

REVISIÓN SISTEMÁTICA

1. Facultad de Medicina Humana, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú
 - a. Doctor en Salud Pública
 - b. <https://orcid.org/0000-0001-6022-6894>
 - c. Alumna de Medicina
 - d. <https://orcid.org/0000-0002-2030-9086>
 - e. <https://orcid.org/0000-0001-5585-5602>
 - f. <https://orcid.org/0000-0002-6431-8793>
 - g. <https://orcid.org/0000-0001-6022-6894>
 - h. <https://orcid.org/0000-0002-2030-9086>
 - i. <https://orcid.org/0000-0001-5585-5602>
 - j. <https://orcid.org/0000-0002-6431-8793>

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Los autores declaran no haber recibido apoyo financiero, material o servicios comerciales.

Recibido: 30 agosto 2020

Aceptado: 11 setiembre 2020

Correspondencia:

Abel Salvador Arroyo-Sánchez

Jr. Grau 372, Trujillo- Perú

+51 947842030

abelsarroyo@gmail.com

Citar como: Arroyo-Sánchez AS, Marruffo Chirinos MF, Mendiburu Egúsqiza T, Paredes Rodríguez B. Gestantes con enfermedad por coronavirus 2019 y transmisión vertical intrauterina: una revisión sistemática. Rev Peru Ginecol Obstet. 2020;66(3). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2277>

Gestantes con enfermedad por coronavirus 2019 y transmisión vertical intrauterina: una revisión sistemática

Pregnant women with coronavirus disease 2019 and intrauterine vertical transmission: a systematic review

Abel Salvador Arroyo-Sánchez^{1,a,b}, María Fernanda Marruffo Chirinos^{1,c,d}, Tania Mendiburu Egúsqiza^{1,c,e}, Brenda Paredes Rodríguez^{1,c,f}, Abel Salvador Arroyo-Sánchez^{1,c,g}, María Fernanda Marruffo Chirinos^{1,c,h}, Tania Mendiburu Egúsqiza^{1,c,i}, Brenda Paredes Rodríguez^{1,c,j}

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2277>

RESUMEN

Introducción. La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad de las vías respiratorias potencialmente severa, producida por el coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). La transmisión intrauterina de la madre al feto es un motivo de debate. **Objetivo.** Identificar la evidencia disponible de transmisión vertical intrauterina en la gestante con COVID-19. **Metodología.** Revisión sistemática utilizando los términos: "Vertical transmission" AND "COVID-19" OR "SARS-CoV-2". Las bases de datos consultadas fueron MEDLINE/PubMed, Science Direct, Clinical Key, LILACS, SciELO, Google Scholar, medRxiv y SciELO Preprints. **Resultados.** Se identificaron 30 estudios que cumplieron los criterios de selección e incluían 476 gestantes. La infección se encontró en 9 neonatos (1,9%), el hisopado faríngeo en ellos se hizo dentro de las 48 horas del nacimiento. En 4 de ellos no se buscó la presencia del virus en otros tejidos y fluidos maternos, mientras que en los 5 casos restantes se identificó el ARN en la placenta de tres de ellos, en dos se encontró en el líquido amniótico y en uno en el canal vaginal. Los estudios fueron muy heterogéneos; así podemos mencionar la variedad de la población reportada, el número de muestras y momento de la toma en los neonatos, la falta de muestreo en los tejidos y fluidos maternos. **Conclusiones.** La transmisión vertical intrauterina del SARS-CoV-2 no ha sido demostrada de forma contundente debido a que la mayoría de las gestantes con la enfermedad ha tenido neonatos con la prueba molecular negativa (98,1%). Sin embargo, la heterogeneidad de los estudios tampoco permite descartar esta posibilidad. **Palabras clave.** Infecciones por coronavirus, Transmisión vertical de enfermedad infecciosa, COVID-19, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Introduction: Coronavirus disease 2019, also called COVID-19, is a potentially severe respiratory disease originated by the type 2 coronavirus that causes severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2). Intrauterine transmission from mother to fetus is a matter of debate. **Objective:** To identify the available evidence of vertical intrauterine transmission in pregnant women with COVID-19. **Methodology:** A systematic review was performed using the terms: "Vertical transmission" AND "COVID-19" OR "SARS-CoV-2" NOT "Review *". The databases consulted were MEDLINE/PubMed, Science Direct, Clinical Key, LILACS, SciELO, Google Scholar, medRxiv and SciELO Preprints. **Results:** Thirty primary studies met the selection criteria and included 476 pregnant women. Infection was found in 9 neonates (1.9%) in whom pharyngeal swabs were done within 48 hours of birth. In four of them the presence of the virus was not looked for in other maternal tissues and fluids; in the remaining 5 cases, the virus RNA was identified in the placenta of three of them, in two it was found in the amniotic fluid and in one in vaginal secretion. Studies were very heterogeneous, with great variety of the reported population, the number of samples and time of collection in neonates, the lack of sampling in maternal tissues and fluids. **Conclusions:** Vertical intrauterine transmission of SARS-CoV-2 has not been conclusively demonstrated in pregnant women with COVID-19 as the majority of patients with the disease had newborns with negative molecular test (98,1%). The heterogeneity of the studies does not allow to rule out this possibility either. **Key words:** Coronavirus infections, Vertical infectious disease transmission, COVID-19, SARS-CoV-2.



INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 o COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) es una enfermedad de las vías respiratorias potencialmente grave. Esta enfermedad es producida por el coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave o SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)⁽¹⁾.

La COVID-19 fue descrita por primera vez a finales de diciembre del 2019 en la provincia de Wuhan, en la República Popular China. A partir de ese momento, la infección por el SARS-CoV-2 se fue propagando rápidamente a otros países de Asia, Europa y el continente americano. El 5 de marzo de 2020 se detectó el primer caso en Perú. El 11 de marzo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró oficialmente a la COVID-19 como una pandemia⁽²⁾. Hasta el 30 de agosto del presente año, más de 200 países habían comunicado un total de 25 057 670 casos confirmados y 842 915 muertes; estas cifras seguirán aumentando y se actualizan en tiempo real en la web del *Coronavirus Resource Center* de la Universidad Johns Hopkins, disponible en <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

Según la OMS, este virus se transmite por el contacto directo con gotas respiratorias que expulsan las personas infectadas al toser, hablar o exhalar. Así mismo, se puede transmitir por contacto indirecto cuando las microgotas exhaladas por el enfermo se adhieren a diferentes objetos y superficies, las cuales son transmitidas cuando una persona sana toca estas superficies y luego se toca la mucosa de los ojos, nariz o boca⁽²⁾.

El cuadro clínico predominante es el respiratorio, que puede ser desde leve en el 85% de los casos por compromiso de las vías respiratorias altas (semejante a un resfriado común) hasta grave y fatal, en el 5%, cuando afecta las vías respiratorias bajas (neumonía complicada con síndrome de dificultad respiratoria aguda -SDRA- y falla orgánica única o múltiple). Otros órganos o tejidos que también pueden ser afectados por el SRAS-CoV-2 forman parte del sistema cardiovascular, neurológico, gastrointestinal y dermatológico. La letalidad puede llegar a ser hasta del 5%, dependiendo del grupo poblacional estudiado. Entre los factores asociados a mayor letalidad se ha incluido la mayor edad -sobre todo de 60 a más años-, la presencia de comorbilidades,

como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar crónica, la obesidad y estados de inmunosupresión⁽¹⁾.

El diagnóstico de la COVID-19 se confirma en una persona asintomática o sintomática con un resultado positivo en alguna de las pruebas moleculares o genómicas que detectan SARS CoV-2, como la reacción de cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa o RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*)⁽³⁾.

A la fecha, no existe un tratamiento farmacológico específico para prevenir o curar la COVID-19. Por ello, el manejo de los pacientes infectados es solo sintomático o con medidas de soporte, de acuerdo con la gravedad de la enfermedad⁽³⁾.

Conforme fue aumentando el número de personas infectadas a nivel mundial, aparecieron casos confirmados de mujeres embarazadas con el COVID-19. Algunos estudios han comunicado que las embarazadas infectadas no suelen evolucionar a casos muy graves, caracterizándose su cuadro clínico por la presencia de fiebre, seguido de síntomas respiratorios -como es la tos seca, disnea-, fatiga y/o mialgias y, en una menor proporción, síntomas gastrointestinales como la diarrea. En la actualidad no se sabe con certeza si la afección pulmonar o el patrón de neumonía de las embarazadas infectadas difiere con respecto al patrón de la población en general⁽⁴⁾.

Está bien documentado, y en base a la evidencia, que la transmisión del COVID-19 de humano a humano es a través de la vía respiratoria, aunque la presencia del SARS-CoV-2 también se ha encontrado en otros fluidos y secreciones, como la sangre, las heces, el líquido cefalorraquídeo, la saliva, las lágrimas, el semen y las secreciones conjuntivales. Esto ha generado que algunos autores hayan planteado la posibilidad de la transmisión fecal-oral^(1,5).

Existen algunas comunicaciones de alteración del resultado perinatal en gestantes con COVID-19 en función al trimestre en el que se produjo la infección, como casos de abortos espontáneos y partos pretérmino, pero en ninguno se demostró la transmisión de la infección de madre a hijo⁽⁵⁾.

Respecto a la transmisión vertical intrauterina del COVID-19, sigue existiendo controversia.



Abarzúa⁽⁶⁾ mencionó que se siguen informando casos de esta potencial ruta de transmisión, como sucedió en China, donde un neonato obtenido por cesárea de una madre que tenía neumonía por COVID-19 confirmada, resultó positivo para el SARS-CoV-2 en el estudio de hisopado faríngeo. Lamentablemente, no se contó con muestras en líquido amniótico, sangre de cordón, estudio de placenta o por leche materna, con lo cual se podría haber aclarado la hipótesis acerca del momento de la transmisión, si ocurrió antes del parto o posparto.

A la fecha, sigue habiendo duda sobre la posibilidad de la transmisión vertical intrauterina de la madre con COVID-19 al producto de la gestación, motivo por el cual es necesario revisar y analizar la información disponible sobre la misma. Por ello, se realizó una revisión sistemática para determinar si existe evidencia científica de transmisión vertical intrauterina en la gestante con COVID-19.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistemática, del 26 de junio al 30 de julio de 2020, de estudios primarios utilizando términos MeSH (Medical Subject Headings) en bases de datos libres y dos repositorios de prepublicaciones (*preprints*), esto último con la finalidad de disminuir el sesgo de selección. Se incluyeron los reportes de casos, serie de casos, casos y controles, y estudios de cohorte de gestantes y neonatos con diagnóstico confirmado de COVID-19 por la prueba molecular: Los estudios fueron publicados en idioma inglés, español o portugués, entre el 31 de diciembre de 2019 y el 15 de julio de 2020. Se excluyeron los trabajos primarios duplicados, seleccionando el más actualizado y de mejor calidad científica, los casos de COVID-19 confirmados por pruebas no moleculares, y los casos de transmisión vertical no intrauterina.

Para maximizar la sensibilidad, se llevó a cabo una estrategia de búsqueda a través de bases de datos de publicaciones internacionales: MEDLINE/PubMed, Science Direct, Clinical Key, LILACS, SciELO y Google Scholar; y repositorio de prepublicaciones (*preprints*) médicas: medRxiv y SciELO Preprints. Se realizó la búsqueda en el título y resumen de la base de datos seleccionada con los siguientes términos MeSH: "Vertical transmission" AND "COVID-19" OR "SARS-CoV-2" NOT

"Review*" OR "Meta-Analysis". Se siguió la guía PRISMA y se registró en la base de datos PROSPERO (código registro: CRD42020193798).

Los artículos fueron identificados, tamizados, revisados, seleccionados y analizados por los investigadores. En caso de existir algún desacuerdo sobre cualquier artículo o el contenido de este, se decidió la aceptación por mayoría simple, con el apoyo y orientación del investigador de más experiencia. Los datos recolectados fueron: la fuente bibliográfica, el tipo de estudio, la edad de la gestante, las semanas de gestación (trimestre del embarazo), los síntomas de la gestante, el tratamiento farmacológico de la mujer embarazada, el tipo de parto, el sexo del recién nacido, la edad en la que se realizó el diagnóstico de COVID-19 en el recién nacido, los síntomas del recién nacido y la presencia o ausencia de SARS-CoV-2 en tejidos o fluidos relacionados a una transmisión vertical intrauterina (por ejemplo, líquido y/o membrana amnióticos, cordón umbilical y placenta). Si el artículo fue un reporte de caso, los datos se extrajeron de forma individual. Si el artículo fue una serie de casos, casos y controles o cohorte, se calculó la media para las variables cuantitativas y la proporción del total para las variables cualitativas, además de los rangos de acuerdo con la disponibilidad de los datos.

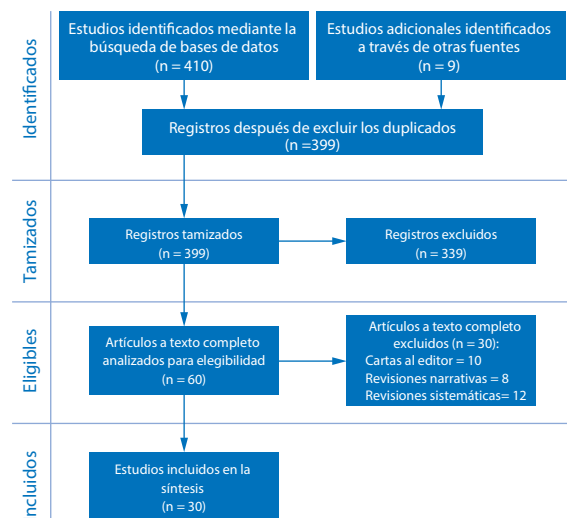
El resultado primario fue la presencia o ausencia de COVID-19 neonatal confirmada por método molecular, debida a transmisión vertical intrauterina de gestante con COVID-19 confirmada por método molecular.

RESULTADOS

Se identificaron un total de 419 estudios distribuidos en 410 (97,9 %) estudios de bases de datos médicas de revisiones por pares y 9 (2,1%) estudios de bases de datos de estudios pre publicados. Se descartaron 20 artículos duplicados durante el proceso, quedando 399 estudios para el tamizaje. Después de leer el resumen de los artículos tamizados, se excluyeron 339 estudios, siendo elegibles para revisión a texto completo 60 artículos. De estos, 30 fueron excluidos por los siguientes motivos: 10 artículos fueron cartas al editor, 8 artículos fueron revisiones narrativas y 12 artículos fueron revisiones sistemáticas. Finalmente, 30 artículos⁽⁷⁻³⁶⁾ fueron incluidos en el análisis, síntesis y presentación (figura 1).



FIGURA 1. DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS PARA EVALUAR LA TRANSMISIBILIDAD VERTICAL INTRAUTERINA DE GESTANTES CON LA ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 2019 DE ACUERDO CON LA GUÍA PRISMA.



(n = número de estudios)

Los 30 artículos incluidos reportaron 476 casos de gestantes con diagnóstico confirmado de COVID-19 con sus respectivos neonatos (477 por existir un embarazo gemelar). Trece estudios fueron reporte de caso (13 pacientes), 7 estudios observacionales (190 pacientes), 7 series de casos (144 pacientes) y 3 estudios de cohortes (129 pacientes), como se puede apreciar en la tabla 1.

El rango de edad materna fluctuó entre los 15 y 45 años. La mayoría de los casos se presentaron durante el tercer trimestre del embarazo. Los síntomas maternos de la infección predominantes fueron: fiebre en 143 de los casos (30% de los casos), tos en 127 casos (26,7%), disnea en 29 (6,1%), fatiga en 25 (5,3%), mialgias en 13 (2,7%) y trastornos digestivos en 11 casos (2,3%), entre otros síntomas; por otro lado, las gestantes asintomáticas fueron 32 (6,7% de los casos).

Entre los fármacos indicados a las gestantes se encontraron los antivirales, los antibióticos, los corticoesteroides y la hidroxiclороquina. El término del embarazo en la mayoría de las pacientes fue por cesárea y se informó solo 78 partos vaginales (16,4%).

En 46% de los estudios revisados no se señaló el sexo de los recién nacidos; en el 54% restante, hubo 68 varones y 53 mujeres. La edad neonatal en la que se realizó la prueba molecular para el diagnóstico de COVID-19 fluctuó entre el momento de nacer hasta el décimo cuarto día de nacido.

En 8 de los 30 estudios incluidos^(8,10,19,21,23,29,35,36) se informó un total de 9 recién nacidos confirmados positivos. En 19 estudios del total, ninguno de los neonatos mostró síntomas sospechosos de COVID-19 y en los 11 restantes, se describe síntomas variados, como taquipnea, fiebre, vómitos, distensión abdominal, disfunción hepática y síntomas/signos neurológicos.

En 19 estudios no se investigó la presencia del SARS-CoV-2 molecular en tejidos y fluidos, relacionados a una transmisión vertical intrauterina; en los 11 estudios restantes^(10,13,16,23,29-35) se encontró el virus en 7 de 19 placentas estudiadas y solo en 3 de esas 7 placentas hubo coexistencia de COVID-19 neonatal. Se identificó el virus en 2 de 8 muestras de líquido amniótico, y en los casos de placenta positiva coexistió con COVID-19 neonatal. El SARS-CoV-2 se identificó en 2 de 9 muestras de sangre del cordón umbilical y en esos casos hubo coexistencia de COVID-19 neonatal. También se estudió la mucosa vaginal y la sangre o el plasma maternos.

DISCUSIÓN

A pesar del tiempo transcurrido y el número creciente de casos de la enfermedad en gestantes y de los casos reportados de probable transmisión vertical intrauterina de la enfermedad, este mecanismo de transmisibilidad aún sigue en duda⁽¹⁻⁵⁾.

El objetivo del presente estudio fue determinar si existe evidencia científica de transmisión vertical intrauterina en la gestante con COVID-19.

A pesar de que la mayoría de los casos revisados de gestantes con COVID-19 han terminado su gestación con neonatos sin COVID-19 confirmado (98,1%, es decir, 468 de 477 casos), es importante tener en cuenta algunos aspectos que pueden condicionar este resultado.

La prueba molecular (RT-RCP) confirma la presencia del SRAS-CoV-2 y, por lo tanto, el COVID-19, incluso en los pacientes asintomáticos⁽¹⁻⁴⁾. Lamentablemente, su exactitud no es del 100%, tiene una alta especificidad y moderada sensibilidad; a pesar de ello, es considerado el estándar de oro por el momento⁽³⁷⁻³⁹⁾. Por otro lado, la sensibilidad de esta prueba depende del método y lugar anatómico para la toma de la muestra, así como el tiempo de evolución de



Tabla 1. RESUMEN Y CARACTERÍSTICAS DE ESTUDIOS PRIMARIOS ANALIZADOS PARA EVALUAR LA TRANSMISIBILIDAD VERTICAL INTRAUTERINA DE GESTANTES CON LA ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 2019.

Autor y referencia bibliográfica	Tipo de estudio (número de pacientes)	Edad de la gestante	Edad gestacional	Síntomas de la gestante	Tratamiento farmacológico de la gestante	Tipo de parto	Sexo del recién nacido	Edad neonatal de la prueba molecular	Síntomas del recién nacido	Presencia de SARS-Cov-2 en líquidos y/o tejidos maternos
Fan et al ⁽⁷⁾	Serie de casos (2)	32 años	37 semanas	Congestión nasal, fiebre, odinofagia, rash cutáneo	Azitromicina, oseltamivir, metilprednisolona, cefazidima	Cesárea	No reporta	Negativo (36 horas)	Fiebre, distensión abdominal	No se realizó
Wang et al ⁽⁸⁾	Reporte de caso	34 años	40 semanas	Fiebre	Ganciclovir, abipenem, moxifloxacina, metilprednisolona	Cesárea	Masculino	Positivo (36 horas)	Asintomático	No se realizó
Li et al ⁽⁹⁾	Reporte de caso	30 años	35 semanas	Tos, disnea	Lopinavir, ritonavir, metilprednisolona	Cesárea	Masculino	Negativo (24 horas)	Asintomático	No se realizó
Zamaniyan et al ⁽¹⁰⁾	Reporte de caso	22 años	32 semanas	Disnea, mialgias, anorexia, fiebre, vómitos, tos	Azitromicina, ceftriaxona, lopinavir, ritonavir, oseltamivir, hidroxiquina	Cesárea	Femenino	Inicialmente negativo, luego positivo (24 horas)	Disnea	Líquido amniótico: positivo, sangre del cordón: negativa y secreción vaginal: negativa
Lu et al ⁽¹¹⁾	Reporte de caso	22 años	38 semanas	Asintomática	Lopinavir, fosfato de cloroquina	Cesárea	Femenino	Negativo (2 horas)	Asintomático	No se realizó
Dong et al ⁽¹²⁾	Serie de casos (2)	29 años	34 semanas	Fiebre, congestión nasal, disnea	Oseltamivir, metilprednisolona	Cesárea	No reporta	Negativo (2 horas)	Asintomático	No se realizó
Penfield et al ⁽¹³⁾	Cohorte (34)	30 años	38 semanas	Asintomáticas	No se menciona	Cesárea	No reporta	Negativos (24 horas)	Asintomáticos	Placenta: positiva en 3 de 11 casos estudiados
Masmejan et al ⁽¹⁴⁾	Reporte de caso	31 años	38 semanas	Tos, disnea	Metilprednisolona	Cesárea	Femenino	Negativo (1 hora)	Asintomático	No se realizó
Patané et al ⁽¹⁵⁾	Reporte de caso	28 años	36 semanas	Tos, fiebre	No se menciona	Cesárea	Masculino	Negativo (36 horas)	Asintomático	No se realizó
Ferraiolo et al ⁽¹⁶⁾	Reporte de caso	30 años	38-37 semanas	Asintomática	No recibió	Cesárea	No reporta	Negativo (1 al nacimiento - 2 a las 24 horas)	Asintomática	Placenta: positiva
Romagano et al ⁽¹⁷⁾	Serie de casos (8)	30,5 ± 9,0 años	31 semanas	Fiebre (1), tos (6) y disnea (7)	Corticosteroides prenatales, hidroxiquina, azitromicina, metilprednisolona, ceftriaxona	Cesárea	Femenino (4), Masculino (4)	Negativo (24 horas)	Dificultad respiratoria	No se realizó
Sentilhes et al ⁽¹⁸⁾	Observacional, retrospectivo (54)	19-42 años	37,4 ± 4,7 semanas	Fiebre (14), tos (36), dificultad respiratoria (22), trastornos digestivos (9), anosmia (20)	Antivirales lopinavir y ritonavir, antibióticos, corticosteroides, hidroxiquina	Cesárea (9) Vaginal (12)	No reporta	Negativo (En RN a término: al nacer o día 1 y día 3, en RN pretérmino: día 7 y día 14)	No reporta	No se realizó
Pierce et al ⁽¹⁹⁾	Cohorte (64)	33 años	30 ± 6 semanas	Disnea	Hidroxiquina, remdesivir, esteroides, antibiótico	Cesárea (24) Vaginal (8)	No reporta	32 negativos (24 horas), 1 positivo (48 horas)	Asintomáticos	No se realizó
Cao et al ⁽²⁰⁾	Observacional retrospectivo (10)	29-35 años	33-40 semanas	Fiebre (7), tos (1), opresión en el pecho (1), fatiga (1)	No reporta	Cesárea (8) Vaginal (2)	No reporta	Negativo (24 horas)	Asintomáticos	No se realizó



Autor y referencia bibliográfica	Tipo de estudio (número de pacientes)	Edad de la gestante	Edad gestacional	Síntomas de la gestante	Tratamiento farmacológico de la gestante	Tipo de parto	Sexo del recién nacido	Edad neonatal de la prueba molecular	Síntomas del recién nacido	Presencia de SARS-Cov-2 en líquidos y/o tejidos maternos
Xiong et al ⁽²¹⁾	Reporte de caso	34 años	40 semanas	Fiebre	No reporta	Cesárea	No reporta	Positivo (36 horas)	Asintomático	No se realizó
Liu et al ⁽²²⁾	Observacional retrospectivo (5)	31,9± 4 años	38 semanas	Asintomáticos Síntomáticos: fiebre (4), tos (4)	No reporta	Cesárea (48) Vaginal (3)	Femenino (27), Masculino (24)	46 negativo y 5 falsos positivos (al nacimiento, en los días 1 y 5 después de nacimiento)	Distensión abdominal, vómitos	No se realizó
Chen et al ⁽²³⁾	Observacional retrospectivo (9)	26-40 años	36-39 semanas	Fiebre (7), tos (4), mialgia (3), dolor de garganta (2), malestar general (2)	Antibióticos, antivirales	Cesárea	No reporta	Cinco negativos (36 horas), Uno positivo (36 horas)	No reporta	Líquido amniótico, sangre de cordón umbilical, leche materna: negativos en 6 casos estudiados
Qiancheng et al ⁽²⁴⁾	Observacional retrospectivo (28)	30 años (18-4)	38 semanas	Fiebre (5), malestar (1), tos (7), disnea (2), dolor abdominal (5).	Antivirales (21) ivabirina (20) y umifenivir (1), antibióticos (24) cefalosporina (20) y quinolona (4), corticosteroides (4), gammaglobulina (3)	Cesárea (23) Vaginal (5)	No reporta	Negativo (24-48 horas de nacido)	No reporta	No se realizó
Yan et al ⁽²⁵⁾	Serie de casos (116)	30,8 años (24-4) años	38 semanas (36-39)	Fiebre (59), tos (33), fatiga (15), mialgia (6), disnea (3), diarrea (1), sin síntoma (27)	Terapia antibiótica (109), terapia antiviral (63), corticoides (37)	Cesárea (85) Vaginal (14)	No reporta	Negativo. No reporta la edad	No reporta	No se realizó
Peng et al ⁽²⁶⁾	Reporte de caso	25 años	35 semanas	Fiebre, fatiga, falta de aliento	Lopinavir oral, antibióticos intravenosos, dexametasona	Cesárea	Masculino	Negativo a las 2 horas de nacido y al día 14.	Taquipnea, quejido, respiración periódica	No se realizó
Yang et al ⁽²⁷⁾	Observacional prospectivo (7)	No reporta	No reporta	Fiebre (5), tos (1), dolor abdominal (1)	No reporta	Cesárea	Masculino (4) Femenino (3)	Negativo (2-5 días de nacido)	Sin síntomas (4), vómitos (1), quejido (2)	No se realizó
Yin et al ⁽²⁸⁾	Cohorte retrospectivo (31)	31 años (20-40)	1er trimestre (4), 2do trim (5), 3er trim (22)	Fiebre (7), tos (15), fatiga (6), disnea (8), expectoración (5), diarrea y vómitos (2), mialgia, anorexia y náuseas (3)	No reporta	Cesárea (13) Vaginal (4)	No reporta	Negativo. No reporta la edad	No reporta	No se realizó
Fenizia et al ⁽²⁹⁾	Observacional prospectivo (31)	30 años (15-45)	No reporta	No reporta	Antibiótico (10), antiviral (8), hidroxiquina (13)	Vaginal (25) Cesárea (6)	Masculino (18) Femenino (13)	2 RN positivos al momento del parto	No reporta	Placenta positiva en 2; plasma materno positivo en 2; cordón umbilical y secreción vaginal positivos en 1. Se estudiaron 30 casos
Hsu et al ⁽³⁰⁾	Reporte de caso	29 años	40 semanas	Mialgias	No reporta	Vaginal	Masculino	Negativa (24 horas de nacido)	No reporta	Placenta: positiva
Khan et al ⁽³¹⁾	serie de casos (3)	29 años	37 semanas	Fiebre (2), tos (3), dolor de pecho (1)	No reporta	Vaginal	No reporta	Negativos (dentro de las 12 horas posteriores al parto)	No reporta	Sangre del cordón umbilical: negativos



Autor y referencia bibliográfica	Tipo de estudio (número de pacientes)	Edad de la gestante	Edad gestacional	Síntomas de la gestante	Tratamiento farmacológico de la gestante	Tipo de parto	Sexo del recién nacido	Edad neonatal de la prueba molecular	Síntomas del recién nacido	Presencia de SARS-Cov-2 en líquidos y/o tejidos maternos
Zhu et al ⁽³²⁾	Observacional retrospectivo (9)	30 años	37 semanas	Fiebre, tos, diarrea (9)	Oliseltamivir (4)	Cesárea (8) Vaginal (2)	Masculino (8) Femenino (2)	Negativo (1-9 días de nacido)	Dificultad respiratoria (6), fiebre (2), función hepática anormal (2)	Tejido de placenta, sangre del cordón umbilical, líquido amniótico, hisopos vaginales y leche maternas: negativos
Chen et al ⁽³³⁾	Serie de casos (4)	29 años	37 semanas	Fiebre (3), tos (2), mialgia o fatiga (2), dolor de cabeza (2)	No reporta	Cesárea (3) Vaginal (1)	Masculino (3) Femenino (1)	Negativo (72 horas de nacidos)	Sin síntomas (3) Disnea (1)	Tejido de placenta, sangre del cordón umbilical, líquido amniótico, hisopos vaginales y leche maternas: negativos
Wang et al ⁽³⁴⁾	Reporte de caso	28 años	30 semanas	Fiebre	Abidol, lopinavir, ritonavir, cefoperazona sódica	Cesárea	Masculino	Negativo (72 horas de nacido)	Asintomático	Muestras de líquido amniótico, placenta, sangre del cordón umbilical: negativos
Vivanti et al ⁽³⁵⁾	Reporte de caso	23 años	35 semanas	Fiebre, tos productiva exigente	No reporta	Cesárea	Masculino	Positivo (6 horas de nacido)	Síntomas y signos neurológicos	Líquido amniótico, placenta y sangre materno: positivas.
Alzamora et al ⁽³⁶⁾	Reporte de caso	41 años	33 semanas	Malestar general, fatiga, fiebre y disnea	Corticoides, azitromicina, hidroxcloroquina, osetamivir	Cesárea	No reporta	Positivo (16 y 48 horas de nacido)	No reporta	No se realizó

la enfermedad⁽³⁷⁻³⁹⁾. Por ejemplo, si el hisopado neonatal se hace muy precoz o tardíamente, la sensibilidad puede ser menor a la deseada. Por lo tanto, ante la duda del momento exacto de la hipotética infección neonatal intrauterina, lo óptimo sería tomar la muestra de forma seriada.

Nuestra revisión encontró que en 16 estudios se realizó una sola toma de hisopado y fue dentro de las 36 horas del nacimiento; mientras en 2 estudios fue a las 72 horas, en 10 estudios se realizaron hisopados seriados y en los 2 restantes no se especificó el momento de la toma del hisopado. De los 9 neonatos encontrados con RT-PCR positivos, dos fueron muestreados al nacer⁽²⁹⁾, uno a las 6 horas⁽³⁵⁾, uno a las 16 horas⁽³⁶⁾, uno a las 24 horas⁽¹⁰⁾, tres a las 36 horas^(8,21,23) y uno a las 48 horas (19) del nacimiento. Estos hallazgos nos mostrarían lo relativo que puede ser usar una sola toma de muestra como método de diagnóstico para demostrar o descartar la transmisión vertical.

Wang S y col⁽⁸⁾ mencionan que la transmisión vertical después de la infección primaria materna generalmente puede ocurrir durante la vida intrauterina a través de la vía transplacentaria, o durante el parto por la ingestión o aspiración de secreciones cervicovaginales; es por este último motivo que se opta por culminar la gestación a través de una cesárea, lo cual se hizo evidente en la mayoría de los artículos revisados, a excepción de diez artículos^(18-20,22,24,25,28-31), en donde el parto fue por vía vaginal. Seis neonatos positivos para la COVID-19 fueron obtenidos por cesárea^(8,10,21,23,35,36) y en los tres restantes, no se especificó^(19,29) la forma de nacimiento. Estos resultados no permiten recomendar con certeza una vía específica para la terminación de la gestación que evite la infección en el neonato.

Como se mencionó previamente, los resultados controversiales de la identificación de ARN viral en los diferentes tejidos y fluidos maternos mantienen la duda del mecanismo de transmisión intrauterina. A la fecha han aumentado los reportes de la presencia del SARS-CoV-2 en tejidos y fluidos maternos. Por lo tanto, si el virus se encuentra en la placenta, el líquido amniótico o el canal vaginal, la introducción de este a través de la vía aérea neonatal sería probable, aunque no haya aerosolización; y si adicionamos la duración del tiempo de exposición del feto a esos tejidos y fluidos, podría ser equivalente a la ex-



posición a una carga viral ambiental. El ARN viral fue identificado en 8 de 14 muestras de líquido amniótico estudiados^(10,23,32-35); en dos casos, el neonato fue COVID-19 positivo; se identificó en 7 de 19 placentas^(13,16,29,30,32-35), de las cuales tres fueron neonatos COVID-19 positivo; se encontró SARS-CoV-2 en una muestra de sangre o plasma materna^(29,35) y estuvo asociada a dos neonatos COVID-19 positivo; en los tres neonatos positivos restantes^(8,19,36), no se investigó la presencia del virus en otros tejidos o fluidos corporales maternos. En algunos estudios se hizo la búsqueda de SARS-CoV-2 en tejidos y/o fluidos de madres con COVID-19, y los resultados fueron negativos, como lo describieron algunos autores^(23,31-34).

A pesar de existir un mayor reporte de casos probables de transmisión vertical intrauterina del COVID-19 respecto a revisiones previas⁽⁴⁰⁻⁴⁷⁾, la presencia de varios factores en los diferentes estudios no permiten obtener conclusiones definitivas. Entre estos factores podemos mencionar la heterogeneidad de la población reportada (edad materna, edad gestacional, tratamiento para COVID-19 recibido, forma de término de la gestación), así como el número de muestras y momento de la toma en los neonatos, la falta de muestreo de los tejidos y fluidos maternos en la mayoría de los casos.

Entre las limitaciones de esta revisión se considera que no se incluyeron estudios en otros idiomas, no se incluyeron manuscritos como las cartas al editor y la falta de accesibilidad a todas las bases de datos virtuales y escritas disponibles.

CONCLUSIONES

La transmisión vertical intrauterina del SARS-CoV-2 no ha sido demostrada de forma contundente en la gestante con COVID-19, debido a que la mayoría de las pacientes con la enfermedad no ha tenido neonatos con la prueba molecular positiva (98,3%). Sin embargo, la heterogeneidad de los estudios tampoco permite descartar esta posibilidad en los casos en los que confluyan factores maternos y fetales. Futuros estudios más completos y homogéneos pueden dar luces a nuestras dudas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pacheco-Romero J. La incógnita del nuevo coronavirus, la gestante y su niño. Lo que el ginecobstetra está conociendo. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2020;66(1). Publicación anticipada.

doi: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2247>

- Noguera M, Santos M, Monsalve N, Avendaño J, Avendaño-Noguera J. COVID-19 por SARS-CoV-2: la nueva emergencia de salud en la embarazada. Lo que los médicos y obstetras necesitan saber. *Revista GICOS.* 2020;5(e1):83-101.
- Ortiz EI, Herrera E, De La Torre A. Infección por coronavirus (COVID-19) en el embarazo. *Colombia Med (Cali).* 2020;51(2):1-7. doi: <http://doi.org/10.25100/cm.v51i2.4271>
- Vigil-De Gracia P, Caballero LC, Ng Chinkee J, Luo C, Sánchez J, Quintero A y col. COVID-19 y embarazo. Revisión y actualización. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2020;66(2). publicación anticipada. doi: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2248>
- Alonso V. Coronavirus: ¿qué hacer en la población gestante? *Arch Ginecol Obstet.* 2020;58(1):9-17
- Arbázua Camus F. COVID-19 y embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2020;85(2):110-4.
- 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 Mar 17:ciaa226. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa226>
- Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang J, Feng L. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 12:ciaa225. doi: 10.1093/cid/ciaa225
- Li Y, Zhao R, Zheng S, Chen X, Wang J, Sheng X, et al. Lack of vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, China. *Emerg Infect Dis.* 2020 Jun;26(6):1335-6. doi: 10.3201/eid2606.200287
- Zamaniyan M, Ebadi A, Aghajani S, Rahmani Z, Haghshenas M, Azizi S. Preterm delivery, maternal death, and vertical transmission in a pregnant woman with COVID-19 infection. *Prenat Diagn.* 2020 Apr 17:10.1002/pd.5713. doi: 10.1002/pd.5713
- Lu D, Sang L, Du S, Li T, Chang Y, Yang XA. Asymptomatic COVID-19 infection in late pregnancy indicated no vertical transmission. *J Med Virol.* 2020 Apr 24:10.1002/jmv.25927. doi: 10.1002/jmv.25927
- Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, Yang J. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA.* 2020 Mar 26;323(18):1846-8. doi: 10.1001/jama.2020.4621
- Penfield CA, Brubaker SG, Limaye MA, Lighter J, Ratner AJ, Thomas KM, Meyer J, Roman AS. Detection of SARS-COV-2 in placental and fetal membrane samples. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020 May 8:100133. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100133
- Masmejan S, Pomar L, Favre G, Panchaud A, Giannoni E, Greub G, Baud D. Vertical transmission and materno-fetal outcomes in 13 patients with COVID-19. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Jul 8:S1198 743X(20)30381-5. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.035
- Patanè L, Morotti D, Giunta MR, Sigismondi C, Piccoli MG, Frigerio L, et al. Vertical transmission of COVID-19: SARS-CoV-2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with COVID-19 positive mothers and neonates at birth. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020 May 18:100145. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100145
- Ferraiolo A, Barra F, Kratochwila C, Paudice M, Vellone VG,



- Godano E, et al. report of positive placental swabs for sars-cov-2 in an asymptomatic pregnant woman with COVID-19. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Jun 22;56(6):E306. doi: 10.3390/medicina56060306
17. Romagano MP, Guerrero K, Spillane N, Kayaalp E, Smilen SW, et al. Perinatal outcomes in critically ill pregnant women with coronavirus disease 2019. *AJOG MFM*, 2020, 100151, ISSN 2589-9333. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100151
 18. Sentilhes L, De Marcillac F, Jouf-frieau C, Kuhn P, Thuét V, Hansmann Y, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy was associated with maternal morbidity and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2020 Jun 15. doi: 10.1016/j.ajog.2020.06.022
 19. Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, Khoury R, Bernstein PS, Avila K, et al. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: A United States cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020 Aug;2(3):100134. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100134
 20. Cao D, Yin H, Chen J, Tang F, Peng M, Li R, et al. Clinical analysis of ten pregnant women with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective study. *Int J Infect Dis*. 2020;95:294-300. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.047
 21. Xiong Y, Zhang Q, Zhao L, Shao J, Zhu W. Clinical and imaging features of COVID-19 in a neonate. *Chest*. 2020;158(1):e5-e7. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.018
 22. Liu P, Zheng J, Yang P, Wang X, Wei C, Zhang S, et al. The immunologic status of newborns born to SARS-CoV-2-infected mothers in Wuhan, China. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):101-9. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.038
 23. 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 of medical records. *Lancet*. 2020 Feb 12;395(10226):809-15. doi:10.1016/S0140-6736(20)30360-3
 24. Qiancheng X, Jian S, Lingling P, Lei H, Xiaogan J, Weihua L, Gang Y, Shirong L, Zhen W, GuoPing X, Lei Z; sixth batch of Anhui medical team aiding Wuhan for COVID-19. Coronavirus disease 2019 in pregnancy. *Int J Infect Dis*. 2020;95:376-383. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.065
 25. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(1):111.e1-e14. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.014
 26. Peng Z, Wang J, Mo Y, Duan W, Xiang G, Yi M, Bao L, Shi Y. Unlikely SARS-CoV-2 vertical transmission from mother to child: A case report. *J Infect Public Health*. 2020;13(5):818-20. doi: 10.1016/j.jiph.2020.04.004
 27. Yang P, Wang X, Liu P, Wei C, He B, Zheng J, Zhao D. Clinical characteristics and risk assessment of newborns born to mothers with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;127:104356 doi: 10.1016/j.jcv.2020.104356
 28. Yin M, Zhang L, Deng G, Han C, Shen M, Sun H, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection during pregnancy in China: A retrospective cohort study [Internet]. *Respiratory Med*. 2020 abr [cited 12 de julio de 2020]. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.07.20053744>
 29. Fenizia C, Biasin M, Cetin I, Vergani P, Mileto D, Spinillo A, et al. In-utero mother-to-child SARS-CoV-2 transmission: viral detection and fetal immune response. *Obstet Gynecol*. 12 July 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-45729/v1
 30. Hsu AL, Guan M, Johannesen E, Stephens AJ, Khaleel N, et al. Placental SARS-CoV-2 in a patient with mild COVID-19 disease [Internet]. *medRxiv*. Cited 17 July 2020]. doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.11.20149344
 31. Khan S, Peng L, Siddique R, Nabi G, Nawsherwan, Xue M, Liu J, Han G. Impact of COVID-19 infection on pregnancy outcomes and the risk of maternal-to-neonatal intrapartum transmission of COVID-19 during natural birth. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 2020;41:748-50. doi: 10.1017/ice.2020.84
 32. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, Xia S, Zhou W. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020;9(1):51-60. doi: http://dx.doi.org/10.21037/tp.2020.02.06
 33. Chen Y, Peng H, Wang L, Zhao Y, Zeng L, Gao H, Liu Y. Infants born to mothers with a new coronavirus (COVID-19). *Front Pediatr*. 2020;8:104. doi: 10.3389/fped.2020.00104
 34. Wang X, Zhou Z, Zhang J, Zhu F, Tang Y, Shen X, et al. A case of 2019 novel coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):844-6. doi: 10.1093/cid/ciaa200
 35. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Cao JD et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2020;11(1):3572. doi: 10.1038/s41467-020-17436-6
 36. 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*. 2020;37(8):861-5. doi: 10.1055/s-0040-1710050
 37. Watson J, Penny F, Brush JE. Interpreting a covid-19 test result. *BMJ*. 2020;369:m1808. doi: 10.1136/bmj.m1808
 38. La Marca A, Capuzzo M, Paglia T, Roli L, Trenti T, Nelson SM. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. *Reprod Biomed Online*. 2020. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.06.001
 39. Tahamtana A, Ardebilib A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert Review Molecular Diagnostics*. 2020. <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1757437>
 40. 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. doi: 10.1097/INF.0000000000002700
 41. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Transmisión SARS-CoV-2 madre-feto: síntesis rápida de evidencia. Marzo-2020. Lima: ESSALUD; 2020. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/direcc_invest_salud/RRI_05_2020_V3.pdf
 42. Karimi-Zarchi M, Neamatzadeh H, Dastgheib SA, Abbasi H, Mirjalili SR, Behforouz A, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 19 (COVID-19) from infected pregnant mothers to neonates: A review. *Fetal Ped Pathol*. 2020;39(3):246-50. doi: 10.1080/15513815.2020.1747120



43. Caparrós-González RA. Consecuencias maternas y neonatales de la infección por coronavirus COVID-19 durante el embarazo: una scoping review. *Rev Esp Salud Pública*. 2020;94:e1-9. <https://medes.com/publication/151452>
44. Fornari F. Vertical transmission of Covid-19. A systematic review. *J Pediatr Perinatol Child Health*. 2020;4(2):7-13. doi: 10.26502/jppch.7405034
45. Muhidin S, Behboodi Moghadam Z, Vizheh M. Analysis of maternal coronavirus infections and neonates born to mothers with 2019-nCoV; a systematic review. *Arch Academic Emerg Med*. 2020 Apr 14;8(1):e49. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211430/pdf/aaem-8-e49.pdf>
46. De Rose DU, Piersigilli F, Ronchetti MP, Santisi A, Bersani I, Dotta A, et al. Novel coronavirus disease (COVID-19) in newborns and infants: what we know so far. *Italian J Ped*. 2020;46:56. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0820-x>
47. Duran P, Berman S, Niermeyer S, Jaenisch T, Forster T, Gomez R, et al. COVID-19 and newborn health: systematic review. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:e54. doi: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.54>