos prematuros se producen con bastante frecuencia en mujeres con enfermedad grave, sobre todo como resultado de un parto prematuro por indicaciones maternas, aunque hay informes esporádicos de nacimientos prematuros espontáneos (15).

En el estudio realizado por Marin et al. que describen las características clínicas de 242 mujeres embarazadas infectadas por COVID-19 y sus 248 recién nacidos, la tasa de prematuridad fue superior a la esperada en condiciones estándar, más aún en las madres que requirieron ingreso debido a la infección por COVID-19. La mayoría de los 248 neonatos eran a término. Treinta y seis eran prematuros (14,5%) y 21 de ellos eran prematuros tardíos (58,3%). Los recién nacidos cuyas madres habían ingresado estrictamente debido a su infección por COVID-19 tenían un mayor riesgo de parto prematuro. La evolución clínica fue buena en todos los casos (36).

Otras publicaciones científicas han detectado una mayor tasa de prematuridad en las embarazadas con infección por COVID-19 (1,25,26,36). Sin embargo, la prematuridad podría derivarse de la necesidad de interrumpir la gestación por complicaciones maternas relacionadas con COVID-19, y no específicamente por la infección intrauterina directa.

En contra de lo citado anteriormente, Zhang et al., evaluaron el efecto de COVID-19 en los resultados del embarazo y el pronóstico neonatal entre 16 mujeres infectadas con COVID-19 y 45 mujeres sin COVID-19 sometidas a cesárea en la provincia de Hubei (China) y no hubo diferencias significativas en cuanto a sufrimiento fetal, parto prematuro y asfixia neonatal entre los dos grupos (1,2). Además en una cohorte de mujeres puérperas SARS-COV-2 positivas

realizada al inicio de la pandemia en un hospital español tampoco se detectó un aumento de cesáreas ni de partos pretérmino en relación a datos previos del centro (20).

En conclusión, los riesgos de resultados adversos perinatales y a largo plazo de la infección por COVID-19 incluyen el sufrimiento fetal, la restricción del crecimiento intrauterino, la rotura prematura de membranas y la prematuridad, entre otros (17).

5.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL RECIÉN NACIDO

a) ASINTOMÁTICO:

A pesar de que los bebés corren un riesgo especialmente elevado de contraer enfermedades infecciosas durante los primeros meses de vida debido a que su sistema inmunitario no está suficientemente desarrollado (37), la mayoría de los estudios informan de resultados perinatales nulos o leves de características clínicas vinculadas a COVID 19 (25).

En los embarazos de madres positivas para SARS-CoV-2, la gran mayoría de los bebés con pruebas negativas o que no se sometieron a ellas fueron asintomáticos después del nacimiento y los autores no informaron de ningún acontecimiento adverso (39,40). Sin embargo, una pequeña proporción presentaba síntomas leves o de enfermedades neonatales comunes (15,25,36).

Por otra parte, también los recién nacidos infectados por SARS-COV-2 suelen ser asintomáticos o con una sintomatología leve (4,24).

Sin embargo, un pequeño porcentaje de casos de neonatos positivos para SARS-CoV-2 presentan sintomatología.

b) SINTOMÁTICOS:

En general, los neonatos positivos o los nacidos de madres infectadas por COVID-19 que presentan sintomatología suele ser no complicada y el resultado clínico es generalmente bueno en todos los casos (9,36,41). Sin embargo, ha habido informes de casos que describen recién nacidos que presentaban condiciones clínicas moderadas o que requirieron el ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) por problemas más graves (15,36).

Además de la fiebre, los síntomas que se describen con mayor frecuencia son, por un lado, los respiratorios; tales como disnea, taquipnea o tos. Otras complicaciones respiratorias más graves son el síndrome de distrés respiratorio agudo o la neumonía (5,37,38,42–44) .

También varios autores hablan de aumentos inespecíficos de densidad pulmonar en las pruebas de imagen (5,44).

La fiebre o los síntomas respiratorios pueden estar ausentes al inicio y desarrollarse con posterioridad (21).

Algunos casos clínicos sugieren que ha de considerarse la posibilidad de COVID-19 en neonatos que presentan episodios de apnea (21,43,44).

Se considera apnea patológica todo episodio de ausencia de flujo respiratorio de duración superior a 20 segundos, independientemente de la repercusión clínica que presente, y también los episodios de ausencia de flujo en la vía aérea de menor duración que se acompañan de repercusión cardiocirculatoria (bradicardia y/o hipoxemia). Desde el punto de vista etiológico la

apnea en el RN se clasifica en dos grupos: por un lado, la apnea primaria, idiopática o de la prematuridad, por inmadurez de los mecanismos de regulación de la respiración. Y, por otro lado, la apnea secundaria o sintomática, entre cuyas causas más frecuentes se encuentra la infección viral respiratoria (45).

A estos problemas respiratorios se asocia frecuentemente taquicardia y, en ocasiones, hipoxemia. También es habitual la apatía (18,21,32).

Además, muchos neonatos presentan síntomas gastrointestinales como problemas de alimentación, vómitos y diarrea (42).

En cuanto a alteraciones analíticas, la linfocitopenia y la elevación de las enzimas hepáticas son datos frecuentemente reportados. También hay autores que han descrito casos de trombocitopenia (32,38).

Estudios de otros coronavirus muestran que estos virus respiratorios tienen capacidades neurotropas, describiendo casos de convulsiones, crisis febriles, disminución de nivel de conciencia, encefalomielitis y encefalitis. En el caso del SARS-CoV-2 apenas hay bibliografía, pero ya existe alguna publicación de clínica neurológica en recién nacidos (42).

Como se ha descrito anteriormente, la prematuridad es una de las consecuencias de la infección materna por SARS-CoV-2. También hay que tener presente que muchos de los síntomas y las complicaciones observadas, principalmente la patología respiratoria o los síntomas gastrointestinales, son típicos de la prematuridad, pudiendo no tener relación con la COVID-19. Por otro lado, la prematuridad constituye un factor de riesgo para la aparición de manifestaciones graves ante la infección por SARS-COV-2 (26,46).

Solis-García define la prematuridad como la causa más frecuente de ingreso en neonatología en su estudio realizado con 75 recién nacidos de madre infectada por SARS-CoV-2, con una tasa de prematuridad del 20% (15/75). Dos de los pacientes fallecieron, uno de ellos por enterocolitis necrotizante asociada a prematuridad y otro por encefalopatía hipóxico-isquémica severa (26).

En resumen, los neonatos también son susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 y, aunque en general nacen sanos y el curso posnatal transcurre asintomático o con síntomas leves, la infección puede originar un cuadro clínico más importante, principalmente respiratorio (32,41). A partir de estos hallazgos, no podemos excluir que el recién nacido pueda mostrar una respuesta, a menudo subclínica, a la infección de la madre (Figura 5). También, la infección posnatal por el virus 2019-nCoV puede tener efectos adversos en los recién nacidos (4,15).

En general, la aparición de clínica grave es poco habitual, con baja tasa de ingresos en UCI y de mortalidad (34).

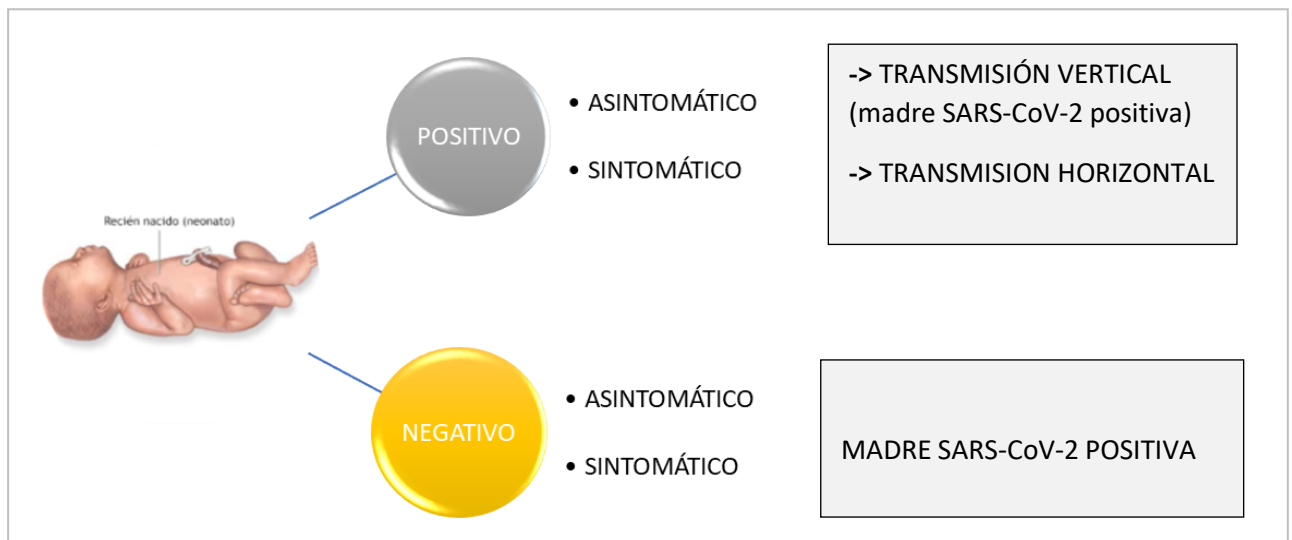


Fig. 5: Los neonatos de madres SARS-CoV-2 positivas pueden verse afectados por la infección viral, ya sea directamente por el virus mediante transmisión vertical u horizontal, o indirectamente por la respuesta materna al virus.

6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de COVID-19 tiene que basarse en el conocimiento exhaustivo de la historia epidémica, las manifestaciones clínicas, las pruebas microbiológicas, las características radiográficas y los datos de laboratorio (47).

6.1. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

○ RT-PCR

Las pruebas de detección de ácidos nucleicos (reverse transcription polymerase chain reaction o RT-PCR) son las técnicas de elección para el diagnóstico en la fase aguda de la infección, en el momento de sospechar una infección por SARS-CoV-2.

Las muestras que ofrecen más rendimiento diagnóstico son las de vías respiratorias bajas, especialmente el lavado broncoalveolar o el aspirado bronquial. Sin embargo, el más utilizado es el exudado nasofaríngeo, que es de elección en la mayoría de casos. Otras muestras aceptables son el lavado nasal o el frotis faríngeo. Otras de más fácil extracción, como la saliva, están siendo actualmente estudiadas (22,38).

Si las condiciones lo permiten, pueden recogerse más muestras, incluidas la sangre del cordón umbilical, el líquido amniótico, sangre total, suero plasmático, exudado rectal o heces para optimizar la tasa de detección. Además, también se puede examinar el tejido de la placenta o incluso la leche materna (10,22,48).

Se recomienda realizar un panel de otros virus respiratorios para descartar una coinfección especialmente con gripe (48).

En aquellos casos con alta sospecha de COVID-19 y PCR negativa, se recomienda repetir la muestra a las 24-48 horas, priorizando las muestras de la vía aérea inferior y asegurando su correcta extracción.

La RT-PCR es la prueba más sensible de los métodos disponibles con una sensibilidad de hasta un 80% y una especificidad próxima al 100%. Sin embargo, esta sensibilidad es variable

dependiendo del momento del proceso infeccioso, de la carga viral, del lugar de toma de la muestra, así como de una técnica de muestreo correcta. Por ello, La interpretación de la PCR se debe hacer con prudencia dentro del contexto clínico, sobre todo cuando esta es negativa, dada la alta posibilidad de falsos negativos. Además, este método no puede utilizarse para juzgar la gravedad y la progresión de la enfermedad (8,49–51) .

- PRUEBAS DE DETECCION DE ANTÍGENO

Más recientemente se han aprobado distintas pruebas rápidas basadas en la detección de antígenos virales en muestras respiratorias (p.ej., exudado nasofaríngeo), que presentan una sensibilidad y especificidad adecuadas en pacientes sintomáticos durante los primeros 5 días del inicio de los síntomas, siendo mayor en aquellos con una carga viral elevada. Por tanto, pueden utilizarse como alternativa a la PCR en el diagnóstico de la infección aguda.

- PRUEBAS DE DETECCION DE ANTICUERPOS

Existen varias técnicas de detección de anticuerpos:

1. Pruebas rápidas de flujo lateral, que detectan por separado o de forma conjunta IgM e IgG.
2. Serología mediante técnicas automatizadas de detección de anticuerpos (ELISA, CLIA, quimioluminiscencia (38).

Las técnicas de detección de anticuerpos por serología, realizadas en muestras de suero o plasma, pueden permitir el diagnóstico tardío de la infección (a partir de los 7-10 del inicio de los síntomas para IgG), cuando existe sospecha clínica y la RT-PCR es negativa. La fiabilidad de la IgM en este momento está cuestionada (38). En los casos confirmados se recogerán dos muestras de suero, la primera en la fase aguda y la segunda transcurridos 14-30 días para confirmar la presencia de anticuerpos (22).

6.2. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DE IMAGEN

Las pruebas de imagen pueden estar indicadas en caso de sintomatología respiratoria o de exploración patológica.

- La radiografía de tórax puede mostrar alteraciones en un elevado porcentaje de casos. Se ha descrito imagen neumónica con aumentos de densidad en la periferia pulmonar, infiltrados y condensaciones parcheadas en vidrio esmerilado o patrón intersticial.
- En la ecografía torácica se pueden observar patrones de neumonía, condensaciones subpleurales o engrosamiento de la línea pleural. La neumonía establecida presentará imágenes de consolidación con broncograma aéreo, especialmente en bases y segmentos posteriores (38,44).
- La tomografía computarizada (TC) torácica no se recomienda de rutina, excepto en neumonía complicada, mala evolución o en paciente inmunocomprometido. Las múltiples opacidades en vidrio deslustrado unilaterales multifocales o bilaterales, con distribución periférica, son características típicas de la TC de tórax en los pacientes con COVID-19 (8,30,38).

Utilizando la RT-PCR como referencia, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de una TC de tórax son del 97%, 25%, 65% y 83% respectivamente. Sin embargo, cuando se realiza una TC durante el embarazo, es inevitable preocuparse por los efectos teratogénicos de la radiación ionizante en el feto. Resulta

tranquilizador que la dosis de radiación fetal para una TC de rutina en el tórax sea de 0,03 mGy, y que la exposición a dosis de radiación de <50 mGy no se asocie a un mayor riesgo de anomalías fetales o de pérdida del embarazo. Aunque el medio de contraste yodado intravenoso atraviesa la placenta, los estudios no han demostrado teratogenicidad ni disfunción tiroidea en el recién nacido (30).

6.3. OTRAS PRUEBAS

Se realizarán los controles analíticos que se consideren, incluyendo siempre hemograma, Proteína C Reactiva, pruebas de función renal, hepática y biomarcadores cardíacos. También se recomienda la realización de una gasometría con lactato, coagulación (incluyendo dímero-D), iones y estudio de biomarcadores de infección en inflamación. La linfopenia, trombopenia y la elevación de las enzimas hepáticas son datos frecuentes en la infección por SARS-CoV-2 (1,25,27,28).

Además, se deben descartar otras causas infecciosas potencialmente causantes del cuadro clínico, por lo que se recomienda hemocultivo, PCR en aspirado/lavado nasal para antígenos o PCR de patógenos respiratorios y despistaje de otras infecciones según clínica del recién nacido (38).

7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial del SARS-CoV-2, ante un recién nacido con fiebre, hay que descartar principalmente la infección bacteriana, especialmente aquellas procedentes del canal del parto, como estreptococo del grupo B o *S. agalactiae*, *E. coli*, enterococos y *Listeria monocytogenes*. Enterococo y neumococo son causas muy raras, pero graves; una neumonía neumocócica a esta edad presenta una tasa de mortalidad del 14%. Por otro lado, también se deben investigar otros patógenos víricos como meningoencefalitis por virus del herpes simple (VHS), o cuadros similares a sepsis por enterovirus.

En cuanto a la patología respiratoria, en el recién nacido la dificultad respiratoria podría estar causada, además de por causas infecciosas, por un síndrome de aspiración meconial, cardiopatías congénitas, arritmias, causas neurológicas o malformaciones congénitas como por ejemplo una hernia diafragmática. En cuanto a las causas infecciosas, habrá que descartar patógenos típicos del canal del parto, así como otros de transmisión horizontal o nosocomial, casi siempre de etiología vírica (virus sincitial respiratorio, influenza, parainfluenza) y con mayor frecuencia en medio hospitalario los de etiología bacteriana (grupo *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*) y fúngica (*C. albicans*). La mayor susceptibilidad del neonato a la neumonía puede estar en relación con la inmadurez del sistema mucociliar y la disminución de las defensas del huésped.

En los neonatos con clínica gastrointestinal, habrá que hacer diagnóstico diferencial con gastroenteritis aguda, estenosis hipertrófica de píloro, cólico del lactante, intolerancia alimentaria, intususcepción o íleo meconial, entre otros.

Por otro lado, en el recién nacido pretérmino, la patología respiratoria es la primera causa de morbimortalidad, y viene representada por el distress respiratorio por déficit de surfactante o enfermedad de las membranas hialinas, seguida de las apneas del pretérmino y la displasia broncopulmonar. Además, en cuanto a patología gastrointestinal, la prematuridad es el factor de riesgo individual más importante para la presentación de enterocolitis necrotizante (8,45,47,52).

En consecuencia, los profesionales de la salud han de incluir la COVID-19 en el diagnóstico diferencial de neonatos febriles con clínica respiratoria o gastrointestinal, principalmente (21).

8. TRATAMIENTO

8.1. EFFECTOS DEL TRATAMIENTO MATERNO EN EL FETO

Actualmente no existe un tratamiento específico frente al SARS-CoV-2 en el embarazo. Sin embargo, los fármacos utilizados podrían tener efectos adversos sobre el feto.

Basándose en la experiencia previa de brotes por otros coronavirus, se está empleando, en algunos casos y de forma experimental, el tratamiento con una combinación de antimicrobianos e inmunomoduladores. Cuando se usa estos últimos se ha de estar atento a posibles reactivaciones de infecciones latentes (citomegalovirus, toxoplasmosis, herpes...).

Dado el riesgo potencial del SARS-CoV-2 en las mujeres embarazadas, el tratamiento se basará en la optimización del estado de salud de la madre y el feto con un estrecho seguimiento.

Los principios del tratamiento de la embarazada, al igual que el resto de la población, incluyen:

- medidas de aislamiento precoz
- control de la infección
- toma de muestras para el diagnóstico de COVID-19 y otros virus respiratorios
- oxigenoterapia si es necesario
- evitar la sobrecarga de fluidos
- terapia antibiótica empírica si se sospecha coinfección bacteriana
- monitorización de la dinámica uterina y el bienestar fetal
- ventilación mecánica precoz en caso de deterioro de la función respiratoria
- individualizar el momento más adecuado del parto (53).

La mayoría de las mujeres no han necesitado tratamiento farmacológico específico para la infección por SARS-CoV-2, pero en caso de ser necesario, las opciones recomendadas oficialmente son hidroxiclороquina, azitromicina y tratamiento antirretroviral (36).

En cuanto a la hidroxiclороquina, aunque la cloroquina y sus metabolitos atraviesan la placenta, puede utilizarse con seguridad en todos los trimestres del embarazo, sin mayor riesgo de resultados perinatales adversos (30).

El remdesivir es un nuevo profármaco antiviral de amplia acción que inhibe eficazmente la replicación del SARSCoV-2 in vitro. Falta información sobre sus posibles efectos teratogénicos, la transmisión a través de la leche materna o sobre efectos en el neonato (35). Sin embargo, algunas fuentes informan que su uso parece ser seguro en embarazos humanos. Actualmente se están llevando a cabo ensayos de fase 3 para evaluar la eficacia en COVID-19 en los Estados Unidos y China.

Otros fármacos como la ribavirina son teratogénicos y deben evitarse por su potencial de producir abortos espontáneos, defectos craneofaciales y en las extremidades. También el baricitinib, que ha demostrado ser embriotóxico (30).

El uso de corticoides para la maduración pulmonar fetal puede utilizarse, siempre de acuerdo con el equipo multidisciplinar que atiende a la paciente embarazada. Hasta el momento, no hay

evidencia en los brotes de COVID-19 de que un tratamiento de esteroides para la maduración pulmonar fetal cause algún efecto adverso clínicamente significativo sobre la enfermedad de la madre.

En cuanto a la profilaxis antitrombótica, las pacientes embarazadas presentan un mayor riesgo trombotico que la población general y puesto que el SARS-CoV-2 aumenta el riesgo de sufrir eventos tromboticos (entre ellos placentarios), debe administrarse un tratamiento profiláctico con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a todas las embarazadas con diagnóstico de COVID-19 confirmado (53).

8.2. MANEJO CLÍNICO DEL RECIÉN NACIDO

El manejo clínico no difiere del de cualquier neonato con la misma sintomatología, aplicando las medidas de soporte que precise con monitorización de constantes (FC, FR, Tª, TA y Sat. O2) y vigilancia clínica. En casos de distrés respiratorio agudo grave, se valorará el uso de surfactante a dosis habituales, ventilación de alta frecuencia y/o óxido nítrico inhalado.

A día de hoy no existe tratamiento neonatal específico aprobado frente al SARS-CoV-2. Se recomienda evitar el uso inapropiado de antibioterapia, limitándose a los casos de sobreinfección bacteriana confirmada.

Se realizarán los controles analíticos y pruebas de imagen que se consideren (22,38).

8.2. 1. ACTUACIONES EN FUNCIÓN DE LA GRAVEDAD:

➤ Infección no complicada

- Medidas generales de protección.
- Antitérmicos. En el momento actual no existe evidencia para recomendar el uso del paracetamol frente al ibuprofeno como antitérmico.

➤ Infección leve de vías respiratorias bajas que precisa ingreso hospitalario:

- Puede precisar la administración de broncodilatadores. Se recomienda utilizar cartucho presurizado asociado a la cámara espaciadora para evitar la generación de aerosoles.

➤ Infección grave de vías respiratorias bajas: Además de las recomendaciones anteriores, añadir:

- Manejo conservador de fluidos, dado que el manejo agresivo puede empeorar la oxigenación (sueroterapia habitual a 2/3 de necesidades basales).
- Oxigenoterapia para mantener la saturación de oxígeno >92%.
- No está indicada la administración sistemática de antibióticos. Se valorará en función de la gravedad del cuadro clínico y de la sospecha de sobreinfección bacteriana. Si hay sospecha de sobreinfección bacteriana (leucocitosis y elevación de PCR o PCT), seleccionar la antibioterapia empírica según las distintas guías y la epidemiología local. Por ejemplo, en el caso de sospecha de neumonía bacteriana no complicada, iniciar amoxicilina vía oral o ampicilina intravenosa. Se debe recoger estudio microbiológico siempre que sea posible antes del inicio y no olvidar suspender o ajustar según los resultados.
- Si hay sospecha de sepsis y shock séptico se empleará antibioterapia intravenosa empírica según la clínica, edad, características del paciente y epidemiología local,

siendo en este caso fundamental que se administre en la primera hora o cuanto antes sea posible. Se valorará la situación previa del paciente (paciente sano o con comorbilidades, ventilación mecánica, etc.), ajustándose a las características de cada caso.

8.2. 2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

No existe actualmente evidencia procedente de ensayos clínicos controlados para recomendar un tratamiento específico para el SARS-CoV-2 en niños con sospecha o confirmación de COVID-19. Por tanto, los tratamientos con medicamentos en investigación deberían ser administrados solo en el contexto de ensayos clínicos aprobados o en el marco del uso de medicamentos en situaciones especiales, con estricta monitorización clínica. Sin embargo, con los conocimientos actuales, se pueden hacer ciertas recomendaciones de tratamiento en el niño (Tabla 1):

Cuadro clínico	Rx tórax	Tratamiento	Actitud
LEVE: No hipoxemia, no dificultad respiratoria o leve.	No indicada salvo grupos de riesgo.	Sintomático (1)(2).	Alta a domicilio salvo grupos de riesgo (valoración individual).
MODERADO: Hipoxemia y/o dificultad respiratoria moderada.	Normal.	Sintomático (1)(2).	Ingreso sin tratamiento antiviral.
	Cualquier infiltrado.	Sintomático (1)(2). Valorar corticoides si hipoxemia.	Valorar uso de Remdesivir.
GRAVE (UCIP): Hipoxemia grave, dificultad respiratoria grave, mal aspecto, shock, fallo multiorgánico.	Cualquier infiltrado.	Sintomático (1)(2). Valorar corticoides.	Valorar uso de remdesivir. Valorar individualmente otros inmunomoduladores (p.ej., tocilizumab, anakinra...) en caso de progresión clínica

(1) Antibioterapia empírica si se sospecha sobreinfección bacteriana.

(2) Valorar individualmente el uso de antimicrobianos frente a SARS-CoV-2 distintos de remdesivir fuera de las indicaciones establecidas en este documento en el contexto de ensayos clínicos.

Tabla 1: Indicaciones para valorar tratamiento específico en población pediátrica.

a) **Tratamiento antiviral:**

En el momento actual, no hay información científica que avale la utilidad de lopinavir/ritonavir, azitromicina ni hidroxycloroquina en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 en población pediátrica, por lo que no están recomendados (38). Durante los primeros meses de pandemia, algunos autores utilizaron estos fármacos en casos graves pediátricos. Sin embargo, en la actualidad se recomienda restringir su uso (21,46). El único antiviral que ha demostrado discreto beneficio clínico en niños es el remdesivir. Podría ser una opción terapéutica en pacientes pediátricos con una infección grave o moderada asociada a hipoxemia. Sin embargo, entre los criterios de exclusión para el tratamiento con remdesivir, se encuentran las mujeres embarazadas y los lactantes. Por ello, según los protocolos actuales en España, no está indicado su uso en recién nacidos.

En el momento actual hay un ensayo clínico aprobado en pediatría (PANCOVID) en nuestro país, que evaluará de manera adaptativa los posibles tratamientos en niños.

b) **Antiinflamatorios**

En cuanto a antiinflamatorios, no hay datos en menores de 2 años, por ello en el momento actual se recomienda restringir su uso.

c) Corticoides sistémicos

No están recomendados de forma general. El papel de la dexametasona en niños y el momento de su administración están por dilucidar, pero pueden ser útiles en casos de Síndrome Inflamatorio Multisistémico grave, shock refractario a catecolaminas o SDRA.

d) Inmunoglobulinas intravenosas

Se han empleado en casos graves pero su indicación y eficacia debe ser aún evaluada

e) Anticoagulación

Hasta la fecha, hay pocos casos pediátricos con COVID-19 que hayan desarrollado complicaciones tromboembólicas, por lo que parece que el riesgo en niños es menor que el observado en adultos. Se podría considerar individualmente la profilaxis con heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) en determinados pacientes, con el consiguiente ajuste de dosis de tratamiento o de profilaxis. En menores de 2 meses el tratamiento es de 1,5 mg/kg/dosis c/12h y la profilaxis 0,75 mg/kg/dosis c/12h (38).

8.2. 3. ALIMENTACIÓN: LACTANCIA MATERNA

En cuanto a la lactancia materna, el ser humano tiene necesidad nada más nacer del contacto estrecho con su madre y de alimentarse por medio de la lactancia materna, por lo que el uso de esta leche tiene un impacto importante en la salud materno-infantil presente y futura.

La llamada impronta o huella de la maternidad en el sistema neuronal es el momento más importante de la vida del ser humano, pues el recién nacido, en ese primer contacto y relación con el entorno, estabiliza sus parámetros de respiración, temperatura y ritmo cardíaco. En esas primeras horas se debe iniciar la lactancia materna, la cual está provista de multitud de propiedades protectoras, entre ellas inmunológicas, disminuyendo el riesgo de infecciones por virus o bacterias, que ayudan a salvaguardar al recién nacido ante posibles agresiones medioambientales. Así mismo, aporta los nutrientes adecuados para el desarrollo sano del bebé. Igualmente, en la madre reduce el riesgo de depresión postparto, de anemia y de diferentes patologías. En definitiva, la lactancia materna puede disminuir el riesgo de distintas patologías, teniendo un impacto positivo en la morbilidad y mortalidad infantil, y ya sea leche de la madre o donada, contribuye a una alimentación completa, equilibrada, suficiente y adecuada, al no necesitar preparación y tener siempre la temperatura adecuada (6).

Aun no existiendo datos suficientes para hacer una recomendación en firme sobre el amamantamiento en el caso de mujeres con COVID-19, es importante insistir en que la lactancia materna otorga muchos beneficios además del potencial paso de anticuerpos madre-hijo frente al SARS-CoV-2 (6,22,29,30). Por ello y ante la evidencia actual, la SENEo recomienda el mantenimiento de la lactancia materna desde el nacimiento, siempre que las condiciones clínicas del neonato y su madre así lo permitan.

Recientemente se ha descrito la presencia de ARN SARS-CoV-2 en muestras de leche materna extraídas, según los autores, con medidas de seguridad que evitarían el contagio de la leche tras su extracción. En un caso la positividad ocurrió a los 10, 12 y 13 días postparto y el recién nacido resultó positivo a partir del décimo día, siendo los síntomas leves y transitorios. Los autores no pueden confirmar que la ruta de infección fuese la lactancia o por otra ruta desde su madre infectada (Groß et al). Otro de los casos describe una PCR positiva para SARS-CoV-2 en

muestras de leche materna al segundo día tras el nacimiento. Sin embargo, en este caso la clínica del recién nacido ya se había manifestado previamente tras el nacimiento prematuro, cursando también de forma leve y transitoria (Kirtsman et al). No obstante, en el momento actual es prudente seguir fomentando y recomendando la lactancia materna ante las indudables ventajas de la misma hasta que no se demuestre una evidencia mejor sobre el riesgo de contagio postnatal.

La Sociedad Italiana de Neonatología y la UENPS para los casos de madres positivas o en investigación pauci o asintomáticas en alojamiento conjunto con el recién nacido, recomienda el amamantamiento con medidas de aislamiento de contacto y gotas.

La OMS, UNICEF y la Academy of Breastfeeding Medicine entre otros, recomiendan mantener el amamantamiento tanto para casos de madres positivas como en investigación, siguiendo medidas de control de la infección; y en casos de madres con enfermedad grave recurrir a la extracción de la leche.

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades consideran como primera opción manejar a la madre y al neonato por separado y alimentar al bebé con leche materna extraída. En caso de que se haga alojamiento conjunto y amamantamiento mantener medidas estrictas de aislamiento de contacto.

Para los casos de madres lactantes fuera del periodo postnatal inmediato que se infectan o hay sospecha de infección por el SARS-CoV-2 recomienda extremar las medidas de aislamiento (higiene de manos y mascarilla facial) y seguir amamantando. Otra opción que proponen es hacer una extracción de la leche tomando las máximas precauciones de aislamiento (higiene de manos y mascarilla) y que ésta sea administrada al neonato por un cuidador sano. No es preciso pasteurizar la leche extraída antes de administrarla al neonato. En prematuros ingresados hijos de madre COVID-19, se debe utilizar leche de banco, siempre que no se pueda garantizar el uso seguro de leche de su propia madre (contagio de profesionales implicados en el manejo de la leche).

Estas recomendaciones pueden ir variando periódicamente de acuerdo con las instrucciones que las autoridades sanitarias vayan concretando (22).

9. PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO

En cuanto a las madres infectadas por SARS-CoV-2, el pronóstico fetal empeora en función de la respuesta inmunitaria materna hacia el virus (16) y de la gravedad del compromiso respiratorio que esta sufra. En algunos casos, el peor pronóstico podría asociarse a comorbilidades maternas como la hipertensión, la preeclampsia y la diabetes gestacional. Por otra parte, los partos prematuros se producen con bastante frecuencia en mujeres con enfermedad grave, sobre todo por indicaciones maternas (15).

En cuanto al neonato, dado que en general los recién nacidos apenas desarrollan sintomatología, o en caso de que la presenten esta suele ser leve, el pronóstico en la mayoría de los casos es bueno y evolucionan favorablemente en ausencia de complicaciones (36,37,43). En muchos casos, el pronóstico desfavorable se asoció a aquellos que además presentaban prematuridad (15,18,28).

En los conocimientos actuales el seguimiento y la monitorización evolutiva del niño con infección grave no difiere del que se realiza conforme a la práctica clínica habitual en otros procesos con neumonía grave, insuficiencia respiratoria aguda, SDRA, sepsis o fallo multiorgánico. Se realizará un seguimiento evolutivo clínico, analítico y de imagen conforme a la práctica clínica recomendada en estos procesos (38).

Gabriel et al. realizaron el seguimiento de un grupo de recién nacidos de madres COVID-19 durante su primer mes de vida y detectó una tasa ligeramente superior de visitas a la sala de urgencias en comparación con otros datos publicados para este grupo de edad. Sin embargo, éstas estaban relacionadas con causas comunes de consulta en neonatos y no se observaron enfermedades significativas (36).

También hay que tener presente que las publicaciones no aportan datos sobre el seguimiento a largo plazo de estos recién nacidos, por lo que no se pueden sacar conclusiones sobre efectos derivados de la infección largo plazo (26).

10. PREVENCIÓN

La Sociedad Española de Neonatología (SENEO) propone las siguientes recomendaciones en el abordaje hospitalario de la infección por SARS-CoV-2 perinatal.

10.1. Recomendaciones para el manejo perinatal del hijo/a de madre con sospecha de COVID-19.

Es importante una fluida comunicación con el equipo de obstetricia para preparar de forma adecuada la actuación en el paritorio/quirófano y el transporte del neonato si fuera preciso. Las medidas de estabilización, soporte a la transición y reanimación (en caso necesario) en paritorio a RN hijos de madre COVID positivo o sospechosas, no difiere de la secuencia y normas establecidas de reanimación neonatal, salvo las medidas de aislamiento y protección del RN y del personal sanitario que atiende al nacimiento.

Si la situación clínica materna es buena y se puede garantizar un adecuado aislamiento entre madre-hijo (mascarilla, higiene de manos), se podría valorar la realización del clampaje tardío de cordón y contacto piel con piel tras el nacimiento. Si bien a día de hoy y ante la falta de evidencia de transmisión vertical, seguimos recomendando valorar en cada caso los pros y contras de estas medidas.

En caso de madres en investigación, si se descarta COVID-19 en la madre, no es preciso hacer estudio virológico al neonato.

En madres con COVID-19 confirmada, se tomarán muestras virológicas al recién nacido y dependiendo de este resultado el neonato, se clasificará como caso confirmado o caso descartado.

10.1.1. Régimen de alojamiento y alta hospitalaria

a) Recién nacido asintomático:

En madres pauci o asintomáticas con infección confirmada o en investigación se recomienda, siempre que sea posible, el alojamiento conjunto en régimen de aislamiento de contacto y gotas entre madre e hijo (higiene de manos, mascarilla facial y cuna separada a 2 metros de la cama

de la madre) y evitar la separación de la madre de su recién nacido. Si bien la decisión de separar o no a la madre de su hijo/a recién nacido debe ser individualizada, teniendo en cuenta la decisión informada de la madre, la logística hospitalaria y la situación epidemiológica de la pandemia.

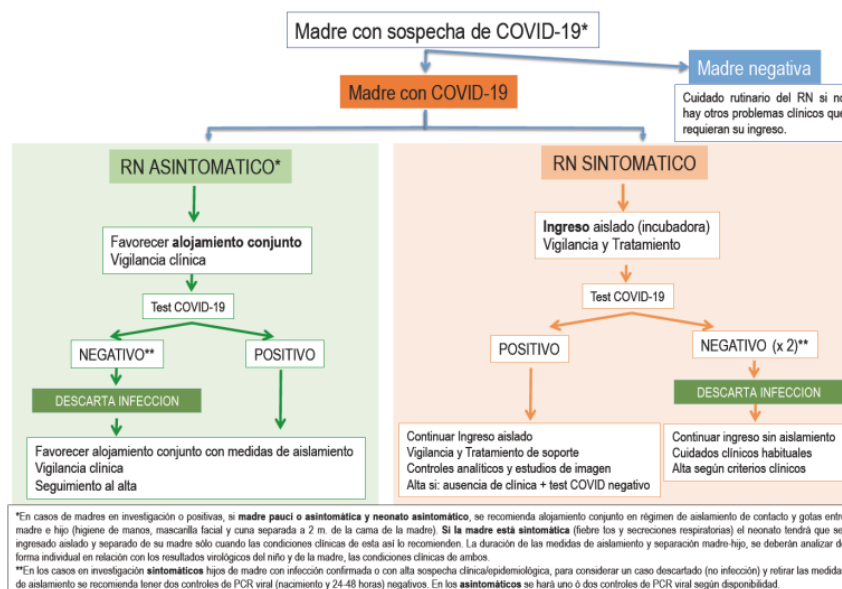
En estos niños en situación de alojamiento conjunto, se hará seguimiento clínico y monitorización básica. La duración de la estancia hospitalaria, dependerá de los resultados virológicos y las recomendaciones del servicio de vigilancia epidemiológica del hospital. Según estas premisas, tanto en los neonatos positivos como negativos, se puede valorar el alta hospitalaria a partir de las 48 horas de vida y continuar en régimen de aislamiento domiciliario bajo seguimiento telefónico/presencial por un profesional sanitario cualificado, en un periodo aproximado de dos o tres semanas tras el alta.

En aquellos centros dónde no se pueda realizar alojamiento conjunto, se ingresarán aislados (hasta resultado del test) y con monitorización y cuidados básicos, facilitando el mantenimiento de la alimentación con leche materna.

En madres sintomáticas con infección confirmada o en investigación el neonato tendrá que ser ingresado aislado y separado de su madre sólo cuando las condiciones clínicas de esta así lo recomienden. La duración de las medidas de aislamiento y separación madre-hijo, se deberán analizar de forma individual en relación con los resultados virológicos del niño y de la madre, las condiciones clínicas de ambos y siempre según las recomendaciones del equipo de vigilancia epidemiológica del hospital.

b) Recién nacido sintomático:

Estos neonatos deben ser ingresados en Neonatología y manejados según se indica en el Algoritmo 1.



Algoritmo 1: Recomendaciones para el manejo perinatal del recién nacido de madre con sospecha de COVID-19.

10.2. Recomendaciones para el manejo de casos en investigación postnatales.

a) Caso asintomático

- Ingreso en una habitación individual con medidas de aislamiento de contacto y por gotas (recomendable uso de incubadora).

- Monitorización de constantes y vigilancia clínica.
- En cuanto a la alimentación (ver apartado de lactancia materna).
- Se tomarán muestras virológicas (ver muestras recomendadas para el diagnóstico). Se valorará hacer hemograma y Proteína C Reactiva.
- Se limitarán las visitas a excepción de la madre/padre o cuidador principal y siempre que estén libres de enfermedad COVID-19. Utilizarán medidas de aislamiento por contacto y gotas para el acceso a la habitación.
- Si el test para SARS-CoV-2 resulta negativo y se descarta la infección, se puede suspender el aislamiento (casos nosocomiales) o ser dado de alta con cuidados rutinarios (medidas de aislamiento en domicilio si el contacto es un conviviente).

b) Caso sintomático

- Ingreso en una habitación individual con medidas de aislamiento de contacto y por gotas (recomendable el uso de incubadora).
- Monitorización de constantes (FC, FR, Tª, TA y Sat. O2) y vigilancia clínica.
- En cuanto a la alimentación (ver apartado de lactancia materna).
- Se tomarán muestras virológicas (ver muestras recomendadas para el diagnóstico) y los controles analíticos que se consideren.
- Se valorará la realización de estudios de imagen especialmente radiografía y/o ecografía de tórax.
- El manejo clínico no difiere del de cualquier neonato con la misma sintomatología, aplicando las medidas de soporte que precise.
- Se limitarán las visitas a excepción de la madre/padre o cuidador principal y siempre que estén libres de enfermedad COVID-19. Utilizarán medidas de aislamiento por contacto y gotas para el acceso a la habitación.
- Si se descarta la infección por SARS-CoV-2, el alta domiciliaria se adaptará a los criterios clínicos habituales.

10.3. Recomendaciones para el manejo de casos confirmados postnatales.

a) Caso asintomático:

- Ingreso separado del contacto infeccioso en una habitación individual con medidas de aislamiento de contacto y por gotas (recomendable el uso de incubadora).
- Monitorización de constantes y vigilancia clínica.
- En cuanto a la alimentación (ver apartado de lactancia materna)
- Se realizarán los controles analíticos que se consideren. Se valorará la realización de estudios de imagen especialmente radiografía y/o ecografía de tórax.
- Se limitarán las visitas a excepción de la madre/padre o cuidador principal y siempre que estén libres de enfermedad COVID-19. Utilizarán medidas de aislamiento por contacto y gotas para el acceso a la habitación.

b) Caso sintomático:

- Ingreso separado del contacto infeccioso en una habitación individual con medidas de aislamiento de contacto y por gotas (recomendable el uso de incubadora).
- Monitorización de constantes (FC, FR, Tª, TA y Sat. O2) y vigilancia clínica.

- En cuanto a la alimentación (ver apartado de lactancia materna)
- Se realizarán los controles analíticos que se consideren, incluyendo siempre hemograma, Proteína C Reactiva, pruebas de función renal, hepática y biomarcadores cardíacos. Se valorará la realización de estudios de imagen especialmente radiografía y/o ecografía de tórax.
- El manejo clínico no difiere del de cualquier neonato con la misma sintomatología, aplicando las medidas de soporte que precise. En casos de distrés respiratorio agudo grave, se valorará el uso de surfactante a dosis habituales, ventilación de alta frecuencia y/o óxido nítrico inhalado.
- A día de hoy no existe tratamiento neonatal específico aprobado frente al SARS-CoV-2. Se recomienda evitar el uso inapropiado de antibioterapia, limitándose a los casos de sobreinfección bacteriana confirmada.
- Se limitarán las visitas a excepción de la madre/padre o cuidador principal y siempre que estén libres de enfermedad COVID-19. Utilizarán medidas de aislamiento por contacto y gotas para el acceso a la habitación (22).

10.4. Vacunación

a) EMBARAZO

Aunque no hay ningún reporte de problemas de seguridad en la vacunación contra el SARS-CoV-2 en embarazadas, no existe evidencia suficiente para recomendar su uso durante el embarazo. En términos generales, debe posponerse esta vacunación de embarazadas hasta el final de la gestación. Si la embarazada tiene alto riesgo de exposición o alto riesgo de complicaciones, puede valorarse la vacunación de manera individualizada.

En el caso de mujeres que planean quedarse embarazadas, las vacunas frente al COVID-19 de ARNm no contienen virus vivos, por lo que es muy probable que no ocasionen problemas en el feto ni en la embarazada. En cualquier caso, si se está planeando un embarazo, como medida de precaución se pueden esperar 2 semanas tras la administración de la segunda dosis (54).

En cuanto a la vacunación frente a la COVID-19 en madres que amamantan, las vacunas autorizadas en España contra el virus hasta el momento son vacunas basadas en ARNm o basadas en vectores virales que contienen un adenovirus no patógeno. Por tanto, no contienen virus vivos y no tienen capacidad infectiva. Esto las hace seguras para la lactancia. Hasta el momento no existen datos publicados sobre su excreción en leche materna ni de sus efectos en la lactancia o en los lactantes. Las madres lactantes han estado excluidas de todos los ensayos realizados. Existe consenso internacional para considerar compatibles la vacunación y el amamantamiento, por lo que no existe ninguna justificación para suspender la lactancia materna como condición para administrar la vacuna contra la COVID-19 (55,56).

b) RECIEN NACIDO

No procede administrar esta vacuna a los recién nacidos, ya que hasta los 2 meses de edad no está indicada ninguna vacunación. Además, tampoco se han realizado ensayos clínicos que establezcan la seguridad y eficacia de las vacunas frente a SARS-CoV-2 en población pediátrica.

11. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un recién nacido de 18 días de vida que ingresa (22/1/2021) procedente de urgencias por cuadro febril de 24 horas de evolución de hasta 38.2°C, se acompaña de deposiciones diarreicas (6 al día) sin sangre ni moco, un vómito e irritabilidad. La madre tiene PCR SARS-CoV-2 positiva. El paciente toma lactancia materna con orexia conservada. Se decide ingreso para estudio y tratamiento.

En cuanto a antecedentes maternos de interés, madre con infección por Covid-19 que inició los síntomas (rinorrea) el 23/12/2020 y PCR con resultado positivo. Se le realizó un control previo al parto (4/1/2021) con PCR e IgG SARS-CoV2 positivas. En la última muestra que se recoge el 13/01/2021, la madre persiste PCR positiva SARS-Cov-2.

Como patología gestacional de interés, destacar la rotura prematura de membranas, infección viral por SARS-CoV-2 e hipotiroidismo.

Respecto a sus antecedentes perinatales, nació a las 38 semanas de edad gestacional por cesárea. La amniorrexia se había producido 24 horas antes. El líquido amniótico fue claro y nació a término, obteniendo un Test de Apgar de 9/10 sin requerir reanimación y con buena adaptación cardiopulmonar. El peso fue adecuado para su edad gestacional: 3470g (P75-90).

En el período neonatal se realiza estudio COVID-19 por el antecedente de madre con infección SARS-CoV-2 confirmada. La serología en sangre de cordón del neonato fue IgM SARS-CoV-2: 0.02 NEGATIVO e IgG SARS-CoV-2: 0.25 NEGATIVO. Las PCR SARS-CoV-2 al nacimiento y a las 48 horas de vida también fueron negativas. Se inició alimentación con lactancia mixta con buena tolerancia. Se realizaron las pruebas endocrino metabólicas y las otoemisiones acústicas, ambas con resultados dentro de la normalidad.

En la exploración física, recién nacida con buen estado general, normocoloreada y normohidratada. Normocéfala, con fontanela anterior normotensa y clavículas íntegras. En la auscultación cardiopulmonar, pulso rítmico sin soplos, buena entrada de aire bilateral, sin signos de dificultad respiratoria. El abdomen blando, depresible y sin masas palpables. Pulsos femorales presentes y simétricos. Genitales femeninos normoconfigurados. Buen tono muscular y reactiva, con reflejos del recién nacido presentes y simétricos. En la exploración de las caderas, Barlow y Ortolani negativos.

El peso al ingreso fue de 3510 g (P50-P75), con una longitud de 54 cm (P75-P90) y perímetro cefálico de 36 cm (P75-P90). La frecuencia respiratoria era de 42 resp/min y la frecuencia cardiaca de 160 lat/min, con una temperatura axilar de 38 °C y TAS/TAD de 100 /68 mmHg

En los exámenes complementarios, se realizó al nacimiento grupo sanguíneo y Rh de la madre: 0 Rh (+); y de la paciente: A Rh (+), con test de Coombs directo negativo. En el ingreso actual, hemograma y bioquímica con parámetros dentro de la normalidad excepto por una ligera hiponatremia que se corrigió en controles posteriores. Coagulación y gasometría venosa sin hallazgos de interés. Se realizó monitorización continua biofísica y bioquímica.

En cuanto a la microbiología, el urocultivo, hemocultivo, coprocultivo y antígenos virales fueron negativos. La serología de enterovirus en sangre periférica fue negativa.

La PCR para virus respiratorios en exudado nasofaríngeo salió negativa, al igual que la PCR para SARS-CoV-2 en dos muestras de exudado nasofaríngeo y el test de Antígeno rápido COVID- 19. Sin embargo, ante el cuadro clínico y contacto estrecho materno se realizan

serologías SARS-CoV-2, donde se observa IgM positivas (8.94) e IgG positivas (2.46), presentando una seroconversión con respecto al nacimiento. Se comenta caso con Microbiología y se confirma la infección por coronavirus.

Ante los picos febriles de hasta 38,5°C en las primeras 48 horas y la irritabilidad, se completa el estudio con un análisis de LCR, que fue normal, con PCR film array y cultivo negativos. Se realiza ecografía transfontanelar donde se observa una ligera hiperecogenicidad intraventricular en ambos ventrículos laterales, que plantea la sospecha de un posible sangrado intraventricular. Sin embargo, la RM cerebral realizada a continuación descarta la sospecha, ya que no se evidencian imágenes de sangrado ni existen otros hallazgos de interés, con una descripción radiológica normal.

En el fondo de ojo, las papilas y la mácula fueron compatibles con la normalidad en ambos ojos y no se visualizó alteración de la vascularización retiniana.

A partir del segundo día de ingreso permanece afebril, con buen estado general, exploración física y constantes dentro de la normalidad. Las deposiciones eran inicialmente blandas, con moco, que progresivamente se normalizaron. Alimentación con lactancia materna bien tolerada con curva ponderal ascendente.

Previamente al alta se realiza hemograma, IgM y PCR (inespecíficas) con resultados dentro de la normalidad. El coprocultivo con virus en heces fue negativo. La exploración física y las constantes vitales eran normales junto con una neuroconducta adecuada. Por otro lado, en el momento del alta hospitalaria, la serología SARS-CoV-2 mostró positividad de IgM (2,49) e IgG (3183).

Se establece el diagnóstico definitivo del caso como una infección por SARS-CoV2 en hijo de madre con infección viral por SARS-CoV-2.

Se da de alta a la recién nacida con 31 días de vida, con peso, longitud y perímetro cefálicos dentro de los percentiles adecuados para su edad. Se continúa con lactancia materna y se dan algunas recomendaciones entre las que se incluye el control por su pediatra del Centro de Salud la próximas 24- 72 horas tras el alta hospitalaria, alimentación con medidas de aislamiento e higiene, vitamina D3 gotas (400 UI/día), baño y paseo diarios y, además, se explican y se entregan las normas de cuidado del recién nacido para madres y padres con infección probable o confirmada por coronavirus según la Sociedad Española de Neonatología.

12. DISCUSIÓN

Ante una embarazada COVID -19 positiva se han de tener en cuenta las múltiples repercusiones que puede tener la infección sobre el feto y el neonato.

En cuanto a las manifestaciones fetales que se presentan en el caso clínico y que además se han descrito con frecuencia en embarazos con SARS-CoV-2, la rotura prematura de membranas y el parto por cesárea son dos ejemplos de sucesos que han ocurrido frecuentemente ante esta infección. Se ha demostrado que la infección por SARS-CoV-2 produce anomalías placentarias con cambios histopatológicos, inflamatorios y alteraciones de la perfusión placentaria y fetal (17). Algunas de estas alteraciones podrían contribuir a estos desenlaces. El parto por cesárea se ha reportado con frecuencia en embarazos COVID-19 positivos, generalmente debido a compromiso materno o fetal (36). En el parto de este caso clínico no existió malestar materno ni

fetal, sin embargo, no se obtuvo información sobre el motivo de la elección de la modalidad por cesárea.

En general, no es frecuente encontrar ARN viral SARS-CoV-2 mediante PCR en muestras nasofaríngeas del recién nacido, de sangre de cordón, placenta, líquido amniótico o heces. La mayor parte de los neonatos nacidos de madres SARS-CoV-2 positivas tienen PCR negativas al nacimiento o a las pocas horas de nacer y son asintomáticos. La transmisión vertical del SARS-CoV2 es un hecho poco habitual, pero sí que se han descrito casos de neonatos positivos en el momento del nacimiento (15). En el caso de este recién nacido, las PCR al nacimiento y a las 48 h fueron negativas, al igual que la serología en sangre de cordón para IgM e IgG, por lo que se descarta la transmisión vertical.

La placenta constituye una barrera materno-fetal útil en la defensa física e inmunológica de la infección fetal. La ausencia de coexpresión de las proteínas ACE-2 y TMPRSS2 necesarias para la invasión celular por el SARS-CoV2, evita la infección transplacentaria. Algunos autores hablan de unos niveles de expresión de estas proteínas inversamente relacionados con la edad gestacional, de manera que se hacen prácticamente indetectables cuando se alcanza el tercer trimestre de gestación. Sin embargo, esta barrera puede verse alterada por las consecuencias de la infección materna y la respuesta de su sistema inmunológico, deteriorando algunas de las funciones de este órgano. En algunos embarazos, esta afectación de la placenta por distintos procesos inflamatorios producidos a raíz de la infección, tiene por un lado consecuencias histopatológicas como el aumento de los depósitos de fibrina perivillosa y subcoriónica placentarias; y, por otro lado, consecuencias obstétricas como la restricción del crecimiento intrauterino, el parto prematuro o la rotura prematura de membranas, entre otros (14,15,17). En el parto que se describe, se produjo una rotura prematura de membranas 24 h antes, sin embargo, el recién nacido fue a término con peso adecuado para la edad gestacional, con buena adaptación cardiopulmonar sin requerir reanimación.

También la viremia puede ser un factor influyente en la infección intrauterina, sin embargo, en el COVID-19 suele ser baja y transitoria, por lo que no se cree que pueda tener grandes repercusiones, excepto en casos graves con altos niveles de carga viral (15). En el caso de esta gestante, presentaba carga viral positiva con PCR positiva persistente durante varias semanas, a pesar de estar prácticamente asintomática.

El embarazo aumenta el riesgo de resultados obstétricos y neonatales adversos ante infecciones virales respiratorias. Además de ser más susceptibles a la infección, las embarazadas y sus fetos también sufren mayor riesgo de morbilidad y mortalidad ante estas infecciones debido a los cambios fisiológicos, anatómicos e inmunitarios. Aunque otros coronavirus anteriores como el SARS-COV y el MERS evidenciaron la alta tasa de efectos adversos en las gestantes (1,4), las consecuencias de morbi-mortalidad del SARS-CoV2 parecen ser similares al resto de la población. En casos graves con compromiso respiratorio de la gestante, la hipoxia materna puede provocar una subperfusión uterina y placentaria, con repercusión vascular sobre el feto (15). Sin embargo, la gestante de este caso clínico presentó como único síntoma una rinitis leve al inicio de la enfermedad, estando asintomática el resto de la infección, que duró varias semanas.

La gran mayoría de los recién nacidos de madres SARS-COV 2 positivas no presentan sintomatología o en caso de que la presenten, es leve. Ante un neonato con sintomatología gastrointestinal y fiebre, como en este caso, se debe incluir en el diagnóstico diferencial la

infección viral por SARS-CoV2. A los 18 días de vida, el recién nacido presentaba fiebre, diarrea, vómitos e irritabilidad. La fiebre, la clínica respiratoria y la intestinal son los descritos con mayor frecuencia (25,32), sin embargo, en este neonato no existía clínica respiratoria. Además, algunos autores hablan de las capacidades neurotropas de los coronavirus, pudiendo ocasionar sintomatología neurológica (42) y justificar, por ejemplo, la irritabilidad del recién nacido.

En el diagnóstico diferencial del neonato habría que plantearse otras posibles causas de fiebre comenzando por infecciones bacterianas como las procedentes del canal del parto, por ejemplo, el estreptococo *Agalactiae*, el enterococo o *E. coli*, entre otros. También patógenos víricos, como el enterovirus o el virus herpes simple, que junto con la irritabilidad que presentaba el neonato, podría hacer sospechar de una meningoencefalitis. En cuanto a la clínica gastrointestinal de este paciente, podría plantearse la posibilidad de una gastroenteritis aguda, un cólico del lactante o una intolerancia alimentaria, por ejemplo.

Para descartar estas posibles etiologías, se practicaron al ingreso de este paciente urocultivos, hemocultivos, coprocultivos, PCR para virus respiratorios, serología de enterovirus en sangre y análisis de LCR, resultando todos ellos negativos.

La mayor parte de los neonatos SARS-Cov-2 positivos son consecuencia de una transmisión horizontal, normalmente a través de contacto respiratorio con sujetos infectados y con un periodo de incubación de aproximadamente 3-7 días. Es decir, la transmisión horizontal se produce igual que en el resto de la población: el virus se dirige a las células epiteliales del sistema respiratorio y se une al ACE2 a través de la proteína S viral. El TMPRSS2 escinde después esta unión y facilita la entrada del SARS-CoV-2 en la célula huésped mediante endocitosis, produciendo la infección (8,10).

En el caso de madre con COVID-19, el momento de la lactancia materna constituye una situación potencial de transmisión a través de gotas respiratorias. Sin embargo, la transmisión del virus a través de la leche materna no se ha demostrado, aunque existen algunos casos de PCR de muestras de leche materna positivas para SARS-CoV-2. También el tejido mamario tiene receptores ACE2, sin embargo, en la mayor parte de las muestras de leche materna analizadas no se ha podido demostrar la presencia del virus (6,22). Puesto que el paciente de este caso clínico recibía lactancia materna y la transmisión se produjo de manera horizontal, el amamantamiento pudo ser una de las situaciones que propició la infección. Ante los incuestionables beneficios de este modo de alimentación, las asociaciones recomiendan continuar con la lactancia materna siguiendo unas medidas de aislamiento de contacto y gotas con mascarilla e higiene de manos (22).

En cuanto a los métodos diagnósticos, la PCR de muestras nasofaríngeas constituye el método de elección. En este neonato fue negativa en el momento del nacimiento, a las 48h, y también a los 18 días de vida cuando presentaba sintomatología clínica. Por otra parte, se pueden realizar serologías para la detección de anticuerpos IgM e IgG para SARS-CoV2 (22,38). En el momento del nacimiento, la serología de sangre del cordón en este paciente fue negativa, sin embargo, a los 18 días, coincidiendo con la clínica, la prueba resultó positiva tanto para IgG como para IgM. En este caso, aunque la PCR resultó negativa, dada la sintomatología sugerente, el antecedente de madre SARS-CoV-2 positiva y la seroconversión con anticuerpos positivos, se confirmó la infección por SARS-CoV2 en el recién nacido, hijo de madre con infección viral por SARS-CoV-2. Aunque generalmente la producción de inmunoglobulinas propias en el

recién nacido es escasa, su sistema inmunológico es capaz de responder a la infección y fabricar inmunoglobulinas específicas. En el caso de este recién nacido, puesto que tanto la PCR como la serología al nacimiento resultaron negativas, se acepta la transmisión horizontal, por la posterior seroconversión con respecto al nacimiento.

Respecto a las pruebas de imagen, se seleccionan en función de la clínica del paciente. Al no presentar clínica respiratoria se consideró adecuado no realizar estudios de imagen de tórax, de acuerdo con los protocolos estándar de infecciones víricas, para evitar irradiación innecesaria. En caso de indicación, las técnicas más utilizadas son la radiografía de tórax, la ecografía transtorácica y la tomografía computarizada (38).

La irritabilidad que presentaba el recién nacido con análisis de LCR normal, obligó a descartar patología neurológica con una ecografía transfontanelar y una resonancia magnética craneal. No se demostraron alteraciones en ninguna de estas pruebas complementarias. Como se ha mencionado anteriormente, algunos autores describen capacidades neurotropas en los coronavirus (42), pudiendo justificar alguna de esta sintomatología. Otra posibilidad es que la irritabilidad fuese producida por el malestar físico del neonato ante la clínica producida por la infección.

Además, se deben realizar los controles analíticos que se consideren necesarios, incluyendo siempre hemograma, Proteína C Reactiva, pruebas de función renal, hepática y biomarcadores cardíacos.

Según las recomendaciones de la Asociación Española de Pediatría (AEP) para manejo perinatal y postnatal ante una infección por SARS-CoV2, puesto que en el primer ingreso al nacimiento el recién nacido era asintomático de madre asintomática con infección confirmada, se recomienda el alojamiento conjunto con aislamiento de contacto y gotas entre madre e hijo y evitar la separación de la madre de su recién ambos; siempre con monitorización y seguimiento clínico.

Por otra parte, en el ingreso posterior a los 18 días de vida, asumiendo la infección confirmada del neonato por SARS-COV-2 y siendo este sintomático, la AEP aconseja ingreso en una habitación individual con medidas de aislamiento por contacto y gotas, preferiblemente en incubadora. Todo ello con monitorización de constantes y vigilancia clínica, continuando con lactancia materna con las debidas precauciones (22).

En cuanto al tratamiento, dado que no existe ningún tratamiento específico para la enfermedad por COVID-19 en neonatos, se lleva a cabo un tratamiento de soporte, con monitorización de constantes y vigilancia clínica. En este recién nacido, dada su leve sintomatología, como tratamiento se administraron antitérmicos, antibioterapia empírica al inicio y medidas de soporte. Además, es preciso tomar medidas generales de protección para evitar nuevos contagios. Actualmente en España se desaconseja el uso de antivirales como el remdesivir en lactantes, que ha demostrado beneficio en la COVID -19 en adultos. El uso de terapia antibiótica se reserva para casos de sobreinfección bacteriana, aunque en muchos casos se inicia empíricamente antes del diagnóstico definitivo. Puede ser útil el uso de antitérmicos, broncodilatadores y oxigenoterapia. También puede considerarse el uso individual de HBPM en función del riesgo del paciente por el potencial riesgo de complicaciones trombóticas, principalmente en casos graves. Los corticoides, los antiinflamatorios y las inmunoglobulinas intravenosas no están recomendados, pero sus indicaciones, eficacia y seguridad están en estudio (22,38).

Se recomienda continuar con la lactancia materna, ya que los beneficios nutritivos e inmunológicos que esta aporta, además de la impronta materna en el desarrollo neurológico del bebé, son determinantes. Siempre se recomienda el amamantamiento con medidas de aislamiento de contacto y gotas. Algunas Sociedades recomiendan la extracción de leche materna con medidas de aislamiento y la posterior alimentación del neonato por separado (6,22,29).

En cuanto a la vacunación contra el SARS-CoV -2, se desconocen los efectos de estas nuevas vacunas en población pediátrica, por lo que no estarían indicadas. Además, por debajo de los 2 meses de edad no procede ninguna vacunación. Una vez alcanzada esta edad, el bebé podrá iniciar la vacunación sistemática habitual según el calendario de vacunación del Sistema Nacional de Salud.

En general, la evolución de los recién nacidos con infección viral por SARS-CoV-2 es favorable y de buen pronóstico. Faltan datos de estudios de seguimiento a largo plazo de estos pacientes. En el caso de pacientes con previo ingreso por la infección, se aconseja un seguimiento clínico, analítico y de imagen (si procede) a nivel ambulatorio. En caso de que alguno de los convivientes sea positivo, incluido el recién nacido, se recomienda continuar en régimen de aislamiento domiciliario bajo seguimiento por un profesional sanitario durante un periodo de dos o tres semanas (22).

En este caso se espera un buen pronóstico del paciente, ya que se describe la enfermedad por COVID-19 de un neonato con sintomatología leve que tuvo una buena evolución durante el ingreso. Se procedió al alta ante la ausencia de sintomatología, la normalidad de los parámetros analíticos y las pruebas de imagen, la buena tolerancia de la alimentación con lactancia materna, con curva ponderal ascendente y PCR negativa. Sin embargo, la serología en el momento del alta fue positiva tanto para IgM (2.49) como para IgG (3183). Los niveles de IgM están en descenso con respecto a los niveles que presentó al ingreso (IgM 8.94). Las expectativas en relación a la IgM son de progresivo descenso. Serán las primeras inmunoglobulinas en negativizarse cuando el paciente supere la infección aguda. La evolución de los niveles de IgG para SARS-CoV-2 es diferente, ya que estas persisten temporalmente elevadas para proteger frente a la reinfección. Sin embargo, se desconoce el periodo de tiempo concreto que estas inmunoglobulinas contra el coronavirus permanecen con niveles elevados y varían en función de cada individuo; habitualmente perduran entre 3 y 6 meses. Por todo ello, se espera una evolución favorable y sin complicaciones. Además, se recomienda continuar con lactancia materna y administrar las vacunas habituales según el calendario vacunal.

Aunque los conocimientos sobre el SARS-CoV-2 han progresado a pasos agigantados durante el último año en población general, aún quedan muchas incógnitas, especialmente en población pediátrica, incluyendo los recién nacidos. Por ello, es necesario seguir investigando al respecto y responder a los muchos interrogantes que quedan por resolver sobre este virus y su abordaje.

13. CONCLUSIONES

- La transmisión vertical en embarazadas SARS-CoV-2 positivas no sucede frecuentemente.
- En recién nacidos, la principal vía de transmisión es la horizontal a través de gotas y aerosoles respiratorios. La presencia de virus en la leche materna es excepcional.
- La infección viral y la consecuente respuesta inmunitaria materna originan alteraciones que repercuten en el feto, como las placentarias. Los neonatos con infección por SARS-CoV-2 suelen estar asintomáticos o presentar clínica leve e inespecífica.
- La PCR de muestra nasofaríngea constituye el método diagnóstico de elección, aunque también se pueden analizar de cordón umbilical, líquido amniótico o placenta.
- Actualmente no existe un tratamiento específico para la infección SARS-Co-2 en el recién nacido.
- Debido a sus innumerables beneficios, se aconseja la lactancia materna con medidas protectoras de aislamiento e higiene.
- Con el objetivo de prevenir nuevas infecciones, se valorará un manejo perinatal hospitalario diferente en función de la sintomatología y de la sospecha o confirmación diagnóstica de la infección por SARS-CoV-2 del recién nacido o de su madre.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Schwartz DA. 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. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(7):799–805.
2. Karimi-Zarchi M, Neamatzadeh H, Dastgheib SA, et al. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. *Fetal Pediatr Pathol*. 2020;39(3):246-250. doi:10.1080/15513815.2020.1747120
3. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(1):15–27.
4. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(7):823–9.
5. Alonso Díaz C, López Maestro M, Moral Pumarega MT, Flores Antón B, Pallás Alonso C. First case of neonatal infection due to COVID-19 in Spain. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020;92(4):237-238. doi:10.1016/j.anpede.2020.03.002
6. Fernández-Carrasco FJ, Vázquez-Lara JM, González-Mey U, Gómez-Salgado J, Parrón-Carreño T, Rodríguez-Díaz L. Infección por coronavirus Covid-19 y lactancia materna: una revisión exploratoria. *Rev Esp Salud Pública*. 2020; 94: 27 de mayo e202005055
7. Gale C, Quigley MA, Placzek A, Knight M, Ladhani S, Draper ES, et al. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. *Lancet Child Adolesc Heal* [Internet]. 2021;5(2):113–21. doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30342-4

8. Tu H, Tu S, Gao S, Shao A, Sheng J. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. *J Infect.* 2020;81(1):1–9.
9. Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *J Med Virol.* 2020;92(6):564–7.
10. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;324(8):782–93.
11. Smith V, Seo D, Warty R, Payne O, Salih M, Chin KL, et al. (2020) Maternal and neonatal outcomes associated with COVID-19 infection: A systematic review. *PLoS ONE* 15(6): e0234187. doi.org/10.1371/journal.pone.0234187
12. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID - 19) implicate special control measures. *J Med Virol.* 2020 Jun;92(6):568-576. doi: 10.1002/jmv.25748.
13. Muralidar S, Ambi SV, Sekaran S, Krishnan UM. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie* [Internet]. 2020;179:85–100. doi.org/10.1016/j.biochi.2020.09.018
14. Mahyuddin, AP, Kanneganti, A, Wong, JLL, et al. Mechanisms and evidence of vertical transmission of infections in pregnancy including SARS-CoV-2s. *Prenatal Diagnosis.* 2020; 40: 1655– 1670. doi.org/10.1002/pd.5765
15. Golden TN, Simmons RA. Maternal and neonatal response to COVID-19. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020 Aug 1;319(2):E315-E319. doi: 10.1152/ajpendo.00287.2020.
16. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am J Perinatol.* April 2020. doi:10.1055/s-0040-1710050
17. Wong YP, Khong TY, Tan GC. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? *Diagnostics (Basel).* 2021 Jan 8;11(1):94. doi: 10.3390/diagnostics11010094.
18. Mimouni F, Lakshminrusimha S, Mendlovic J, Pearlman SA, Raju T, Gallagher PG. Perinatal aspects on the covid-19 pandemic : a practical resource for perinatal – neonatal specialists. *J Perinatol* [Internet]. 2020;820–6. doi.org/10.1038/s41372-020-0665-6
19. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, et al. 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. doi: 10.1136/bmj.m2107.
20. Luz-Romero RM, Joyanes-Abancens B, Criado-Vega E, García-Ron A, Noelia Pérez-Pérez N, Vecino-López R. Cohorte De Mujeres Puérperas SARS-COV-2 Positivas Al Inicio De La Pandemia. Transmisión Al Recién Nacido Y Convivientes. Madrid: AEP; abril 2020 [citado en febrero 2021]. Disponible en: <https://www.aepeventosdigitales.com/files/909/cyp/1311.pdf>
21. Velasco Rodríguez-Belvís M, et al. Infección por SARS-CoV-2 en neonatos menores de 28 días. Serie de casos multicéntrica. *An Pediatr (Barc).* 2020.

22. SEN. Recomendaciones para el manejo del recién nacido en relación con la infección por SARS-CoV-2. Versión 6.2. (27/05/2020). 2020;17. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/recomendaciones_seneo_sars-cov-2_version_6.2_27052020_.pdf
23. Pereira A, Cruz-Melguizo S, Adrien M, Fuentes L, Marin E, Forti A, et al. Breastfeeding mothers with COVID-19 infection: A case series. *Int Breastfeed J*. 2020;15(1):1–8. doi.org/10.1186/s13006-020-00314-8
24. Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang J, et al. A case report of neonatal 2019 coronavirus disease in China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):853–7. doi: 10.1093/cid/ciaa225.
25. Duran P, Berman S, Niermeyer S, Jaenisch T, Forster T, Ponce de Leon RG, et al. COVID-19 and newborn health: Systematic review. *Pan Am J Public Heal*. 2020;44.
26. Solís-García G, Gutiérrez-Vélez A, Pescador Chamorro I. et al., Epidemiología, manejo y riesgo de transmisión de SARS-CoV-2 en una cohorte de hijos de madres afectas de COVID-19. *Anales de Pediatría*. doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.12.004
27. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020;9(1):51–60. doi: 10.21037/tp.2020.02.06
28. Caparros-Gonzalez RA. Consecuencias maternas y neonatales de la infección por coronavirus COVID-19 durante el embarazo: una scoping review. *Rev Esp Salud Pública*. 2020; 94: 17 de abril e202004033.
29. Calil VMLT, Krebs VLJ, De Carvalho WB. Guidance on breastfeeding during the Covid-19 pandemic. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(4):541–6.
30. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020;222(6):521–31. doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021
31. Hand IL, Noble L. Covid-19 and breastfeeding: what's the risk?. *J Perinatol* 40, 1459–1461 (2020). doi.org/10.1038/s41372-020-0738-6.
32. Shalish W, Lakshminrusimha S, Manzoni P, Keszler M, Sant'Anna GM. COVID-19 and Neonatal Respiratory Care: Current Evidence and Practical Approach. *Am J Perinatol*. 2020 Jun;37(8):780–791. doi: 10.1055/s-0040-1710522.
33. Calvo C, Tagarro A, Otheo E, Epalza C, Sanz Santaufemia FJ, Llorente Romano M, et al. Epidemiological update on SARS-CoV-2 infection in Spain. Comments on the management of infection in pediatrics. *An Pediatr*. 2020;92(4):239–40.
34. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(6):469–77.
35. Castro P, Matos AP, Werner H, Lopes FP, Tonni G, Araujo Júnior E. Covid19 e gravidez: Uma visão geral TT - Covid19 and Pregnancy: An Overview. *Brazilian J Gynecol Obstet*. 2020;420–6. doi.org/10.1055/s-0040-1713408

36. Marín Gabriel MA, Reyne Vergeli M, Caserío Carbonero S, Sole L, Carrizosa Molina T, Rivero Calle I, et al. Maternal, Perinatal and Neonatal Outcomes with COVID-19: A Multicenter Study of 242 Pregnancies and Their 248 Infant Newborns during Their First Month of Life. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(12):E393–7.
37. Bhuiyan MU, Stiboy E, Hassan MZ, Chan M, Islam MS, Haider N, et al. Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2021;39(4):667–77. doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.11.078
38. Rey CC, Hortelano MG-L, Ramos JT, Baquero F, Navarro M, Rodrigo C, et al. Documento de Manejo Clínico del Paciente Pediátrico con infección por SARS-CoV-2. Asoc Española Pediatría [Internet]. 2020;1–17. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/>
39. Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):559–64. doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30176-6
40. Liu W, Wang J, Li W, Zhou Z, Liu S, Rong Z. Clinical characteristics of 19 neonates born to mothers with COVID-19. *Front Med*. 2020 Apr;14(2):193-198. doi: 10.1007/s11684-020-0772-y.
41. Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan , China: a retrospective , single-centre , descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):559–64. doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30176-6
42. Chacón-Aguilar R, Osorio-Cámara JM, Sanjurjo-Jimenez I, González-González C, López-Carnero J, Pérez-Moneo B. COVID-19: síndrome febril y clínica neurológica en neonato [COVID-19: Fever syndrome and neurological symptoms in a neonate]. *An Pediatr (Barc)*. 2020;92(6):373-374. doi:10.1016/j.anpedi.2020.04.012
43. González-Brabin A, Iglesias-Bouzas MA, Nieto Moro M, Martínez de Azagra-Garde A, García- Salido A. Apnea neonatal como manifestación inicial de infección por SARS-CoV-2. *Anales de Pediatría* [internet]. 2020 [Consultado 20 diciembre 2020].1-2. doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.05.008
44. Calvo C, López-Hortelano MG, Vicente JCC, Martínez JLV; Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría para el brote de infección por Coronavirus, colaboradores con el Ministerio de Sanidad. Recommendations on the clinical management of the COVID-19 infection by the «new coronavirus» SARS-CoV2. Spanish Paediatric Association working group. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020;92(4):241.e1-241.e11. doi:10.1016/j.anpede.2020.02.002
45. AEPED: Asociación Española de Pediatría, SEN: Sociedad Española de Neonatología [internet]. Madrid: AEPED;2008 [consultado 10 febrero 2021]. Disponible en: <https://www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatologia-en-revision/>
46. Fernández Colomer B, Sánchez-Luna M, de Alba Romero C, Alarcón A, Baña Souto A, Camba Longueira F, et al. Neonatal Infection Due to SARS-CoV-2: An Epidemiological Study in Spain. *Front Pediatr*. 2020;8(October):1–9.
47. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control

measures. J Med Virol. 2020;92(6):568–76.

48. Calvo C, García López-Hortelano M, de Carlos Vicente JC, Vázquez Martínez JL, Ramos JT, Baquero-Artigao F, et al. Recommendations on the clinical management of the COVID-19 infection by the «new coronavirus» SARS-CoV2. Spanish Paediatric Association working group. An Pediatr. 2020;92(4):241.e1-241.e11.
49. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Documento de posicionamiento de la SEIMC sobre el diagnóstico microbiológico de COVID-19. [internet]. Madrid: SEIMC. 2020;1–3. Disponible en: https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020-Posicionamiento_SEIMC_diagnostico_microbiologico_COVID19.pdf
50. Hernández-Pérez JM, Martín-González E, Pino-Yanes M. Strengths and weaknesses of the diagnostic tests for SARS-CoV-2 infection. Med Clínica (English Ed [Internet]. 2020;155(10):464–5. doi.org/10.1016/j.medcle.2020.05.025
51. Hospital Universitario Donostia. Diagnóstico de laboratorio del coronavirus [internet]. Donostia: Unidad de Epidemiología Clínica y Biblioteca Hospital Universitario Donostia; 2020 [citado 22 febrero 2021];7:25540. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/COVID-19/hudonostia_diagnostico_de_laboratorio_del_coronavirus.pdf
52. Pediatría Integral [Internet]. Madrid: SEPEAP; [cited 2021 Feb 10]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/>
53. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Documento técnico manejo de la mujer embarazada y el recién nacido con COVID-19. Madrid: Cent Coord Alertas y Emergencias Sanit Dir Gen Salud Pública, Calid e Innovación; 17 junio 2020 [citado 19 febrero 2021];1–32. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Documento_manejo_embarazo_recien_nacido.pdf
54. Ramírez Balza O. Vacuna COVID: Posicionamiento de Asociaciones Médicas y Entidades Oficiales sobre embarazo y lactancia. Gr Patolog Infec de la AEPed; enero 2021;1–12.Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/gpi_vacuna_covid_embarazo_y_lactancia_.pdf
55. IHAN. Comunicado sobre la vacunación frente a COVID-19 y lactancia materna. Marzo 2021 [citado 22 abril 2021];20201.Disponible en: <https://www.ihan.es/comunicado-ihan-vacunacion-frente-a-covid-19-y-lactancia-materna/>
56. AEBLH: Asociación Bancos de Leche Humana. Vacunas frente al COVID compatibles durante el amamantamiento y la donación de leche [internet]. Madrid: AEBLH; Publicado 11 enero 2021 [consultado 17 abril 2021]. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: https://www.aeblh.org/images/noticias/2021/20210111_donacion_leche_vacunaci%C3%B3n_covid19_comunicado.pdf