

## **Transmisión transplacentaria SARS-CoV-2**

### **Resumen.**

El brote de SARS-CoV-2 se ha extendido y se ha convertido en la primera pandemia del siglo. La infección por SARS-CoV-2 es transmitida a través de gotas. Otras rutas de transmisión han sido hipotetizadas pero nunca confirmadas. Hasta ahora no ha quedado claro si y cómo el SARS-CoV-2 puede transmitirse verticalmente de la madre al feto. Nosotros demostramos por primera vez la transmisión transplacentaria de SARS-CoV-2 en un recién nacido nacido de madre infectada en el último trimestre. La transmisión ha sido confirmada por un estudio virológico exhaustivo: la transmisión del SARSCoV-2 causó inflamación placentaria, lo que ha sido demostrado por examen histológico e inmunohistoquímica. El neonato se presentó con manifestación neurológica, consistente con los descritos en pacientes adultos.

### **Introducción.**

La infección por SARS-CoV-2 causa la nueva enfermedad por coronavirus (COVID-19) y se transmite principalmente a través de gotas, pero otras rutas de transmisión han sido hipotetizadas. Algunos casos de transmisión perinatal han sido descritos, pero no está claro si esto ocurrió a través de la ruta transplacentaria o transcervical o a través de exposición ambiental. Es importante aclarar si el SARS-CoV-2 llega al feto y cómo lo hace, para prevenir la infección neonatal, optimizar el manejo del embarazo y, finalmente, comprender mejor la biología SARS-CoV-2. Aquí presentamos un estudio de caso que demuestra, por primera vez, la transmisión transplacentaria de SARSCoV-2.

### **Estudio de caso.**

Una joven de 23 años, G1P0, fue ingresada en nuestro hospital universitario el 24 de marzo en Dakota del Norte.

EG 35 +2 semanas de gestación con fiebre (38.6 ° C) y tos severa desde el 22 de marzo. Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) → se realizó como se describe en los métodos en línea: se detectaron los genes E y S de SARS-CoV-2 en sangre y en hisopos nasofaríngeos y vaginales. El embarazo transcurrió sin incidentes y todos los exámenes de ultrasonido y las pruebas de rutina fueron normales hasta el diagnóstico de COVID-19. Trombocitopenia (54 x 10<sup>9</sup> / L, rango normal 140-400), linfopenia (0,54 x 10<sup>9</sup> / L, rango normal 1-3.5), APTT prolongado (60 segundos, rango

normal 28.0-41.9), transaminitis (AST 81 UI / L, rango normal 13-37; ALT 41 UI / L, rango normal 10-40), proteína C reactiva elevada (37 mg / L, valores normales <10) y ferritina (431 µg / L, rango normal 7-191) se observaron en el hospital en la admisión.

El 27 de marzo → un rastreo de frecuencia cardíaca fetal de categoría III (Figura 1) se observó y, por lo tanto, se realizó una cesárea de categoría II, con membranas amnióticas intactas, en completo aislamiento y bajo anestesia general debido a síntomas respiratorios maternos. Se recogió líquido amniótico claro antes de la ruptura de las membranas durante la cesárea, dando positivo para los genes E y S de SARS-CoV-2. No se realizó ligadura tardía de cordón. La mujer fue dada de alta en buen estado seis días después del parto.

Resultados perinatales: RN masculino, (edad gestacional 35+5 semanas; peso al nacer 2540 gramos) con puntajes Apgar de 4 y 2, a 1 y 5 minutos. Reanimación activa de acuerdo con las pautas internacionales y fue finalmente transferido en total aislamiento a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) en una sala de presión negativa.

El análisis de gases en sangre del cordón mostró pH y lactato normales. Puntaje Sarnat, ecocardiografía de punto de atención y pulmón la ecografía fue normal al ingreso en la UCIN. Los parámetros vitales siempre fueron normales y el bebé estaba extubado después de seis horas. Antes de la extubación, se extrajo sangre para análisis de gases de sangre capilar y rutina análisis de sangre que arrojaron valores normales. Además, se extrajo sangre y fluido de lavado no broncoalveolar para RT-PCR y ambos fueron positivos para los genes E y S de SARSCoV-2. El lavado se realizó mediante un procedimiento estandarizado.

Hisopado nasofaríngeo y rectales se recogieron primero después de haber limpiado al bebé en la primera hora de vida, y luego se repitieron a las 3 y 18 días de edad postnatal: se probaron con RT-PCR y todos fueron positivos para los dos genes SARS-CoV-2.

La alimentación se proporcionó exclusivamente con leche de fórmula.

En el segundo día de vida, el neonato presentó repentinamente irritabilidad, hipertonia axial y opistótonos: el líquido cefalorraquídeo (LCR) era estéril pero con 300 leucocitos / mm<sup>3</sup>. Se tomó sangre al mismo tiempo: el cultivo fue estéril y los análisis de sangre de rutina dieron valores normales. La ecografía cerebral y el EEG también fueron normales. Los síntomas mejoraron lentamente durante tres días y una segunda muestra de LCR fue normal al quinto día de vida, pero persistió hipotonía leve y dificultad para alimentarse. La resonancia magnética a los 11 días de vida mostró gliosis bilateral de la materia periventricular y subcortical de color blanco profundo, con predominio ligeramente izquierdo (Figura 2). El neonato se recuperó gradualmente, mejoró la alimentación y finalmente fue dado de alta del hospital después de 18 días con un seguimiento ambulatorio.

La RT-PCR en la placenta fue extremadamente positiva para ambos genes SARS-CoV-2. La Figura 3 muestra todos los resultados de RT-PCR obtenido en diferentes especímenes maternos y neonatales. El examen histológico placentario se realizó como descrito en métodos en línea y revelado depósito de fibrina perivillosa difusa con infarto agudo e intervillositis crónica. No se detectó agente patógeno en tinciones especiales y se realizó inmunohistoquímica.

La figura 4 representa los resultados del examen histológico placentario.

### **Discusión.**

Reportamos el primer caso comprobado de transmisión transplacentaria de SARS-CoV-2 de una mujer embarazada afectada por COVID-19 durante el embarazo tardío a su descendencia. Otros casos de posible transmisión perinatal recientemente se ha descrito, pero presentan varios problemas no abordados. Por ejemplo, algunos no detectaron el SARSCoV-2 en neonatos o solo informaron la presencia de anticuerpos específicos; otros encontraron el virus en el recién nacido en muestras pero la ruta de transmisión no fue clara como placenta, líquido amniótico y sangre materna o neonatal. Una clasificación internacional para la definición de caso de infección por SARS-CoV-2 en mujeres embarazadas, fetos y neonatos ha sido lanzado recientemente.

De acuerdo con este sistema de clasificación, una infección congénita neonatal se considera probada si el virus se detecta en el líquido amniótico recogido antes de la ruptura de las membranas o en extracción de sangre temprano en la vida, por lo que nuestro caso califica por completo como infección por SARS-CoV-2 transmitida verticalmente, mientras que el de arriba se clasificaría como solo posible o incluso improbable.

La placenta mostró signos de inflamación compatibles con el estado inflamatorio materno sistémico grave, desencadenado por la infección por SARS-CoV-2. Como la RT-PCR en el tejido placentario fue extremadamente positiva para SARS-CoV-2, y las muestras de sangre materna y neonatal también fueron positivas, la transmisión se produjo claramente a través del placenta. Curiosamente, las placentas de mujeres afectadas por el SARS-CoV-1 presentaron hallazgos patológicos similares de intervillositis con deposición de fibrina intervillous.

Se sabe que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) es la receptora de SARS-CoV-2 y se expresa altamente en los tejidos placentarios. Los datos de animales muestran que la expresión ACE2 produce cambios en los tejidos fetales / neonatales.

con el tiempo y alcanza un pico entre el final de la gestación y los primeros días de la vida postnatal. La combinación de estos datos y nuestros hallazgos confirma que la transmisión transplacentaria es de hecho posible en las últimas semanas de embarazo.

El nuestro también es el primer caso de infección congénita que se presenta con manifestaciones neurológicas después de la viremia neonatal. Las infecciones sospechosas en neonatos por SARS-CoV-2 se presenta con síntomas inespecíficos o neumonía, mientras que los síntomas neurológicos se observan comúnmente en pacientes adultos.

Después de la viremia, nuestro caso claramente presentó síntomas neurológicos y células inflamatorias en el LCR. No hubo otra infección viral o bacteriana y otras posibles causas han sido excluidas. La neuroimagen siempre indicaba una lesión en la sustancia blanca, que puede ser causada por la inflamación vascular inducida por la infección por SARS-CoV-2, ya que imágenes similares han sido encontradas anecdóticamente en pacientes adultos. La combinación de los síntomas clínicos y la historia de este caso califican para el diagnóstico de COVID-19 neonatal, de acuerdo con los criterios sugeridos por colegas chinos.

En conclusión, la transmisión vertical de la infección por SARS-CoV-2 es posible a través de la ruta placentaria durante las últimas semanas de embarazo. La transmisión transplacentaria puede causar inflamación placentaria; viremia neonatal y manifestaciones neurológicas también son posibles.