## **CARÁCTERÍSTICAS**

# ¿CÓMO AFECTA EL COVID A LA MADRE Y AL BEBÉ?

A las mujeres embarazadas les va peor que a otras, aunque los riesgos para el feto son ligeros.

Revista Nature, por Nidhi Subbaraman, Periodista Senior, 11 de marzo, 2021



Una mujer embarazada asiste a una celebración en Caracas. Los datos muestran que las mujeres embarazadas enfrentan mayores riesgos de infección por SARS-CoV-2.

Yalda Afshar tenía unos dos meses de embarazo cuando los informes de COVID-19 comenzaron a surgir en los Estados Unidos en febrero del año pasado. Como un obstetra manejando embarazos de alto riesgo en la Universidad de California, Los Ángeles, Afshar sabía que los virus respiratorios son especialmente peligrosos para las mujeres embarazadas.

Había muy pocos datos sobre los efectos del virus SARS-CoV-2 y, a medida que aumentaban los casos, se sentía como si volara a ciegas, tanto mientras aconsejaba a sus pacientes, como con sus propias preocupaciones sobre contraer el virus, y transmitirlo a su bebé y a su familia. Pero la situación también la acercó a las mujeres que ella estaba tratando. "Tenía este sentido de solidaridad que no había sentido antes", dice. "Era una inspiración para trabajar más duro y tratar de conseguir responder más rápido."

Afshar lanzó uno de los primeros registros en los Estados Unidos para rastrear a las mujeres que habían dado positivo al virus durante el embarazo, trabajando con colegas de todo el país para reclutar y seguir a los participantes. Más de una docena de proyectos similares fueron lanzados a lo largo del 2020.

Ahora, más de un año después de la pandemia, las investigaciones de grupos de todo el mundo han demostró que las mujeres embarazadas con COVID-19 tienen un mayor riesgo de hospitalización y de enfermedad grave que las mujeres de la misma edad que no están embarazada. Las tasas de enfermedad grave y de muerte también es mayor en mujeres embarazadas de ciertos grupos raciales y étnicos minoritarios que en aquellos en grupos no minoritarios, reflejando la situación en la población en general.

La buena noticia es que los bebés están en su mayoría a salvó una infección respiratoria grave, y no suele enfermarse. Muestras de la placenta, el cordón umbilical y la sangre de las madres y de los bebés indican que el virus rara vez cruza de la madre al feto. Sin embargo, algunos datos preliminares sugieren que la infección con el virus puede dañar la placenta, posiblemente causando lesiones al bebé.

Quedan muchas preguntas. Los investigadores quieren saber qué tan extendida está la infección por COVID-19 entre las mujeres embarazadas en general, porque la mayoría de los datos se recopilan de mujeres que terminan en el hospital por cualquier motivo durante su embarazo. Ellos también están estudiando si las mujeres son más vulnerables a contraer una infección viral, o sus repercusiones, en cualquier fase particular del embarazo o durante la recuperación postparto.

En particular, un vacío de datos se abre alrededor de la seguridad de la vacunación. Siguiendo las normas establecidas, ninguno de los principales fabricantes de vacunas inscribió a mujeres embarazadas en sus primeros ensayos, aunque algunos ensayos actuales y planificados ahora lo están haciendo. A medida que los sistemas de salud alrededor del mundo empezaron a aplicar las vacunas, los entes reguladores han ofrecido recomendaciones vagas o contradictorias sobre si las mujeres a las embarazadas se les debe ofrecer. En enero, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó que las vacunas de ARN mensajero elaboradas por Moderna y Pfizer / BioNTech se ofrezcan sólo a las mujeres embarazadas con mayor riesgo: aquellas que trabajan en posiciones de primera línea o con condiciones de salud, y solo después de la consulta con su médico. Luego agregó una aclaración que decía a las vacunas planteadas no se conocen riesgos específicos durante el embarazo. Un portavoz de la OMS le dijo a Nature que, debido a la falta de datos, la agencia "no pudo proporcionar una amplia recomendación para la vacunación de las mujeres embarazadas".



Una mujer viste a su bebé, nacido por cesárea cuando fue intubada en el hospital.

## **Riesgos prenatales**

De manera abrumadora, los médicos contactados por Nature dicen que recomendarían que a las mujeres embarazadas se les ofrezca la vacuna después de la consulta médica." Dado lo que sabemos sobre el mayor riesgo de hospitalización, mortalidad, parto prematuro: para mí, es una obviedad", dice Kristina Adams Waldorf, obstetra e investigadora de la Universidad de Washington en Seattle.

No es de extrañar que los virus respiratorios planteen una amenaza para las mujeres embarazadas, cuyos pulmones están ya trabajando más duro de lo habitual. Cuando el útero crece empuja contra el diafragma, reduciendo la capacidad pulmonar y agotando un suministro de oxígeno dividido entre la madre y feto. Además de eso, el embarazo causa una depresión en el sistema inmunológico para no dañar al bebé. Eso hace que las mujeres sean más susceptibles a las complicaciones de la infección. Tomemos la influenza: las mujeres embarazadas que la contraen tienen un mayor riesgo de hospitalización en comparación con mujeres que no están embarazadas. Las mujeres embarazadas que contrajeron la gripe H1N1 durante la pandemia de 2009-10 tenían un mayor riesgo de tener partos prematuros y muerte fetal. <sup>2</sup>

Así, los obstetras de todo el mundo observaron con creciente alarma, a principios del año pasado como aumentaban las infecciones por SARS-CoV-2 a nivel mundial, preocupado por cómo afectaría a sus cargas duales: madre y feto.

Los primeros datos de China indicaron que a las mujeres embarazadas no les fue mucho peor que a las mujeres no embarazadas de la misma edad.<sup>3</sup> Pero los médicos se mostraron escépticos. "Eso realmente no resonó tan bien en la mayoría de los obstetras", dice Andrea Edlow, una obstetra en el Vincent Center for Reproductive Biology, en el Hospital General de Massachusetts en Boston. Además, dice ella, todo el mundo vió los signos en sus pacientes: "Las mujeres embarazadas se estaban poniendo más enfermas que otras mujeres."

Una gran cantidad de informes de todo el mundo comenzó a completar la imagen. Un análisis de 77 estudios de cohortes publicados el pasado mes de septiembre <sup>4</sup> dejó en claro que las mujeres embarazadas son un grupo de alto riesgo. La revisión incluyó datos de más de 11.400 mujeres con diagnóstico confirmado o de sospecha de COVID-19, que fueron hospitalizadas durante su embarazo por cualquier motivo. Las probabilidades de las mujeres embarazadas con diagnóstico de COVID-19 ingresen en la unidad de cuidados intensivos (UCI) fueron 62% más altos que para mujeres no embarazadas en edad reproductiva, y las probabilidades de necesitar ventilación invasiva fueron 88% más altos. Un estudio <sup>5</sup> del CDC se hizo eco de estos hallazgos. El estudio incluyó más de 400.000 mujeres con una prueba positiva y síntomas de COVID-19, de los cuales 23.434 estaban embarazadas, y encontraron aumentos similares en las probabilidades de ingreso en la UCI y de ventilación invasiva en las mujeres embarazadas (consulte "Riesgos de COVID en el embarazo").

Se debe concienciar a los trabajadores de la salud que las mujeres embarazadas tienen menos probabilidades que las mujeres no embarazadas de mostrar síntomas de COVID-19, dice Shakila Thangaratinam, investigadora en salud materna y perinatal en la Universidad de Birmingham, Reino Unido, que dirigió el análisis<sup>4</sup> de los 77 estudios. Pero ella reconoció que la muestra estaba restringida, al incluir solo a las mujeres que fueron hospitalizadas por alguna razón, y que esto podría esconder la escala del problema. "Creo que tenemos que empezar a obtener información sistemáticamente sobre lo que está sucediendo en la comunidad," dice.

Las mujeres embarazadas con COVID-19 tuvieron una mayor tasa de parto prematuro que las que no tenían la enfermedad, según datos de dos registros que rastrearon más de 4000 mujeres con COVID-19 confirmado o sospechado en los Estados Unidos y el Reino Unido. Doce por ciento de los participantes en el registro del Reino Unido parieron antes de las 37 semanas, en comparación con la tasa para 2020 del 7,5% en Inglaterra y Gales; en los Estados Unidos, el 15,7% de las mujeres con COVID-19 experimentó un parto prematuro (la tasa nacional esperada es del 10%). De acuerdo con el Análisis de Thangaratinam<sup>4</sup>, las mujeres embarazadas con COVID-19 tenían tres veces más probabilidades de un parto prematuro, en comparación con las sin enfermedad.

# "Si estamos preocupados por la mortalidad neonatal o el retraso del crecimiento intrauterino, esto que no es más probable ".

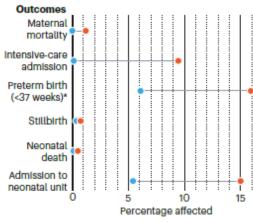
Las personas embarazadas de minorías raciales o los grupos étnicos parecen experimentar las mismas disparidades que los investigadores encuentran en los resultados del COVID-19 en la población en general. "Fueron viendo exactamente el mismo camino," dice Mónica McLemore, que estudia la justicia reproductiva en la Universidad de California, San Francisco. Para obtener más información, Afshar está colaborando con Mc Lemore y otros que realizan un estudio con participación comunitaria, en su registro de más de 1300 personas, el 10% es negro y el 36% hispano o latino, porque el grupo incluye activamente diversos grupos de pacientes. Esta cohorte también incluyó individuos transgénero.

Múltiples estudios convergen en otros factores de riesgo que empeoran el COVID-19 durante el embarazo, incluyendo la obesidad, la presión arterial alta y diabetes gestacional.<sup>4</sup> Pero se necesitan más datos para cuantificar el papel que desempeña cada factor, afirma Thangaratinam.

### COVID RISKS IN PREGNANCY

Pregnant women who contract COVID-19 are more likely to need intensive treatment than are those without the infection, according to an analysis of 77 clinical studies. Their babies are more likely to be born preterm, although the risk of death was low in babies born to both groups.

- Pregnant women with COVID-19 Sample size: 427
- Pregnant women without COVID-19 Sample size: 694



\*Sample sizes: 44 pregnant women with COVID-19; 295 pregnant women without COVID-19

#### De mamá a bebé

Si una madre contrae COVID-19, ¿su bebé será afectado? El parto prematuro puede conducir a problemas de salud en la vida posterior. Pero la mayoría de los partos prematuros en las mujeres con COVID-19 ocurren en los últimos tres meses de embarazo, cuando el feto tiene las mejores probabilidades de un desarrollo saludable.

De manera tranquilizadora, el COVID-19 hasta ahora no ha sido vinculado a un claro aumento en las tasas de mortalidad neonatal o retraso en el crecimiento fetal. "Podemos estar relativamente tranquilos, porque si estamos preocupados por la mortalidad neonatal o por el retraso del crecimiento, eso ya no es una posibilidad", dice Christoph Lees, un obstetra en el Imperial College de Londres, que formó parte del equipo que comparó los datos del registro para 4.000 mujeres en los Estados Unidos y el Reino Unido.

Una gran incógnita al comienzo de la pandemia era si el SARS-CoV-2 podía transmitir de la madre al bebé. Edlow, ansioso por averiguarlo, impulsó a su equipo, a partir de los estudios de obesidad en ratones, a crear un registro de pacientes embarazadas y un depósito de muestras biológicas. Al cerrar los laboratorios no esenciales, otros investigadores donaron equipos médicos y reactivos, y el equipo de Edlow comenzó a recopilar y estudiar muestras de plasma, plasma del cordón umbilical y placentas.

Los últimos estudios publicados de su grupo el 7 de diciembre se unieron a un conjunto de datos que mostraba que esta "transmisión vertical" era poco común. En 62 mujeres embarazadas que dieron positivo en SARS-CoV-2 por medio de un hisopado de nariz o garganta, el equipo de Edlow no encontró evidencia de virus en la sangre o sangre del cordón umbilical, y ninguno de los 48 bebés que se testearon con hisopados dieron positivo para el virus al nacer. "Es un hecho afortunado del SARS-CoV-2 que no estemos teniendo recién nacidos enfermando mucho y muriendo", dice Edlow.

El equipo de Afshar también descubrió que a los bebés nacidos de madres infectadas generalmente les fue bien. En un estudio<sup>8</sup> que comparó a 179 bebés nacidos de mujeres que dieron positivo en la prueba para el SARS-CoV-2, con 84 nacidos de madres que dieron negativo, la mayoría de los bebés estaban sanos en nacimiento y durante 6 a 8 semanas después.

La cuestión de si la inmunidad de una madre se transfiere a su bebé son un poco más complicadas. El equipo de Edlow y otros han encontrado anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en la sangre del cordón umbilical de mujeres que habían sido infectadas <sup>9,10</sup>, pero aún no está claro cuánta protección esos niveles le confieren al feto, dice Edlow.

Las infecciones virales graves en las madres han sido relacionadas con una mayor probabilidad de depresión y con el trastorno del espectro autista en los niños, <sup>11</sup> y los investigadores se preguntaron si el SARS-CoV-2 también podría tener este efecto. Aún no hay evidencia de que si la infección por SARS-CoV-2 en las madres pueda afectar a sus bebés de esta manera, y cualquiera de estos vínculos podría tardar años en establecerse, pero algunos investigadores están observando a sus cohortes por cualquier retraso en el desarrollo neurológico; el equipo de Afshar seguirá a los bebés durante su primer año, después del nacimiento.

En casos raros, la placenta puede ser un actor clave en la enfermedad, dice David Baud, un obstetra de la Universidad de Lausana en Suiza que está estudiando un grupo de 1.700

mujeres embarazadas de todo el mundo, utilizando la arquitectura de un registro que su equipo había desarrollado para estudiar el virus del Zika en el 2009.

Los datos no publicados de Baud sugieren que en un pequeño número de casos de COVID-19 en mujeres embarazadas, una respuesta inflamatoria, en defensa del cuerpo contra el virus, daña el tejido placentario, de la misma forma que el tejido pulmonar puede ser devastado. En tres casos, observó, en bebés cuyas madres mostraron estos cambios placentarios, nacieron con daño cerebral.

#### Datos de vacunas en blanco

Todo esto convence a la mayoría de los médicos de que las mujeres embarazadas mujeres deben ser priorizadas para las vacunas COVID-19. Pero debido a que los primeros ensayos de vacunas las mujeres embarazadas fueron excluidas, no hay respuesta a las preguntas sobre la seguridad de las vacunas en este grupo. "Creo que fue un gran error no incluirlas, porque ahora son esencialmente en todo el mundo es un conejillo de indias", dice Adams Waldorf.

Los reguladores han tomado caminos diferentes, dejando a muchas mujeres embarazadas que decidan ellas mismas. Tanto el CDC como el Comité Conjunto de Vacunación e Inmunización del Reino Unido recomiendan que las mujeres embarazadas en alto riesgo de contraer la enfermedad, es decir aquellas con una condición subyacente o trabajadores de primera línea, debe decidir con un médico si desean obtener una vacuna. El gobierno suizo inicialmente no dió prioridad a las mujeres embarazadas cuando comenzó la implementación de las vacunas, citando la falta de datos. Baud no está de acuerdo con esa decisión, argumentando que el riesgo de la enfermedad que plantea a las personas embarazadas es mayor, y que la biología de una vacuna de ARNm no les plantea ninguna amenaza específica. "Es muy, muy, muy poco probable que esta vacuna induzca problemas para las pacientes embarazadas o el feto". La Oficina Federal Suiza de Salud Pública ahora sugiere que las mujeres embarazadas con ciertas las enfermedades crónicas consideren vacunarse.

En los Estados Unidos, la FDA y el CDC están en conjunto monitoreando los efectos de la vacunación en mujeres embarazadas. Un equipo de la Universidad de Washington estableció una encuesta para mujeres embarazadas, amamantando o planeando un embarazo y que habían recibido la vacuna, y había recogido 12.000 respuestas a finales de enero.

El asesor médico en jefe de Estados Unidos, Anthony Fauci dijo en febrero que 20.000 mujeres habían recibido las vacunas Pfizer/ BioNTech o Moderna, y las agencias no encontraron "señales de alerta". Y casi un año después de los ensayos de fase I de las vacunas COVID-19 comenzaron en las personas, Pfizer ha comenzado un ensayo en mujeres embarazadas.

Los investigadores y los grupos de defensa quieren utilizar el ejemplo de COVID-19 para cambiar los estándares de futuros ensayos clínicos, e incluir mujeres embarazadas desde el principio. Los líderes del Instituto Nacional Eunice Kennedy Shriver de Salud Infantil y Desarrollo Humano en Bethesda, Maryland, parte del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, argumentó<sup>12</sup> en febrero que "Las personas embarazadas y lactantes no deben estar protegido de participar en la investigación, pero más bien debería protegerse mediante la investigación".

La preocupación de que este grupo sea olvidado es lo que motivó a Afshar a poner en marcha su colaboración en primer lugar. "Las personas embarazadas están gravemente marginados de los estudios. Y si no estamos investigando para responder estas preguntas, nadie más lo hace."

### Referencias

- 1. Mertz, D., Lo, C. K.-F., Lytvyn, L., Ortiz, J. R. & Loeb. M. BMC Infect. Dis. 19, 683 (2019).
- 2. Rasmussen, S. A., Jamieson, D. J. & Uyeki, T. M. Am. J. Obstet. Gynecol. 207, S3–S8 (2012).
- 3. Chen, H. et al. Lancet 395, 809–815 (2020)
- 4. Allotey, J. et al. Br. Med. J. 370, m3320 (2020).
- 5. Zambrano, L. D. et al. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 69, 1641–1647 (2020).
- 6. Mullins, E. et al. Ultrasound Obstet. Gynecol. https://doi.org/10.1002/uog.23619 (2021).
- 7. Edlow, A. G. et al. JAMA Netw. Open 3, e2030455 (2020).
- 8. Flaherman, V. J. et al. Clin. Infect. Dis. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1411 (2020).
- 9. Flannery, D. D. et al. JAMA Pediatr. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0038 (2021).
- 10. Atyeo, C. et al. Cell 184, 628-642 (2021).
- 11. al-Haddad, B. J. S. et al. JAMA Psychiatry 76, 594-602 (2019).
- 12. Bianchi, D. W., Kaeser, L. & Cernich, A. N. J. Am. Med. Assoc. https://doi.org/10.1001/jama.2021.1865 (2021).