



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

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



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



ORIGINAL

Impacto de la infección materna asintomática por SARS-CoV-2 sobre el crecimiento fetal



A. Bonmatí-Santané^{a,b}, A. Maroto^{a,b,*}, C. Martínez-Diago^a, D. Perez-del-Campo^c, M. Pérez-de-Puig^a, M. Mira-Andrés^a y E. Álvarez-Castaño^{a,b}

^a Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Girona, España

^b Universitat de Girona, Girona, España

^c Servicio de Análisis Clínico, Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Girona, España

Recibido el 5 de julio de 2021; aceptado el 8 de febrero de 2022

Disponible en Internet el 18 de febrero de 2022

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
SARS-CoV-2;
Infección materna;
Retraso de
crecimiento fetal;
Diagnóstico prenatal

Resumen

Introducción: La repercusión de la infección asintomática por SARS-CoV-2 sobre el crecimiento fetal no ha sido bien establecida. El objetivo de este estudio fue determinar si existe un incremento del riesgo de retraso de crecimiento intrauterino en gestaciones con una infección asintomática por SARS-CoV-2 durante el embarazo.

Material y métodos: Estudio retrospectivo caso-control en gestantes con feto pequeño para la edad gestacional o restricción del crecimiento intrauterino. Los grupos se constituyeron según el percentil de peso al nacimiento. El antecedente de infección por SARS-CoV-2 ha sido definido por la presencia de IgG en el momento del ingreso hospitalario para el parto.

Resultados: No se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo caso en cuanto a anticuerpos IgG positivos (11,5 vs. 8,8%). Tampoco se registraron diferencias en la prematuridad ni el tipo de parto.

Conclusiones: La infección asintomática por SARS-CoV-2 durante el embarazo no parece afectar al crecimiento fetal.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

COVID-19;
SARS-CoV-2;
Maternal infection;
Foetal growth
restriction;
Prenatal diagnosis

Impact of asymptomatic maternal SARS-CoV-2 infection on foetal growth

Abstract

Introduction: The impact of asymptomatic infection by SARS-CoV-2 on foetal growth has not been described. The purpose of our study is to determine whether there is an increased risk of foetal growth restriction in pregnancies in which asymptomatic or mild infection by SARS-CoV-2 has been detected.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: annamaroto@gmail.com (A. Maroto).

Material and methods: Retrospective case-control study with a subset of pregnant women with a small for gestational age foetus. Groups were established according to birth weight percentile. Previous SARS-CoV-2 infection was defined by positive antibodies obtained on admission to hospital for delivery.

Results: No statistically significant differences between controls and cases were recorded in terms of positive IgG antibodies (11.5 vs. 8.8%). There were no premature births or significant differences in the date or type of delivery.

Conclusions: Asymptomatic infection by SARs-CoV-2 during pregnancy does not seem to affect foetal growth.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Desde la aparición del virus SARS-CoV-2 en diciembre de 2019 y la ulterior pandemia, se han planteado muchas dudas acerca del efecto de esta infección sobre la gestación y los resultados perinatales. La comunidad científica ha realizado un gran esfuerzo para obtener información sobre los efectos que puede causar la infección sobre la madre y sobre el feto, sin embargo, muchos aspectos relacionados con la potencial transmisión vertical siguen siendo desconocidos. Según los estudios previos publicados, parece ser que la incidencia de infección materna durante el embarazo es similar a la incidencia en la población general¹. Mientras que la severidad de la enfermedad en infecciones del primer trimestre del embarazo es similar a la de la población general, se ha detectado una mayor gravedad de los síntomas en las infecciones durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, de forma similar a otras enfermedades por virus respiratorios^{1,2}.

Con respecto a los resultados perinatales en embarazadas con infección sintomática por SARS-CoV-2, se ha descrito un aumento del riesgo de parto pretérmino, preeclampsia, finalización de la gestación mediante cesárea, muerte perinatal, así como de crecimiento intrauterino restringido³⁻⁵. Con respecto a los resultados fetales y perinatales en infecciones leves o moderadas, se han publicado pocos estudios, pero los resultados obtenidos por el momento no han demostrado diferencias en el peso neonatal^{6,7}.

El propósito de este estudio es determinar si existe un aumento del riesgo de restricción del crecimiento intrauterino en embarazos en los que se ha detectado una infección asintomática o con síntomas leves por SARS-CoV-2. Estos resultados podrían ayudarnos a entender mejor la naturaleza de este nuevo virus y, por consiguiente, a mejorar el enfoque clínico y optimizar el seguimiento de estas gestantes.

Métodos

Diseño del estudio y participantes

Este estudio ha sido llevado a cabo en el Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, un hospital público terciario en Girona, España, entre junio y diciembre de 2020.

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles en el subconjunto de mujeres embarazadas con un feto pequeño para la edad gestacional (PEG), definido como un peso fetal estimado por ecografía por debajo del percentil 10⁸, o con un feto con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), definido como un peso fetal estimado inferior al percentil 3 o inferior al percentil 10 con alteración del estudio Doppler.

En el momento de la realización de la ecografía del tercer trimestre se propuso a las usuarias la participación en el estudio y se les ofreció la información sobre el trabajo de investigación, mediante entrevista y soporte escrito. Según el resultado de las biometrías y el estudio Doppler, se orientó el grupo de pertenencia. Posteriormente, en el momento del parto, se realizó la firma del consentimiento informado y se procedió a la inclusión en el grupo correspondiente según el peso del recién nacido.

Para la estimación del peso fetal se hizo uso de la fórmula de Hadlock⁹, basada en medidas biométricas (diámetro biparietal, circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud femoral). El percentil de crecimiento fue calculado mediante una calculadora *online*¹⁰.

Cada caso fue emparejado con una muestra control, una mujer embarazada con un feto con peso normal o adecuado para la edad gestacional, definido como un percentil 10 a 90 dentro de la misma población, cuya inclusión también se realizó en el momento del parto.

Los criterios de emparejado incluyeron características maternas como peso, paridad, grupo étnico y enfermedades que afectan al peso fetal (diabetes mellitus gestacional, trastornos hipertensivos del embarazo y antecedentes de PEG/RCIU o estados hipertensivos del embarazo), variables seleccionadas con base en literatura médica previa relevante¹¹.

Se consideraron como criterios de exclusión los embarazos múltiples, las malformaciones fetales, el uso de tóxicos (exceptuando el tabaquismo) y la detección previa de anticuerpos para SARS-CoV-2.

Todas las gestantes seleccionadas en el estudio fueron asintomáticas para SARS-CoV-2 en el momento de su inclusión en el estudio. La presencia de síntomas compatibles con infección por SARS-CoV-2 durante la gestación se valoró mediante anamnesis dirigida y revisión de la historia clínica.

Tabla 1 Características descriptivas de la población

Características	Control (n = 26)	Caso (n = 34)	p
Edad materna (años), media \pm DE	32,77 \pm 5,33	32,62 \pm 7,69	0,93
Peso materno (kg), media \pm DE	63,04 \pm 11,90	62,67 \pm 14,69	0,93
IMC materno, media \pm DE	23,98 \pm 5,24	24,46 \pm 5,02	0,77
Aumento de peso materno (kg), media \pm DE	11,52 \pm 6,79	8,43 \pm 5,78	0,15
Obesidad, n (%)	2 (8,00),	2 (8,69),	0,86
Paridad (nuli/multiparidad), n (%)	14 (56,00)	16 (51,61)	0,74
Etnia, n (%)			
Caucásica	25 (96,15)	26 (76,47)	0,08
Negra	0 (0)	4 (11,76)	
Magrebí	1 (3,85)	1 (2,94)	
Hindú	0 (0)	3 (8,82)	
Diabetes mellitus gestacional, n (%)	1 (3,85)	4 (11,76)	0,38
Trastornos hipertensivos del embarazo, n (%)	2 (7,69)	6 (17,64)	0,45
Hipertensión crónica	2 (7,69)	3 (8,82)	0,88
Preeclampsia	0 (0,00)	4 (11,76)	0,07
Alto riesgo de preeclampsia	2 (7,69)	3 (8,82)	0,87
Antecedente de trastornos hipertensivos del embarazo o PEG/RCIU, n (%)	1 (3,85)	2 (5,88)	0,72
Sexo fetal (masculino/femenino), n (%)	17 (65,38)	15 (44,12)	0,55

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; PEG: pequeño para la edad gestacional; RCIU: restricción del crecimiento intrauterino.

Las características maternas, la historia médica y obstétrica, los datos ecográficos y los resultados neonatales fueron recogidos en las historias clínicas.

Además, los datos recopilados fueron comparados de forma retrospectiva para detectar posibles cambios en la prevalencia de PEG y RCIU en el hospital respecto el año anterior.

Detección de infección por SARS-CoV-2

Se realizó una prueba de cribado para SARS-CoV-2 de forma universal a todas las pacientes que ingresaron en la sala de partos como parte del protocolo hospitalario. La infección se diagnosticó mediante la reacción en cadena de la polimerasa de muestra nasofaríngea obtenida mediante escobillón.

La infección pasada por SARS-CoV-2 se confirmó mediante la presencia de anticuerpos: IgG. La detección de estos anticuerpos se realizó en una muestra de sangre obtenida en el ingreso hospitalario en el trabajo de parto. La prueba que se realizó a nuestras pacientes fue el inmunoanálisis de micropartículas quimioluminiscentes para detección cualitativa de IgG contra la nucleoproteína de SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 IgG para uso con ARCHITECT; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EE. UU.; referencia 06R8620)¹². La cantidad de anticuerpos IgG contra el SARS-CoV-2 en cada muestra se determinó comparando su unidad de luz relativa quimioluminiscente con la unidad relativa de luz del calibrador (índice S/c). Utilizando un umbral de índice S/C de 1,4, el fabricante informó una sensibilidad del 86,4% después de 7 días desde el inicio de los síntomas y del 100% después de 14 días, y una especificidad del 99,6%, usando reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real como *gold standard*.

Análisis estadístico

Los análisis de datos se realizaron con el software estadístico R (<http://www.r-project.org/>). El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$. Las características de los pacientes se resumieron mediante la frecuencia (n y %), la media y la desviación estándar. Las comparaciones entre grupos se calcularon mediante la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher para variables categóricas. Se calculó la prueba t de Student para variables cuantitativas. Ambos grupos de estudio se ajustaron por las variables coincidentes para eliminar los factores de confusión residuales y se basaron en sus asociaciones informadas anteriormente con los estudios de fetos con RCIU.

Resultados

Entre junio y diciembre de 2020 se seleccionaron 30 casos y 30 controles. Las características de la población de estudio en el momento de la selección se presentan en la [tabla 1](#). En el momento del parto, 34 recién nacidos eran PEG/RCIU y 26 tenían un peso adecuado para la edad gestacional.

No se encontraron diferencias significativas entre casos y controles para edad materna, índice de masa corporal materno, origen racial, tabaquismo y consumo de alcohol (no hubo usuarias de drogas entre las participantes o controles), antecedentes personales de trastornos hipertensivos del embarazo, hipertensión crónica, preeclampsia o riesgo de preeclampsia, diabetes gestacional, paridad, antecedentes de hipertensión inducida por el embarazo o feto PEG.

Las características de la población de estudio en el momento del parto se presentan en la [tabla 2](#).

Hubo diferencias en la edad gestacional en el momento del parto ?37 semanas de gestación en el grupo de casos

Tabla 2 Variables resultado

Características	Control (n = 26)	Caso (n = 34)	p
Edad gestacional en el momento del parto (semanas), media \pm DE	39,50 \pm 1,27	37,47 \pm 2,93	< 0,01
Prematuridad (sí), n (%)	0 (0,00)	9 (26,47)	< 0,01
Peso neonatal (g), media \pm DE	3.319,19 \pm 405,60	2.345,59 \pm 575,47	< 0,01
Percentil del peso neonatal (%), media \pm DE	43,58 \pm 26,72	3,62 \pm 3,14	< 0,01
IgG positiva, n (%)	3 (11,54)	3 (8,82)	0,73

DE: desviación estándar; IgG: inmunoglobulina G contra SARS-CoV-2.

vs. 39 en el grupo de controles ($p < 0,05$)? y en las tasas de prematuridad ?9 vs. 0 ($p < 0,05$)?. Las otras variables estadísticamente significativas fueron objeto de estudio relacionadas con el peso al nacer.

Se encontraron 6 mujeres con anticuerpos positivos, lo que significa un 10% de la población de nuestro estudio. De ellas, 3 fueron casos (8,82%) y 3 fueron controles (11,54%) ($p = 0,728$) (tabla 2). Solo una de ellas (un control) presentó anosmia como único síntoma, sin reacción en cadena de la polimerasa o pruebas de detección de anticuerpos realizadas anteriormente.

Ninguna de las características descriptivas de la población o variables resultado analizadas parecen influir en la aparición de IgG positiva en el momento del parto, ya que no se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de ellas.

Finalmente, cuando se revisaron los datos hospitalarios, respecto al total de partos del centro, no se encontraron diferencias en la proporción de recién nacidos PEG o RCIU nacidos en 2020 respecto a 2019: 16,63 vs. 16,56%.

Discusión

Se realizó un estudio de casos y controles para proporcionar información sobre el efecto potencial de la infección materna por SARS-CoV-2 asintomática o paucisintomática durante el embarazo sobre el crecimiento fetal.

En primer lugar, se realizaron pruebas serológicas: se utilizó la IgG de SARS-CoV-2 positiva para determinar una infección previa producida durante el embarazo. Nuestros hallazgos mostraron una IgG positiva en el 10% de nuestra población gestante, lo que concuerda con los datos publicados por el Ministerio de Sanidad español en nuestra región (11,4% de la población, 10,9% de las mujeres)^{12,13}. Este dato parece indicar que la muestra obtenida tiene una distribución similar de población infectada que la de la población total de la misma región.

En segundo lugar, intentamos determinar el impacto del SARS-CoV-2 en el crecimiento fetal. El resultado perinatal de los embarazos con infección asintomática no ha sido bien documentado⁶. Nuestros hallazgos mostraron la ausencia de diferencias estadísticas en el peso al nacer entre los recién nacidos de madres infectadas durante el embarazo y las no infectadas. Desafortunadamente, no pudimos distinguir si la infección había ocurrido durante el primer, segundo o tercer trimestre, por lo que nuestros datos no nos permiten establecer si el posible efecto sobre la placenta o sobre el feto podría estar relacionado con el momento de la infección.

Al analizar otros resultados perinatales, nuestros datos no han mostrado asociación entre la infección asintomática por SARS-CoV-2 y el parto prematuro. La mayoría de los estudios publicados analizaron los resultados perinatales de mujeres embarazadas con síntomas leves a graves. Por lo tanto, es probable que esta discrepancia entre nuestros resultados y los datos informados anteriormente esté relacionada con la gravedad del SARS-CoV-2^{3,14,15}.

La única diferencia que encontramos entre los 2 grupos iniciales fueron las semanas gestacionales en el momento del parto. Estos hallazgos pueden explicarse por la inducción del trabajo de parto en fetos con diagnóstico de RCIU o PEG, como recomiendan la mayoría de las guías¹⁶.

Fortalezas y limitaciones

Una de las fortalezas del estudio es su realización poco después de la aparición del nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), cuando aún no había suficientes pruebas diagnósticas disponibles y muchos pacientes sintomáticos leves o de contacto no tenían acceso a una prueba de confirmación de la infección.

La información actual sobre la durabilidad de la respuesta inmunológica después de una infección primaria es limitada¹⁷. Por esta razón, y porque no pudimos asegurar que la infección ocurriera durante el embarazo, decidimos detener la selección a los 6 meses. Por otro lado, se han informado respuestas de anticuerpos específicos del virus más bajas para la infección asintomática en comparación con la infección por SARS-CoV-2 grave¹⁶. Eso podría ser una limitación de nuestro estudio, porque existe la posibilidad de que hayamos infradiagnosticado algunos casos de infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo.

Por otra parte, es posible que aparezca un problema metodológico en el momento de la inclusión de las usuarias al estudio, ya que se realiza una primera orientación de pertenencia a uno de los grupos según la ecografía del tercer trimestre, cuando finalmente la recogida de variables y la distribución de grupos utilizada en el análisis de datos se realiza exclusivamente con los datos obtenidos en el momento del parto.

Conclusiones

Entre el grupo de recién nacidos con peso adecuado y el de recién nacidos con PEG/RCIU no se han observado diferencias estadísticamente significativas en la tasa de infecciones asintomáticas maternas por SARS-CoV-2. Por lo tanto, la

infección asintomática por SARS-CoV-2 durante la gestación no parece aumentar el riesgo de restricción del crecimiento fetal.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

No se ha recibido ningún tipo de financiación para el estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Crovetto F, Crispi F, Llorba E, Figueras F, Gomez-Roig MD, Gratacos E. Seroprevalence and presentation of SARS-CoV-2 in pregnancy. *Lancet*. 2020;396:530–1.
- 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:m2107.
- Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:292–7.
- Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, 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;2:100107.
- Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: Rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55:586–92.
- Cruz-Lemini M, Ferriols Perez E, de la Cruz Conty ML, Caño Aguilar A, Encinas Pardilla MB, Prats Rodríguez P, et al. Obstetric outcomes of SARS-CoV-2 infection in asymptomatic pregnant women. *Viruses*. 2021;13:112.
- Soto-Torres E, Hernández-Andrade E, Huntley E, Méndez-Figueroa H, Blackwell SC. Ultrasound and Doppler findings in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;58:111–20.
- Fetal growth restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstet Gynecol*. 2021;137:e16–28.
- Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements-A prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151:333–7.
- Fetal i + D Education Barcelona. App de calculadoras. Calculadora v2017 en español [consultado 28 Dic 2020]. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/calculadora/>
- Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. Green-top guideline No. 31. 2nd edition. February 2013 [consultado 20 May 2021]. Disponible en: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_31.pdf
- Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al., on behalf of the ENE-COVID Study Group. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): A nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet*. 2020;396:535–44.
- Estudio ENE-COVID: cuarta ronda. Estudio nacional de seroepidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España. 15 de Dic de 2020 [consultado 14 Ene 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/gabinetePrensa/notaPrensa/pdf/15.12151220163348113.pdf>
- Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020;25:39.
- Wastnedge E, Reynolds R, van Boeckel S, Stock S, Denison F, Maybin J, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021;101:303–18.
- McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: Comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S855–68.
- Röltgen K, Powell AE, Wirz OF, Stevens BA, Hogan CA, Najeeb J, et al. Defining the features and duration of antibody responses to SARS-CoV-2 infection associated with disease severity and outcome. *Sci Immunol*. 2020;5:eabe0240.