



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.



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Epidemiología y características de la infección por SARS-COV-2 en el recién nacido y la gestante. Transferencia transplacentaria de inmunoglobulinas[☆]

Bruna Suriñach-Ayats*, Emma Carbonell-Estarellas, Judit Becerra-Hervas, Esther López-Bernal, Susana Boronat y Elisenda Moliner-Calderon

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de febrero de 2022

Aceptado el 11 de abril de 2022

On-line el xxx

Palabras clave:

SARS-CoV-2

COVID-19

Serologías

Recién nacido

Coronavirus

R E S U M E N

Introducción: La infección por SARS-CoV-2 durante la gestación y su repercusión en el recién nacido eran, en los primeros meses de la pandemia, desconocidas. Recientes estudios han aportado información sobre la afectación clínica en el recién nacido y su evolución.

En este trabajo se muestra cómo varía la inmunidad pasiva en el recién nacido con relación al momento de infección SARS-CoV-2 materno.

Población y método: Estudio observacional, prospectivo y longitudinal en un hospital de tercer nivel. Se recogieron datos epidemiológicos y clínicos de las madres y sus recién nacidos desde mayo del 2020 hasta junio del 2021.

Resultados: Se ha incluido a un total de 109 madres y 109 neonatos. El 28,4% de las infecciones maternas fueron en el primer trimestre, el 24,8% en el segundo y el 58,8% en el tercero. El 56% de las infecciones maternas fueron sintomáticas, solo una gestante con infección respiratoria grave ingresó en Cuidados Intensivos. La edad gestacional media de los recién nacidos fue de 39 semanas, con un peso medio de 3.232 g y un perímetro craneal de 35 cm. Ocho recién nacidos hijos de madre con SARS-CoV-2 requirieron ingreso en la UCI neonatal: 2 por ictericia, 2 por distrés respiratorio, uno por prematuridad moderada y 3 por otras causas no relacionadas con infección atribuible a SARS-CoV-2. Los anticuerpos tipo IgG fueron positivos en el 56,9% de los recién nacidos. De las madres infectadas durante el primer trimestre, las IgG fueron positivas en el 32,2% de los recién nacidos, en el segundo trimestre resultaron positivos el 81,5% y en el tercero, el 58,8%. Ningún neonato presentó IgM positivas.

Conclusiones: La infección por SARS-CoV-2 durante la gestación proporciona anticuerpos IgG a la mitad de los recién nacidos. La presencia de anticuerpos en el recién nacido es más probable cuando la infección se ha producido en el segundo trimestre de gestación.

© 2022 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Epidemiology and characteristics of SARS-CoV-2 infection in the newborn and pregnant woman. Transplacental transfer of immunoglobulins

A B S T R A C T

Introduction: SARS-CoV-2 infection during pregnancy and its impact on the newborn were, in the first months of the pandemic, unknown. Recent studies have provided information on the clinical involvement in the newborn and its evolution.

This work shows how passive immunity varies in the newborn in relation to the moment of maternal SARS-CoV-2 infection during pregnancy.

Keywords:

SARS-CoV-2

COVID-19

Serologies

Newborn

Coronavirus

[☆] Presentado en XXVIII Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal, celebrado de forma online los días 25-29 de octubre del 2021.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: brunasuri@gmail.com (B. Suriñach-Ayats).

Population and method: Observational, prospective and longitudinal study in a third level hospital. Epidemiological and clinical data from mothers and their newborns were collected from May 2020 to June 2021.

Results: A total of 109 mothers and 109 neonates have been included. 28.4% of maternal infections were in the first trimester, 24.8% during the second and 58.8% in the third. 56% of maternal infections were symptomatic and only one pregnant woman with severe respiratory infection was admitted to intensive care. The mean gestational age of the newborns was 39 weeks, with a mean weight of 3232 g and a head circumference of 35 cm. Eight newborns born from mothers with SARS-CoV-2 required admission to the neonatal ICU: 2 due to jaundice, 2 due to respiratory distress, 1 due to moderate prematurity, and 3 due to other causes unrelated to infection attributable to SARS-CoV-2. IgG-type antibodies were positive in 56.9% of newborns. Of the mothers infected during the 1st trimester, IgG were positive in 32.2% of the newborns, in the second trimester 81.5% were positive and in the third 58.8%. No neonate had positive IgM.

Conclusions: SARS-CoV-2 infection during pregnancy provides IgG antibodies to half of newborns. The presence of antibodies in the newborn is more likely when the infection has occurred in the second trimester of pregnancy.

© 2022 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La pandemia por SARS-CoV-2 llegó a España en marzo del 2020. El desconocimiento sobre la repercusión de la infección en el recién nacido (RN) fue motivo de gran preocupación. Se desconocía si esta infección podía transmitirse intraútero y la gravedad de la infección perinatal por SARS-CoV-2. Diferentes estudios han arrojado información sobre la transmisión vertical de la infección y su gravedad, y han demostrado que la transmisión materno-fetal es muy infrecuente¹⁻⁷ y también lo es la transmisión horizontal de la infección en las primeras semanas de vida cuando se siguen las medidas higiénicas recomendadas⁸. La infección neonatal suele ser asintomática⁹⁻¹¹ y solo se han reportado casos aislados con clínica más grave¹². Con la información que disponemos es seguro mantener el contacto madre e hijo y favorecer la lactancia materna directa en mujeres con infección por SARS-CoV-2.

Otro aspecto desconocido en parte es la adquisición de inmunidad en neonatos de mujeres con infección por SARS-CoV-2 durante la gestación. El paso de inmunoglobulinas a través de la placenta se inicia en la semana 12-14 de gestación y va incrementándose gradualmente en el tercer trimestre¹³. Algunos estudios aportan información sobre la transferencia de IgG a los RN de mujeres infectadas por SARS-CoV-2 durante la gestación¹⁴⁻¹⁷.

Parece ser que la morbilidad de los neonatos hijos de madre con SARS-CoV-2 es más elevada. Diferentes estudios encuentran un aumento de la prematuridad en los RN hijos de madres con SARS-CoV-2^{18,19}.

También las gestantes con infección por SARS-CoV-2 muestran una evolución más grave de la infección, con un aumento de ingresos en Cuidados Intensivos. También presentan mayor incidencia de preeclampsia^{10,20-22}.

La razón de este estudio es aportar información epidemiológica sobre las características de las gestantes con infección por COVID y sus recién nacidos, y evaluar la adquisición de anticuerpos maternos en los RN.

Población y método

Diseño del estudio y recogida de datos

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, unicéntrico y longitudinal en un hospital de tercer nivel. El estudio se realizó en el periodo comprendido entre mayo del 2020 y junio del 2021. En nuestro centro se atienden 1.800 partos al año. Se incluyó a todas las gestantes con una prueba de reacción en cadena de la polimerasa

para SARS-CoV-2 positiva (PCR-RT) tomada en muestra de nasofaringe y a los respectivos RN a las 24 h de vida. Las mujeres fueron tratadas mediante cribado para el SARS-CoV-2 de forma rutinaria tras su admisión en Urgencias de obstetricia. También se realizó cribado a todas las gestantes con exposición al SARS-CoV-2 o con sintomatología compatible con infección durante el embarazo.

Durante el periodo de recogida de datos nuestro centro siguió como referencia para todas aquellas gestantes de nuestra zona, excepto para aquellas gestantes con sintomatología grave que requería ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos. Estas fueron agrupadas en otro hospital.

Circuito de pacientes

Las gestantes con cribado positivo para la infección SARS-CoV-2 fueron aisladas en una habitación individual. Se habilitó un paritorio específico y, en caso de cesárea, también un quirófano COVID. En los RN de mujeres positivas para SARS-CoV-2 se realizó PCR en aspirado nasofaríngeo a las 24 h de vida y se alojó en habitación individual junto a sus padres. Los RN que precisaron ingreso en la Unidad de Neonatología se aislaron en un box individual hasta descartar infección por SARS-CoV-2.

Las gestantes infectadas durante el embarazo y que en el momento del parto tenían PCR para SARS-CoV-2 negativa se trataron como gestantes sanas y siguieron el circuito habitual.

Ninguna gestante se vacunó para SARS-CoV-2 durante el embarazo.

Las serologías de los RN se realizaron coincidiendo con la extracción de sangre para la realización del cribado neonatal, a las 48 h de vida. Se analizaron tanto las IgG como IgM. Para el análisis de las IgG se utilizó una inmunocromatografía manual frente a la proteína N durante los primeros meses y, posteriormente, quimioluminiscencia frente a proteína S.

Se recogieron datos de variables epidemiológicas, clínicas, y analíticas (síntomas maternos, tipo de parto, talla, peso, perímetro craneal, serologías y microbiología de aspirado nasofaríngeo). Los síntomas maternos se consideraron leves cuando se limitaron a clínica de vías altas o fiebre, moderados en aquellos casos con necesidad de soporte respiratorio y graves si requirieron ingreso en unidad de críticos.

Se define la prematuridad como el nacimiento que ocurre antes de completarse la semana 37 de gestación. Se puede clasificar en prematuros extremos (24-27+ 6 SG), muy prematuros (28-31 + 6 SG), moderadamente prematuros (32-33 + 6 SG) y prematuros

Tabla 1
Características maternas

<i>Momento infección materna</i>	
Primer trimestre	31/109 (28,4%)
Segundo trimestre	27/109 (24,8%)
Tercer trimestre	51/109 (46,8%)
<i>Patología obstétrica</i>	
Preeclampsia	10/109 (9,2%)
Diabetes gestacional	7/109 (6,4%)
Colestasis del embarazo	2/109 (1,8%)
<i>Síntomas infección SARS-CoV-2</i>	
Asintomáticas	48/109 (44%)
Leves	53/109 (48,6%)
Moderados	7/109 (6,4%)
Graves	1/109 (0,9%)
<i>Finalización de la gestación</i>	
Eutóxico	80/109 (73,4%)
Instrumentado	9/109 (8,3%)
Cesárea	20/109 (18,3%)

Tabla 2
Causas de ingreso en neonatología

<i>Momento infección materna</i>	
Distrés respiratorio	2/8 (25%)
Ictericia	2/8 (25%)
Prematuridad	1/8 (12,5%)
Convulsiones	1/8 (12,5%)
Metabolopatía	1/8 (12,5%)
Sepsis precoz	1/8 (12,5%)

tardíos (34-36 + 6 SG). El término bajo peso se define como aquellos RN con un peso inferior a 2.500 g o por debajo del percentil 10 del peso adecuado para su edad gestacional según los estudios poblacionales.

El análisis estadístico se realizó con SPSS v.22. Se utilizaron estadísticos descriptivos y tablas cruzadas.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de investigación del centro. Se obtuvo el consentimiento informado de las gestantes para su inclusión en el estudio. Durante todo el proceso de investigación se respetaron los principios recogidos en la Declaración de Helsinki.

Resultados

Se ha incluido a un total de 109 madres y 109 neonatos durante el periodo comprendido entre mayo del 2020 y junio del 2021. El 28,4% (31/109) de las infecciones maternas fueron diagnosticadas en el primer trimestre; el 24,8% (27/109), en el segundo y el 46,8% (51/109), en el tercero. De estas últimas, 15 gestantes (29,4%) fueron diagnosticadas en el momento del ingreso para el parto. El 56% de las infecciones maternas fueron sintomáticas; de estas, el 7,3% requirió ingreso con soporte respiratorio. Únicamente una gestante precisó ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. En cuanto a la enfermedad obstétrica, el 9,2% presentó preeclampsia, el 6,4% diabetes gestacional y 1,8% colestasis del embarazo. Los datos epidemiológicos y clínicos se resumen en la [tabla 1](#).

En referencia a los RN, la edad gestacional media fue de 39 semanas \pm 1,3 semanas (rango 30 + 5-41 + 2), con una media de peso al nacimiento de 3.232 \pm 512 g (rango 1.115-4.295 g) y un perímetro craneal de 35 cm. El 6% de los neonatos fueron prematuros; 6 prematuros tardíos y un muy prematuro. El 7,6% fue de bajo peso al nacer y el 3,4% presentó un perímetro craneal < p3. El parto se finalizó por cesárea en el 18,3% de los casos. La media del test de Apgar a los 5 min fue de 10 (rango 6-10). Dos pacientes (1,8%) precisaron reanimación neonatal avanzada.

En referencia a los ingresos en Neonatología, se detallan sus causas en la [tabla 2](#). Ocho RN (7,3%) precisaron ingreso y el distrés

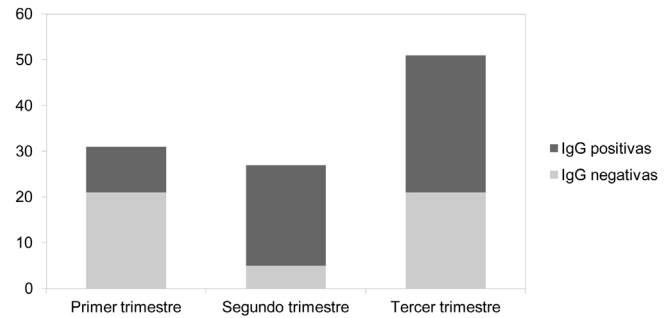


Figura 1. Serologías IgG según trimestre de infección.

respiratorio fue la causa más frecuente seguida de la ictericia patológica. La media de la estancia hospitalaria fue de 11 \pm 9 días (rango 2-26 días). Ninguno de los pacientes falleció.

La PCR para SARS-CoV-2 en aspirado nasofaríngeo realizada a las 24 h de vida de los RN de mujeres con cribado positivo en el momento del parto resultó negativa en todos los casos. A los 15 días de vida, se repitió aspirado nasofaríngeo a 18/30 (60%) de estos RN con madre positiva en el momento del parto, encontrando solo un positivo.

Ningún RN presentó anticuerpos tipo IgM positivos. Las IgG fueron positivas en el 56,9% de los RN. En cuanto al momento de la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo de las madres que sufrieron la infección en el primer trimestre, mostraron IgG positivas el 32,2% de los RN; en el segundo, el 81,5% de los RN resultaron positivos y en el tercer trimestre, el 58,8% de neonatos. Se resume en la [figura 1](#).

Discusión

Los datos obtenidos en la literatura y en nuestro estudio sobre la infección vertical por SARS-CoV-2 no parece que tenga graves consecuencias sobre el RN ni tampoco la adquisición mediante transmisión comunitaria¹⁻³. En nuestro estudio no se ha constatado ningún caso de infección vertical con detección de virus en muestras neonatales ni tampoco se han evidenciado inmunoglobulinas tipo M en RN que indicarían infección neonatal perinatal. Se ha detectado solo un caso asintomático de infección horizontal en los primeros 15 días de vida.

Los datos epidemiológicos encontrados en nuestra serie sobre prematuridad y bajo peso al nacer no difieren de los datos poblacionales generales²³. Esto lo apoyan distintos artículos^{18,19,24} que reflejan que en las gestantes asintomáticas o con síntomas leves no hay un incremento en el riesgo de parto prematuro.

Solo el 60% de los niños nacidos de madres infectadas por SARS-CoV-2 durante la gestación tuvieron IgG específica frente al virus. Se sabe que el paso transplacentario de inmunoglobulinas aumenta según avanza la gestación¹³ y, por lo tanto, esperaríamos encontrar mayor porcentaje de RN con seroconversión durante el tercer trimestre. Sin embargo, en nuestro estudio la mayoría de los RN adquirieron anticuerpos si la madre había presentado la infección durante el segundo trimestre en comparación con el primero y el tercero. Esto probablemente es debido a que durante el tercer trimestre se incluyen también aquellas gestantes con infección por SARS-CoV-2 en el momento del parto. Si analizamos los RN con madres infectadas en el momento del parto, observamos que el 67% de los casos presentan IgG negativas (10/15). De estos datos se deduce que el tiempo entre la infección materna y la obtención de anticuerpos es un factor determinante para la transferencia de anticuerpos al RN. En este sentido, en el tercer trimestre encontramos mayor proporción de gestantes asintomáticas (51%) en comparación con el segundo (18,5%). Esto se debe a la realización dirigida

del cribado en pacientes sintomáticas o con contactos estrechos durante el segundo trimestre a diferencia del cribado general realizado en el tercero. Por lo expuesto, otra variable determinante en el paso transplacentario de anticuerpos sería la carga viral de la gestante.

La vacunación durante la gestación es capaz de generar inmunidad en los RN^{25,26} e idealmente debería realizarse antes del tercer trimestre de gestación para poder proteger suficientemente al RN, como indica nuestro estudio. Más estudios sobre la adquisición de inmunoglobulinas con la vacunación tanto en la madre como en el RN son necesarios, así como determinar los principales factores asociados en su seroconversión, como el tiempo transcurrido desde la infección hasta al parto y la carga viral como sugiere este trabajo.

Como limitaciones del estudio se debe resaltar que se trata de un estudio unicéntrico y retrospectivo. Cabe destacar también que en aquel momento en nuestro centro no se especificaba el valor del umbral de ciclo (Ct en sus siglas en inglés), variable que se podría correlacionar con la carga viral de la gestante y su consecuente mayor o menor paso transplacentario de anticuerpos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Moreno SC, To J, Chun H, Ngai IM. Vertical transmission of COVID-19 to the neonate. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2020.
2. 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 Pediatr Pathol.* 2020;39:246-50.
3. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA.* 2020;323:1846-8.
4. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in mime pregnant women: A retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020;395(10226):809-15.
5. Ferrazzi E, Frigerio L, Savasi V, Vergani P, Prefumo F, Barresi S, et al. Vaginal delivery in SARS-CoV-2-infected pregnant women in Northern Italy: A retrospective analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2020;127:1116-21.
6. Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, Malinowski AK, Vlachodimitropoulou E, Parks WT, et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active sars-cov-2 infection. *CMAJ.* 2020;192:E647-50.
7. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11.
8. Solís-García G, Gutiérrez-Vélez A, Pescador Chamorro I, Zamora-Flores E, Vigil-Vázquez S, Rodríguez-Corralles E, et al. Epidemiología, manejo y riesgo de transmisión de SARS-CoV-2 en una cohorte de hijos de madres afectas de COVID-19. *An Pediatría.* 2021;94:173-8.
9. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 2020;174:722-5.
10. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99:823-9.
11. Jackson WM, Price JC, Eisler L, Sun LS, Lee JJ. COVID-19 in pediatric patients: A systematic review. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2022;34:141-7.
12. González Brabin A, Iglesias-Bouzas MI, Nieto-Moro M, Martínez de Azagra-Garde A, García-Salido A. Apnea neonatal como manifestación inicial de infección por SARS-CoV-2. *An Pediatría.* 2020;93:215-6.
13. Salazar Torres L, Ávila Gamboa D. *Inmunología perinatal.* Femina. 2014:185-92.
14. Flannery DD, Gouma S, Dhudasia MB, Mukhopadhyay S, Pfeifer MR, Woodford EC, et al. Assessment of maternal and neonatal cord blood SARS-CoV-2 antibodies and placental transfer ratios. *JAMA Pediatr.* 2021;175:594-600.
15. Edlow AG, Li JZ, Collier ARY, Atyeo C, James KE, Boatman AA, et al. Assessment of maternal and neonatal SARS-CoV-2 viral load, transplacental antibody transfer, and placental pathology in pregnancies during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open.* 2020;3, e2030455.
16. Bwire GM, Njiro BJ, Mwakawanga DL, Sabas D, Sunguya BF. Possible vertical transmission and antibodies against SARS-CoV-2 among infants born to mothers with COVID-19: A living systematic review. *J Med Virol.* 2021;93:1361-9.
17. Muldoon KM, Fowler KB, Pesch MH, Schleiss MR. SARS-CoV-2: Is it the newest spark in the TORCH? *J Clin Virol.* 2020;127:104372.
18. Kyle MH, Glassman ME, Khan A, Fernández CR, Hanft E, Emeruwa UN, et al. A review of newborn outcomes during the COVID-19 pandemic. *Semin Perinatol.* 2020;44.
19. Di Toro F, Gjoka M, di Lorenzo G, de Santo D, de Seta F, Maso G, et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:36-46.
20. Figueiro-Filho EA, Yudin M, Farine D. COVID-19 during pregnancy: An overview of maternal characteristics, clinical symptoms, maternal and neonatal outcomes of 10,996 cases described in 15 countries. *J Perinat Med.* 2020;48:900-11.
21. Ghelichkhani S, Jenabi E, Jalili E, Alishirzad A, Shahbazi F. Pregnancy outcomes among SARS-CoV-2-infected pregnant women with and without underlying diseases: A case-control study. *J Med Life.* 2021;14:518-22.
22. Epelboin S, Labrosse J, de Mouzon J, Fauque P, Gervoise-Boyer M-J, Levy R, et al. Obstetrical outcomes and maternal morbidities associated with COVID-19 in pregnant women in France: A national retrospective cohort study. 2020;18:e1003857.
23. Kugelman N, Nahshon C, Shaked-Mishan P, Cohen N, Sher ML, Gruber M, et al. Maternal and neonatal SARS-CoV-2 immunoglobulin G antibody levels at delivery after receipt of the BNT162b2 messenger RNA COVID-19 vaccine during the second trimester of pregnancy. *JAMA Pediatr.* 2022;176:290-5.
24. Dumitriu D, Emeruwa UN, Hanft E, et al. Outcomes of neonates born to mothers with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection at a large medical center in New York City. *JAMA Pediatr.* 2021;175:157-67.
25. Kugelman N, Nahshon C, Shaked-Mishan P, Cohen N, Sher ML, Gruber M, et al. Maternal and neonatal SARS-CoV-2 immunoglobulin G antibody levels at delivery after receipt of the BNT162b2 messenger RNA COVID-19 vaccine during the second trimester of pregnancy. *JAMA Pediatr.* 2022;176:290-5.
26. Beharier O, Mayo RP, Raz T, Sacks KN, Schreiber L, Suissa-Cohen Y, et al. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J Clin Invest.* 2021;131.