

IMPACTO DE LA PANDEMIA POR COVID-19 EN LA MEDICINA NEONATAL, PERINATAL Y PEDIÁTRICA

Fecha de recepción: 12/11/2020

Fecha de aceptación: 30/11/2020

Dr. Enrique O. Gebara

Contacto: eogebara@yahoo.com

- Jefe de Servicio de Neonatología - Clínica Bazterrica. CABA

Dra. Mariel A. Fernández

- Coordinadora General de Pediatría y Neonatología - Clínica Bazterrica. CABA

Palabras clave

- COVID-19
- Recién nacido
- Niños
- Embarazo
- Feto

Key words

- COVID-19
- Newborn
- Children
- Pregnancy
- Fetus

RESUMEN

La pandemia producida por coronavirus 2019 (COVID-19) ha representado un impacto para los sistemas de salud del mundo ya que afecta a adultos, niños, lactantes y recién nacidos. Esta infección viral se presenta mayormente en 4 estadios: 1) cuadro leve similar gripal; 2) síndrome respiratorio moderado; 3) severa neumonía intersticial que puede acompañarse de síntomas gastrointestinales como diarrea; 4) enfermedad crítica donde el niño progresa rápidamente a un síndrome de dificultad respiratorio agudo (SDRA) o fallo respiratorio pudiendo presentar shock, encefalopatía, injuria miocárdica o fallo cardíaco, alteraciones de la coagulación y fallo renal agudo. El fallo multiorgánico pone en riesgo la vida.

El Síndrome Inflamatorio multisistémico pediátrico (SIMP) temporalmente asociado al COVID-19 es una enfermedad nueva, extremadamente severa y rara que emerge como un fenotipo muy especial.

La enfermedad por COVID-19 cursa en la mayoría de los niños en forma leve, generalmente sin complicaciones con cuadros menos agresivos. Niños, lactantes y recién nacidos con enfermedades preexistentes son grupos de alto riesgo de sufrir enfermedad grave y deben tener un control estricto. La prevalencia de enfermedad COVID-19 es significativamente menor en niños que en adultos, pero la enfermedad pediátrica es probablemente sub diagnosticada como resultado del alto número de casos asintomáticos o leves. Es poco probable que niños asintomáticos sean alguna vez diagnosticados o tratados. La internación en cuidados intensivos pediátricos es

ABSTRACT

The Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has represented a major impact to healthcare systems worldwide as it affects adults, children and newborn infants. This viral infection runs in four major stages:

1) a mild cold-like illness; 2) a moderate respiratory syndrome; 3) a severe acute interstitial pneumonia that may be accompanied by gastrointestinal symptoms such as diarrhea; 4) a critical disease where children can quickly progress to acute respiratory distress syndrome (ARDS) or respiratory failure and may have shock, encephalopathy, myocardial injury or heart failure, coagulation dysfunction and acute kidney injury. Organ dysfunction can be life threatening.

Pediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 is a rare but severe newly emerging phenotype.

COVID-19 disease seems to be milder with more benign evolution in children with low susceptibility and minor aggressivity in most cases. Young infants, children and newborn with pre-existing disease could be a high risk group for more significant illness and need careful monitoring. The prevalence of COVID-19 is significantly lower in children than adults but pediatric disease is likely underdiagnosed as a result of the high numbers of asymptomatic or milder cases. Many children who are asymptomatic are unlikely to be treated. Intensive care admissions and mortality are rare. The elderly and people with underlying disease are susceptible to infection and prone to serious outcomes associated with

infrecuente y la mortalidad rara. Los adultos mayores y aquellos con enfermedad preexistente son susceptibles de infección por COVID-19 y propensos a resultados adversos asociados a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y a tormenta de citoquinas.

El objetivo de este breve resumen es resaltar las diferencias que presenta la enfermedad por COVID-19 entre adultos, niños y recién nacidos evaluando el riesgo fetomaterno. Hay escasa información respecto de la mujer embarazada en los primeros meses de gestación, sin embargo, estudios preliminares de epidemias por SARS, MERS y otras infecciones respiratorias sugieren que la embarazada con infección COVID-19 podría ocasionalmente tener una evolución clínica severa. La información continua del estado de la gestante, así como la evaluación y registro de los resultados materno-fetales-neonatales, deben ser incluidos en todos los reportes en cada centro de atención de estos pacientes.

acute respiratory distress syndrome and cytokine storm.

The aim of this brief review is to highlight the differences existing between COVID-19 cases in adult, children, newborn infants and assess maternal-fetal risk. Limited data are available on pregnant women during the first months of gestation however early reports and lessons from SARS, MERS and other respiratory infections suggest that pregnant women with COVID -19 infection could occasionally have a severe clinical course. Information on pregnant status as well as maternal and fetal outcomes are mandatory and need to be included in all case-series of COVID-19 infections.

La enfermedad por coronavirus COVID-19 es una infección del tracto respiratorio causado por un nuevo virus del grupo coronavirus. (1) (3) Se la llamó inicialmente novel coronavirus 2019 (2019 n Cov) y luego cambió a Síndrome Agudo Respiratorio Severo 2 (SARS Cov 2). (4) Este virus comenzó en Wuhan provincia de Hubai (China) como un brote en diciembre 2019 en pacientes con neumonía multifocal severa inexplicable, declarándose epidemia el 31 de diciembre 2019. (2) (3) En enero 2020 ya se había logrado secuenciar el genoma del virus identificando las partes más antigénicas, teniendo 79% de la identidad del material genético similar al SAR-COV-1 y el 50% al MERS. (5) En los primeros meses del 2020 se extendió rápidamente por el mundo declarándose pandemia por la OMS el 11 de marzo 2020. (7)

Hasta la fecha 1° de noviembre 2020 se sabe de un total de infectados de 46.501.423 personas, se reportan en el mundo 11.732.146 personas con infección COVID-19 activa, 1.202.031 fallecidos (mortalidad 2.58 %) y recuperados 33.567.246 (72.19 %).

La mayoría de las personas contagiadas desarrolla enfermedad leve o moderada sin complicaciones. El 14% desarrolla una enfermedad severa requiriendo hospitalización y oxigenoterapia. El 5% requieren terapia intensiva y asistencia respiratoria mecánica (8). La edad avanzada y las enfermedades asociadas aumentan la morbimortalidad. Se estima que 1 de cada 5 individuos en el mundo pueden estar en riesgo severo de infección por COVID-19 debido a enfermedades preexistentes, pero este riesgo varía considerablemente con la edad de las personas. (9)

Los coronavirus se conocen desde 1960 pero en los últimos 20 años hubo 2 epidemias previas por coronavirus: la primera, el SARS-COV en 2002-2003 comenzando en China y comprometiendo a 29 países con aproximadamente 8093 casos y 774 muertos (mortalidad del 10%) (10) (41) y la segunda, el MERS-COV en 2012 que comenzó en Arabia Saudita con el 80% de los casos comprometiendo a 27 países con 2492 casos y 858 muertos (mortalidad del 35%) apareciendo casos esporádicos en 2015 en Corea del Sur. (11)(41) Comparándolo con la mortalidad global del SAR-COV 2 del 3 -5%, ésta es claramente inferior expresando una menor virulencia a pesar de una mayor contagiosidad.

La transmisión del virus SAR Cov 2 en adultos y niños se origina por diseminación por gotas al hablar, toser o estornudar llegando hasta un máximo de 6 pies (1.83 m), por lo que la distancia social protectora entre personas es de 2 metros (12). La transmisión por aerosoles en espacios estrechos puede ser posible, permaneciendo durante horas y en algunas superficies durante días. (13) (14) El contagio por contacto de distintas superficies contaminadas por el virus exige evitar tocarlas y lavarse las manos con jabón o alcohol gel que destruye el virus rompiendo la membrana bicapa lipídica que lo envuelve. (10) La infección por el contacto con ropa contaminada es frecuente en trabajadores de la salud, por el manejo de personas infectadas al sacarse el equipo de protección personal (EPP). El virus se elimina por materia fecal por lo que la transmisión fecal-oral es factible. (15)

El virus ingresa por la vía respiratoria a los alvéolos pulmonares y células endoteliales a través de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE2). Estos receptores ACE2 están presentes en miocardio, esófago, duodeno, intestino, páncreas y sistema nervioso, además del pulmón. (16)

El sistema renina angiotensina (SRA) tiene la función de mantener la homeostasis de la presión arterial y el balance de líquidos y electrolitos. La ACE2 actúa en el sistema renina-angiotensina convirtiendo la angiotensina 2 en angiotensina 1-7. La angiotensina 2 produce vasoconstricción, inflamación, fibrosis y proliferación.

La angiotensina 1 es vasodilatadora, antiapoptosis, antifibrosis y antiproliferativa.

Cuando el virus SAR COV 2 invade el neumonocito a través del receptor ACE2, produce una caída en la regulación y expresión de la ACE 2 disminuyendo su metabolismo.

La inhibición de la enzima ACE2 (iACE2) y los bloqueadores del receptor ACE2 (bACE2) inhiben la expresión de ACE1 aumentando y exagerando la expresión de los receptores ACE2. Inicialmente se estimó que este aumento en la expresión de los ACE2 podría traer más carga viral e infección por SARS-COV-2.

La activación del sistema renina-angiotensina (SRA) causa disfunción endotelial de órganos y la baja regulación de la expresión de ACE2 está involucrada en la patogénesis del SARS-COV2. La administración de iACE2 (enalapril) y bACE2 (losartán, valsartán) pueden aliviar la injuria pulmonar por SARS-COV-2 y disminuir el daño cardíaco y renal resultante de la activación del SRA (17). La disrupción del balance entre ACE2 y ACE1 lleva a desregulación de la tensión arterial. Los receptores ACE2 están expresados en miocitos, linfocitos y células del endotelio coronario. La pérdida de regulación de ACE2 puede progresar el fallo cardíaco. (17) (18) (19)

Elevadas concentraciones de ACE 2 aumentan la permeabilidad vascular pulmonar y la inflamación empeorando la injuria pulmonar. (17) Los niños tienen menos receptores ACE 2 en las vías respiratorias y tienen menos capacidad y efectividad para toser y diseminar partículas, factores que se han atribuido en la menor contagiosidad entre niños. Esto ha llevado a creer que la expresión elevada de ACE2 podría explicar los peores resultados en adultos infectados con SAR-COV2, pero otros han reportado efectos protectivos del ACE2 durante la infección pulmonar. (18) Se requieren más estudios para dirimir la fisiopatología de esta enfermedad.

Los niños tienen una activa y fuerte respuesta inmune innata a la agresión viral relacionada con la inmunidad asociada a vacunas a virus vivos atenuados y a las frecuentes infecciones virales que ocurren en la edad pediátrica, (22)(23) permitiendo un precoz control de la infección en el sitio de ingreso además de crear una acción protectora cruzada con otros virus respiratorios en la mucosa de la vía aérea que podrían limitar el crecimiento del SAR-COV 2 por interacción y competición directa virus con virus. (20) Esto puede relacionarse con la menor o mayor carga viral y severidad de la infección por COVID-19. (21) Virus respiratorios como el rinovirus, virus sincicial respiratorio (VSR) y el virus influenza frecuentes

en niños, podrían proveer protección contra la agresividad del COVID 19 (22). Los niños presentan, en general, menores factores de riesgo y comorbilidades: no tienen el hábito de fumar, son menos obesos que los adultos y poseen un tracto respiratorio más sano, menos expuesto con menor compromiso respiratorio. Sin embargo, los niños con enfermedades preexistentes están en alto riesgo de infección severa por COVID-19 en forma similar a los adultos. (23)

Se ha postulado que los países que usan vacuna contra el Bacilo Calmette Guerin (BCG) podrían tener menor morbilidad y mortalidad relacionada a la infección por COVID-19 (24). La diferente mortalidad entre países permitiría la hipótesis de que el aumento o implemento de vacunación con BCG podría ser protectora durante esta pandemia particularmente en países sin políticas sanitarias definidas de vacunación. Estos efectos protectores hipotéticos inespecíficos de la vacuna BCG se deberían aclarar cuando concluyan 2 estudios en fase 3 en trabajadores de la salud. (25), (26) Se conocen cada vez más casos de niños asintomáticos, aparentemente sanos, que son portadores con alta carga viral pudiendo tener un papel fundamental en los contagios a personas susceptibles y de mayor riesgo. (27) Otros consideran que los niños no son caso índice y no deben ser considerados un reservorio de transmisión, sino que ellos contraen el virus en el domicilio y en la comunidad. (28)

El periodo de incubación es entre 3 a 7 días pudiendo llegar a 2 semanas. (29) El virus produce una respuesta inflamatoria exagerada con una invasión o "tormenta de citoquinas" que lejos de mejorar al paciente, lo empeora. El daño endotelial por la inflamación puede causar trombosis coronaria, pulmonar o accidente cerebrovascular.

La injuria pulmonar viral inicial asociada a la reacción inflamatoria exagerada y a trombosis pulmonar microvascular hace de estas neumonías multifocales procesos extremadamente graves. (30) La evolución fatal puede cursar con vasodilatación, edema pulmonar, fallo ventilatorio hipoxémico, shock y fallo multiorgánico.

En un estudio sobre 2143 niños con diagnóstico de COVID 19, más del 90% eran asintomáticos o con enfermedad leve a moderada, 5.2% presentaron enfermedad severa con disnea, cianosis central, saturación de oxígeno menor de 92% y el 0.6% enfermedad crítica con síndrome de dificultad respiratoria y fallo ventilatorio, shock, coagulopatía, fallo cardíaco, renal o disfunción multiorgánica. La prevalencia de la enfermedad crítica o severa fue del 10,6% en niños menores de 1 año. Esta prevalencia va disminuyendo a medida que va creciendo la edad pediátrica. (31)

En otro informe preliminar sobre 149.760 pacientes COVID 19 positivos confirmados en USA, 2572 (1.7%) eran menores de 18 años, la mediana de 0-17 años fue de 11 años. De los más pequeños, 398 (15%) eran menores de 1 año y 291 (11%) de entre 1 a 4 años. Solo el 9% tenían antecedentes de viaje reciente y en el 91% la exposición fue domiciliaria y en la comunidad. Se compararon los síntomas de los casos pediátricos con los adultos de 18 a 64 años: en los debidamente registrados se encontró en niños fiebre 56%, tos 54% y acortamiento de la respiración 13%. Los mismos síntomas correspondían en adultos al 71%, 80% y 43% respectivamente. Requirieron internación entre 5.7% al 20% incluyendo 0.58% al 2% admitidos a terapia intensiva pediátrica. De los casos en que se pudo obtener información, las enfermedades preexistentes más frecuentes en niños fueron enfermedad pulmonar crónica incluyendo asma, enfermedad cardiovascular e inmunosuprimidos. (32)

En niños gravemente enfermos, se ha descrito un síndrome hiperinflamatorio o Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (SIMP) que se presenta con fiebre elevada, rash variable, conjuntivitis, edema periférico con compromiso multiorgánico incluyendo cuadros abdominales, deterioro cardíaco, lesión coronaria con "enfermedad tipo Kawasaki", edema pericárdico, efusión pleural, ascitis y shock caliente vasopléjico. Estas características de respuesta inflamatoria multisistémica fueron referidas en un primer informe en 8 niños de entre 4 y 14 años del Reino Unido. (33) Otro informe en Italia refiere 10 niños con sospecha de infección por COVID que tenían síntomas símil Kawasaki, pero con curso clínico más severo y poco respondedores a inmunoglobulina endovenosa con requerimiento de corticosteroides. (34) La mayoría de los pacientes de ambos estudios tenían anticuerpos positivos para el SARS-COV-2 pero PCR específica negativa, sugiriendo una respuesta inflamatoria multisistémica pediátrica asociada al COVID 19, probablemente como síndrome inflamatorio post-infeccioso como complejo-inmune o mediado por anticuerpos y podría ocurrir después de la infección primaria asintomática.

Otro estudio reciente de 8 hospitales británicos informó 58 niños hospitalizados que tenían criterio de SIMP asociado temporalmente a SARS-COV-2 en los cuales todos presentaron fiebre, inflamación y disfunción de 2 o más órganos. Los síntomas como dolor abdominal, diarrea o rash estaban presentes en más del 50% de los niños. El 26% tuvo PCR positiva para COVID 19 y el 87% presentó IgG positiva para COVID- 19. El 78% del total de los pacientes del estudio tuvo evidencia de infección por COVID-19 actual o pasada. (35)

Niños de todas las edades pueden infectarse incluyendo lactantes pequeños. La Academia Americana de Pediatría registró en el mes de abril 2.2% de casos COVID-19 positivos en niños. En cambio, en octubre se registró un ascenso al 11% de casos COVID-19 en niños menores de 18 años en algunos estados y la mortalidad osciló entre 0% y 0.2% del total de casos COVID 19 positivos pediátricos.

Los recién nacidos (RN) publicados con infección por COVID 19 son generalmente asintomáticos. Las manifestaciones clínicas descritas incluyen inestabilidad térmica, dificultad respiratoria, pobre alimentación, letargo, vómitos o diarrea (36). El diagnóstico definitivo de infección por SAR COV 2 se hace por la detección del ácido nucleico viral por la Reacción de la Cadena de la Polimerasa (PT-PCR) en hisopado nasofaríngeo, aspirado endotraqueal, lavado broncoalveolar, sangre y materia fecal.

El CDC en USA registró hasta el mes de octubre 2020, PCR positiva en cerca del 2% de los recién nacidos hijos de madres COVID positivas entre las 24 y 96 horas de vida.

Se considera recién nacido (RN) sospechoso de infección por SAR COV 2 a:

1. RN de madre con historia de infección por SAR COV 2 entre los 14 días antes del parto y 28 días después del parto. (36)
2. RN expuesto directamente a personas infectadas por SAR COV 2 (madre, familiares, médicos, asistentes, etc.).
3. RN de madre con sospecha de infección por COVID 19 al momento del parto (fiebre 37.5 o mayor agregado a otro síntoma como tos, dolor de garganta, dificultad para respirar, pérdida del sentido del olfato o del gusto). (37)

¿HAY TRANSMISIÓN VERTICAL DEL COVID 19 DURANTE EL EMBARAZO?

Inicialmente Chen et al (38) informaron 9 embarazadas COVID 19 positivas a las que se le practicaron cesáreas en el tercer trimestre, de las cuales 8 presentaron neumonía. La PCR de fauces, rectal, líquido amniótico, cordón umbilical y sangre de los recién nacidos fue negativa. Otros estudios (39) (40) (42) (45) (46) (48) también encontraron los exámenes de PCR negativa en hijos de madres COVID 19 positivas. Son aislados y prácticamente anecdóticos los casos de RN con PCR positiva, la mayoría de los cuales no obtuvieron la muestra inmediatamente después de nacimiento por lo que la positividad de la PCR no prueba transmisión vertical. Dong et al reportan 1 caso de aumento de IgM en las primeras horas de

vida sospechando infección intrauterina, pero se discutió seriamente la metodología y no se asoció a ningún otro elemento clínico o de laboratorio. (41) (42) Por tanto, la transmisión de la infección al feto en el tercer trimestre del embarazo o más precozmente, probablemente no ocurra o podría ocurrir en casos muy raros actualmente en estudio.

¿ES EL EMBARAZO UN FACTOR DE RIESGO DE SAR COV 2?

No hay evidencia contundente que demuestre que el embarazo aumenta la susceptibilidad al COVID-19. (43) Algunas publicaciones refieren la mayor susceptibilidad de la mujer embarazada a infecciones respiratorias relacionada con los cambios fisiológicos, aumento de la altura del diafragma en el tercer trimestre, aumento del consumo de oxígeno del 20%, disminución de la capacidad residual funcional y de la mecánica respiratoria, así como la alteración de la inmunidad celular que ocurre durante el embarazo. (43) (44) (45) Esto se agrava cuando hay comorbilidades como diabetes, hipertensión arterial, coagulopatía, compromiso cardiovascular y obesidad.

El SAR COV 1 en la epidemia 2002-2003 se asoció a enfermedad materna y muerte, aborto espontáneo, hipoxia fetal y después de las 24 semanas de gestación a retardo del crecimiento intrauterino, muerte intrauterina y alta incidencia de prematuridad. (44) (45) (46) También la infección por COVID-19 en el embarazo fue asociada a mayor proporción de parto prematuro, preeclampsia, operación cesárea, muerte perinatal y mayores ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. (46) Estos estudios refieren a embarazadas infectadas COVID positivas con neumonía pero no se consignan a todas las enfermas infectadas sin síntomas o los casos muy leves, así como tampoco se pueden inferir todos estos problemas del embarazo al nuevo virus, dado que ninguno de los reportes tiene grupo control de mujeres embarazadas no infectadas en el mismo periodo. (46)

Las infecciones virales fetales durante el embarazo son complicaciones serias que se pueden transmitir por agentes del grupo TORCH (toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpes) incluyendo los virus Zika y Ébola. (47) En el SAR COV y MERS COV no se ha demostrado infección viral directa al feto, a pesar de tratarse de infecciones adquiridas por la embarazada desde los primeros meses de embarazo con elevada mortalidad materna y fetal. (43) (44) (45) (46) La mortalidad por COVID 19 en la embarazada es extremadamente rara, mientras que para el SAR COV y MERS es entre el 25% y 30% respectivamente. (46) (48)

Algunas revisiones sistemáticas concluyen que la evolución de las mujeres embarazadas con infección por COVID 19 no fue diferente a la evolución de mujeres no embarazadas de la misma edad, con buenos resultados fetales y neonatales. (48)

La experiencia que dejaron estas dos epidemias anteriores por los coronavirus SAR COV y MERS COV mostró que la severidad de la enfermedad respiratoria de la gestante es más intolerante a la hipoxemia y afecta la disponibilidad de oxígeno del feto. Estas mujeres embarazadas con SAR COV fueron tratadas con ribavirina, droga que produce anemia severa y disminución del transporte de oxígeno al feto, además de demostrarse, en animales, efectos teratogénicos. (49)

La pandemia por COVID 19 ha causado estrés y ansiedad en mujeres embarazadas en distintas partes del mundo. El estrés en el embarazo ha sido asociado a efectos colaterales como preeclampsia, depresión, aumento de náuseas y vómitos, parto pretérmino, bajo peso y baja puntuación de Apgar al nacer. (50) (51) Por lo tanto, en momentos de miedo, pánico, incertidumbre y confusión durante la pandemia por coronavirus, el motivo de la afectación materno-fetal es multifactorial.

¿HAY DAÑO PARA EL RECIÉN NACIDO HIJO DE MADRE CON COVID 19?

No hay evidencia que sugiera que el desarrollo de neumonía en el embarazo en el tercer trimestre lleve a severos resultados en neonatos o a infección fetal causada por transmisión vertical. (52) Hay casos aislados de COVID 19 en recién nacidos asintomáticos. Las placentas estudiadas por COVID 19 en el tercer trimestre no mostraron alteraciones morfológicas. No tenemos datos de infección por COVID 19 en el 1º y 2º trimestre del embarazo (46) (54). Los efectos en la salud del recién nacido COVID positivo no se conocen, por ello se propone su seguimiento en el neurodesarrollo de estos niños al menos hasta los 2 años. (37)

Si una embarazada tiene el diagnóstico de infección por COVID 19, deberá reportarlo a la institución previo al parto a los efectos de anticipar al equipo perinatal y disparar el "triage" de los diferentes sectores, aun estando todo organizado (53). Se tomarán todas las medidas de precaución por la transmisión aérea y de contacto, con equipo de protección personal (EPP) que incluye gorro, barbijo N95 y barbijo quirúrgico, antiparras, máscara facial, camisolín hidrorrepelente, doble par de guantes y doble par de botas. Se acepta el menor número de personas en la sala de partos. El neonatólogo deberá ingresar solo en el momento oportuno, evitando el exceso de gente y el burn-out del EPP. Minimizar la generación de aerosoles (intubación, aspiración, presión positiva, cánulas de alto flujo etc.). (37)

(53) Podrá ingresar el padre o acompañante (persona para soporte emocional que la madre designe) siempre que no sea caso sospechoso o confirmado, contacto estrecho o se encuentre en aislamiento social preventivo, ni pertenezca a grupo de riesgo por edad o patología preexistente.

Se recomienda la ligadura tardía de cordón umbilical (>2minutos) y el contacto piel a piel entre madre-hijo/a. La incubadora utilizada en sala de partos será la que transporte y utilice el niño si requiere Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. (37) (53) (54)

LACTANCIA MATERNA Y COVID 19

No se encontró RNA viral en muestras de leche de madres COVID 19 positivas . (53) (54) Hay casos aislados reportados de posible pasaje viral a la leche materna , (55) (56) sin embargo, la leche materna no parecería tener una incidencia significativa en la transmisión de SARS-COV-2.

El mayor riesgo en la relación madre-hijo/a de madre COVID positiva está en la transmisión por gotas al hablar y en las manos contaminadas, por eso con extremo cuidado la madre impondrá el uso de barbijo, el lavado de manos con agua y jabón antes y después de amamantar, la higiene de los pechos y tener la cuna a no menos de 2 metros de distancia del lecho materno. (54) Se hablará con los padres sobre la incertidumbre actual, los pro y contras hasta el momento conocidos y de la decisión conjunta sobre la mejor opción para el/la bebe/a recién nacido. Habrá que aclarar las posibles consecuencias negativas para la salud, además de las emocionales, éticas, morales y familiares en aquellos que decidan el aislamiento y separación de la madre y su bebé durante 14 días y los perjuicios que esto puede ocasionar en la continuidad de una lactancia materna prolongada y exitosa.

Los beneficios de la leche materna en recién nacidos sanos probablemente superen cualquier riesgo teórico aun en recién nacidos infectados. La leche materna le confiere inmunidad activa y pasiva al lactante debido al contenido de inmunoglobulinas, lactoferrina, lisozimas, citoquinas, lactoperoxidasa, leucocitos, linfocitos y oligosacáridos que actúan sinérgicamente con los anticuerpos. Los leucocitos tienen capacidad fagocitaria y de segregar factores antimicrobianos, antiinflamatorios, antioxidante y prebiótico. Esto es en parte debido a una migración selectiva de leucocitos de la circulación materna a la leche aportando leucocitos con experiencia antigénica al igual que los linfocitos del calostro, transfiriendo de la madre al niño una inmunidad innata permitiendo la respuesta rápida y específica a la agresión de bacterias y virus. (57) (58) Se reportaron muy bajos

porcentajes de infección por citomegalovirus (CMV) y virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) en lactantes que se alimentaban con leche humana exclusiva, a pesar de estar expuestos a leche humana infectada con virus, en contraste a lactantes con alimentación mixta. (59) (60)

La información a los padres deberá tener un lenguaje claro y de acuerdo con el nivel de comprensión, mostrando mutua intención de tratamiento, confianza y esperanza. Será transparente, veraz, sincera, empática, cálida y humanística. El intercambio de información entre los padres y el equipo perinatal debe ser permanente y sensible en el aspecto cultural, espiritual y religioso de las familias, conociendo los valores propios de cada una de ellas.

La evidencia se va acumulando rápidamente por lo que debe ser actualizada permanentemente. El tratamiento de soporte y el potencial uso de agentes antivirales, antiinflamatorios e inmunomoduladores escapan a los objetivos de esta publicación. Se espera mayor información de los efectos del COVID-19 en los primeros meses de gestación y estudios multicéntricos con amplio número de casos con grupo control que admitan meta análisis y permitan a los equipos multidisciplinarios perinatal y pediátrico tener nuevas guías de atención que puedan ser avaladas por las sociedades científicas correspondientes.

REFERENCIAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10223):497-506.
2. Li Q, Guan X, Wu P et al: Early transmission dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020, Mar 26;382(13):1199-1207.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.*2020;382(8):727-733.24.
4. Naming the coronavirus disease (COVID19) and the virus that cause it. [internet]; [cited 2020 Apr 12]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(COVID-2019\)-and-the-virus-that-cause-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(COVID-2019)-and-the-virus-that-cause-it). [Google Scholar].

5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor bindings. *Lancet* 2020;395:565-574.
6. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID -19) Situation report-82 [internet];[cited 2020 Apr 12]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situations-reports/20200411-sitrep-82-COVID-19.pdf?sfvrsn=74a5d15_2. [Google Scholar].
7. WHO Director- General's opening remarks at the media briefing on COVID-19;[internet], 11March 2020 [cited 2020 Apr12. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19>. ----11-March-2020.
8. Team NCPERE. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)- China. *China CDC Weekly*.20;2(8):113-122. [Google Scholar].
9. Clark A, Jit M, Warren-Gash C,GuthrieH, Wang HHX, Mercer SW, Sanderson C,et al. Center for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID -19 working group. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID -19 due to underlying health conditions in 2020 : a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020 Jun 15;[PMCFree article].
10. Hui DSC, Zumla A, Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. *Infect. Dis. Clin. North Am*. 2019 Dec;33(4):869-889.
11. Azhar EI, Hui DSC, Memish ZA, Drosten C, Zumla A. The Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Infect. Dis. Clin. North Am*. 2019 Dec;33(4):891-905.
12. Centers for Diseases Control and Prevention. Interim Infection Prevention and Control. Recommendations for Patients with Suspected or Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID 19) in Healthcare Settings 2020.
13. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris D et al. Aerosol and Surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1 *NEJM* 2020; PMID: 32182409.
14. Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, Li X, Li L, Li C, Cui Y,Fu RB, Dong YZ, et al. Aerosol and surface distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China 2020. *Emerging Infect. Dis* 2020; Jul 26(7):1583-1591.

15. Zang W, Du R-H, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients : implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):386-389.
16. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020 Apr 28;9(1):45.
17. Guo J, Huang Z, Lin L, Lv J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease.: a viewpoint on the potential influence of angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e16219.
18. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005;436(7047):112-1163.
19. Kuba K, Imai Y, Rao S et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme (ACE2) in SARS coronavirus influenced lung injury. *Nat Med.* 2005;11:875-879.
20. Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L, et al. Virus-virus interactions impact population dynamics of influenzas and the common cold. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116(52):27142-27150.
21. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020; [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2).
22. Kikkert M. Innate immune evasion by human respiratory RNA viruses. *J Innate Immun* 2020;12:4-20.
23. Dhochak N, Sinhal T, Kabra SK, et al. Pathophysiology of COVID -19: Why Children Fare Better than Adults? *Indian J Pediatr* 2020; May 14: 1-10.
24. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglio e K, et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID 19: An epidemiological study. *medRxiv.* 2020;10.1101/2020.03.24.20042937.
25. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327206). BCG vaccination to protect healthcare workers against COVID-19 (BRACE) [Updated 2020] [Accessed May 1, 2020] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327206>.

26. ClinicalTrials.gov. Reducing health care workers absenteeism in COVID-19 pandemic through BCG vaccine (BCG-CORONA) [Updated 2020]. [Accessed May 1, 2020]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04328441>.
27. Kam K, Yung CF, Cui L, et al. A well infant with coronavirus disease 2019 (COVID 19) with high viral load. *Clin Infect Dis*. 2020 <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa201/5766416>.
28. Ludvigsson JF. Children are unlikely to be the main drivers of the COVID-19 pandemic: a systematic review. *Acta Paediatr* 2020b. <https://doi.org/10.1111/apa.15371>.
29. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 COVID 19. From Publicity Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann. Intern. Med* 2020 May 05;172(9):577-582.
30. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G et al. Microvascular COVID 19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis *Crit Care Resusc*. 2020 Apr 15; [Pub Med] .
31. Dong Y, Mo XL, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020;16:16 [Google Scholar].
32. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 10;69(14):422-429 CDC COVID 19 Response Team, CDC Bialek S, Gierke R, Hughes M, et al . Coronavirus Disease 2019 in Children- United States February 12- April 2 2020.
33. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez Martinez C, Wilkinson N, Teocharis P. Hiperinflamatory shock in children during COVID 19 pandemic. *Lancet* 2020; 23-29 may; 395(10237):1607-1608.
34. Verdoni L, Massa A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-COV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\).31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20).31103-X).
35. Whittaker E, Bamford A, Kennh J et al. Clinical characteristics of 58 children with a Pediatric Inflammatory multisystem Syndrome temporally associated with SARS-COV-2. *JAMA*.2020;324(3):259-269.

36. Wang L, Shi Y, Xiao T, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of 2019 COVID. *Ann Transl Med* 2020;8(3):Feb.
37. Ministerio de Salud de la Nación COVID 19. Estrategias para la atención en la UCIN del recién nacido hijo de madre con sospecha o confirmación de enfermedad. 1 de Junio 2020. argentina.gov.ar/salud.
38. Chen H, Guo J, Wang C; et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID 19 infection in nine pregnant women: a retrospective review and medical records. https://doi.org/10.1016/ELSEVIER_CM_POLICY.
39. Zhang L, Jiang Y, Wei M, Cheng BH, Zhou XC, Li J, et al. Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID 19 in Hubei Province. *ZhonghuanFu Chan Ke Za Zhi*. 2020;55:E009.
40. Fan C, Lei D, Fang C, Li C, Wang M, Liu Y, et al. Perinatal transmission of COVID 19 associated SARS-COV 2: Should we worry? *Clin Infect Dis*. 2020, in press <https://doi.org/10.1093/ciaa226>.
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 Mar 17 doi:10.5858/arpa.2020-0901-SA.
41. Dong L, Tian J, He S, et al. Possible vertical transmission of SARS-COV 2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.46211>. 2020 in press.
42. Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-COV 2 infection be acquired in utero? More definitive evidence is needed. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4868>. 2020 in press.
43. Rasmussen SA, Smulian JC, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID 19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol* 2020 May, 222(5):415-426.
44. Dashraath P, Wong JJJ, Lim MXK, Lim LM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Jun; 222(6):521-531.
45. Schwartz DA and Graham A. Potential Maternal and Infant Outcomes from Coronavirus 2019 (SARS-COV-2) Infecting Pregnant Women;: Lessons

- from SARS, MERS and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses* 2020 Feb;12(2):184 Published online 2020 Feb 10.
46. Di Mascio D, Kalil A, Saccone G, Rizzo G, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2020;May;2(2):100107 DOI:10.1016/j.ajogmf.2020.100107.
 47. Schwartz DA. The origins and emergence of Zika virus, the newest TORCH infection: What's old is new again. *Arch Pathol Lab Med* 2017;171(1):18-25.
 48. Yang Z, Wang M, Zhu Z et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, DOI 10.1080/14767058.2020.1759541.
 49. Wong SF, Chow KM, Leung TN. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:292-297.
 50. Qiao Y, Wang J, Li J, et al. Effects of depressive and anxiety symptoms during pregnancy on pregnant obstetric and neonatal outcomes: A follow up study. *Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012;32(3):237-240.
 51. Littleton HL, Breitkopf CR, Berenson AB. Correlates of anxiety symptoms during pregnancy and association with perinatal outcomes: a meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007;196(5):424-432.
 52. Abdollahpour S , khadivzadeh T. Improving the quality of care in pregnancy and childbirth with coronavirus (COVID-19):a systematic review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* , DOI:10. 1080/14767058.2020.1759540.
 53. Mimouni F, Lakshminrusimha S, Pearlman SA, Raju T et al. Perinatal aspects on the COVID-19 pandemic: a practical resource for perinatal-neonatal specialists. *J Perinatol* 2020;40:820-826.
 54. AAP Updates guidance on newborns whose mothers have suspected or confirmed COVID-19 <https://aapublications.org/news/2020/05/21/COVID-19newborn052120>.
 55. Zhu Ch, Liu W, et al. Breastfeeding risk from detectable severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 in breastmilk. *J Infect* 2020 Published online 2020 June 4 ; Doi: 10.1018/J.Jinf.2020.06.001.

56. Costa S, Posteraro B, Marchetti B, et al. Excretion of SARS-COV-2 in human breast milk. *Clin Microbiol Infect.* 2020, June 2 Doi 10.1018/j.cmi.2020.05.027.
57. Hassiotou F, Geddes D. Immune Cell-Mediated Protection of the Mammary Gland and the Infant during Breastfeeding. *Adv Nutr.* 2015;6(3):267-275.
58. Morozov V, Hansman G, et al. Human milk oligosaccharides as promising antivirals. *Mol Nutr Food Res.* 2018 Mar;62(6)e1700679.
59. Kourtis AP, Ibegbu CC, Theiler R, et al. Breast milk CD4+ T cells express high levels of C chemokine receptor 5 and CXC chemokine receptor 4 and are preserved in HIV-infected mothers receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2007;195:965-972.
60. Kurath S, Halwachs-Baumann G, Muller W, Resch B. Transmission of cytomegalovirus via breast milk to the prematurely born infant: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(8):1172-1178.