

Aspectes perinatals del nadons prematurs nascuts per pneumònia covid-19 materna greu

María Castillo-Martínez, Raquel Jordán-Lucas, Ana Creus-Molins, María Concepción Céspedes, Cristina Ferrer Mileo, Laura Morató Guardia, Félix Castillo Salinas

Servei de Neonatologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

RESUM

Fonament. En els mesos de juliol i agost del 2021, coincidint amb l'onada de SARS-CoV-2 a causa de la variant delta del virus i amb la vacunació poblacional encara incompleta, a l'hospital Vall d'Hebron hi va haver diversos ingressos de nounats prematurs a causa de pneumònia greu per covid-19 materna, en ser aquest un centre de referència per a gestants amb covid-19 greu. En aquest treball es recullen les característiques més rellevants d'aquesta població.

Objectiu. Descriure l'experiència amb nounats prematurs a causa de pneumònia greu per SARS-CoV-2 materna.

Mètode. Es tracta d'un treball descriptiu que reuneix els casos atesos a l'Hospital Vall d'Hebron (Barcelona) durant dos mesos, i en mostra les característiques clíniques principals.

Resultats. La majoria dels pacients van ser negatius per a SARS-CoV-2 en els aspirats fets durant l'ingrés, no van requerir suport respiratori perllongat ni van presentar patologies importants més enllà de les associades a la prematuritat. Destaca la freqüència de símptomes gastrointestinals i problemes en l'alimentació, probablement causats per la dificultat d'accés a la llet materna pròpia per gravetat clínica o derivats de la inflamació en el context perinatal.

Conclusions. Es tracta d'una mostra petita, de manera que són necessaris més estudis per poder extreure'n conclusions.

Paraules clau: *Pneumònia covid-19. Prematuritat.*

PREMATURIDAD POR NEUMONÍA COVID-19 MATERNA GRAVE

Fundamento. En los meses de julio y agosto de 2021, coincidiendo con la ola de SARS-CoV-2 debida a la variante delta del virus y a la vacunación poblacional incompleta, en el Hospital Vall d'Hebron hubo varios ingresos de recién nacidos prematuros debido a neumonía grave materna, al ser este un centro de referencia para gestantes con infección por covid-19 grave. En este trabajo se recogen las características más relevantes de dicha población.

Objetivo. Describir la experiencia con recién nacidos prematuros a causa de neumonía grave por covid-19 materna.

Método. Se trata de un trabajo descriptivo que reúne los casos atendidos en nuestro hospital durante dos meses y muestra sus principales características clínicas.

Resultados. La mayoría de los pacientes fueron negativos para SARS-CoV-2 en los aspirados realizados durante su ingreso, no requirieron soporte respiratorio prolongado ni presentaron patologías importantes más allá de las asociadas a su prematuridad. Destaca la frecuencia de síntomas gastrointestinales y problemas en la alimentación, probablemente debidos a la dificultad en el acceso a leche materna propia por gravedad clínica y/o derivados de la inflamación en el contexto perinatal.

Conclusiones. Se trata de una muestra pequeña, por lo que son necesarios más estudios para poder extraer conclusiones.

Palabras clave: *Neumonía covid-19. Prematuridad.*

PRETERM BIRTHS DUE TO SEVERE MATERNAL COVID-19 PNEUMONIA

Background. During the months of July and August of 2021, during the SARS-CoV-2 delta variant wave in the context of incomplete vaccination of the population in Spain, several premature newborns due to severe maternal pneumonia were admitted in Hospital Vall d'Hebron, which is a reference center for pregnant women with severe Covid-19 infections. In this study we describe the essential characteristics of this population.

Objective. To describe the experience with premature neonates secondary to severe SARS-CoV-2 maternal pneumonia.

Method. Descriptive study of the clinical characteristics of all these newborns admitted during the months of July and August of 2021.

Results. Most of the patients were negative for SARS-CoV-2 in the microbiological tests performed, most of them did not require prolonged respiratory support and most of them did not present significant pathologies beyond those associated with their prematurity. There was a high frequency of gastrointestinal symptoms and feeding problems, mostly related to difficulties in accessing to breast milk due to maternal clinical severity and possibly to perinatal inflammatory context.

Conclusions. Considering the small sample size, more studies are necessary to further describe this population.

Keywords: *COVID-19 pneumonia. Prematurity.*

Correspondència: María Castillo Martínez
C/ Vallespir, 190, 4-2. 08014 Barcelona
617068383
castillomartinezmaria@gmail.com

Treball rebut: 02.03.2022
Treball acceptat: 04.11.2022

Introducció

La infecció per SARS-CoV-2 durant l'embaràs s'ha associat a una morbiditat materna significativa i a un augment de les taxes de naixements prematurs. Aquest augment del risc de part prematur s'ha associat a un augment directe del risc de ruptura prematura de membranes, però s'ha vinculat més sovint a malaltia greu materna, amb un augment del risc de preeclàmpsia o pneumònia greus¹. Una metaanàlisi recent va estimar que la taxa global de part prematur en gestants amb infecció activa per SARS-CoV-2 era tres vegades més alta que la de la població general i que, a més, suposava un augment del risc d'ingressar a la Unitat de Cures Intensives Neonatals; la malaltia materna era la principal causa del part preterme².

Durant els mesos de juliol i agost del 2021, en plena onada de SARS-CoV-2 causada per la variant delta del virus i amb una vacunació poblacional encara incompleta, vam comptar amb diversos ingressos de prematurs fills de gestants amb pneumònia covid-19 greu al nostre centre, l'Hospital Vall d'Hebron, que n'era el centre de referència. En aquest treball es recullen les característiques més significatives d'aquests nadons.

Material i mètodes

Estudi descriptiu en què es recullen les principals troballes en els pacients nascuts prematurs per quadre de pneumònia covid-19 greu materna durant els mesos de juliol i agost de l'any 2021.

TAULA I

Característiques globals de la mostra

Variable	Freqüència absoluta (percentatge)
Absència de vacunació materna per SARS-CoV-2	11* (100%) *Un dels parts va ser gemel·lar
Tipus de part	Cesària urgent: 11 (100%)
Causa del part prematur	Empitjorament respiratori matern: 11 (100%)
Necessitat de suport respiratori matern	Intubació endotraqueal: 6 (54%) Cànules nasals d'alt flux: 2 (18%) Ventimask: 3 (27%)
Corticoides materns prenatals	Betametasona: 1 (9%) Dexametasona: 5 (45%) Metilprednisolona: 1 (9%) No corticoides: 4 (36%)
Reanimació neonatal a la sala de parts	No requerida: 3 (35%) CPAP: 6 (50%) VPPI: 3 (25%)
Surfactació	Tècnica LISA: 3 (25%)
Intubació	0 (0%)
Dies de suport respiratori màxim durant l'ingrés	No requereix: 4 (33,33%) Menys de 24 h: 2 (16,67%) Entre 24-48 h: 1 (8,30%) Més de 48 h: 5 (41,67%)
Aspirat nasofaríngi neonatal	A les 24 h de vida: negatiu 11 (91,67%), positiu: 1 (8,3%) Als 4 dies de vida: negatiu: 11 (91,67%), positiu: 1 (8,3%) Als 10 dies de vida: negatiu 11 (91,67%), positiu: 1 (8,3%)
Reactants de fase aguda	Interleucina-6 a les 6 hores de vida > 120 pg/mL: 4 (33,33%) Proteïna C reactiva a les 6 hores de vida > 1 mg/dL: 0 (0%) Proteïna C reactiva a les 24 hores de vida > 1 mg/dL: 1 (8,3%)
Antibioteràpia empírica	No: 9 (75%) Sí: 3 (25%)
Nutrició enteral inicial	Llet materna pròpia/banc exclusiva: 4 (33,33%) Llet materna/fórmula artificial: 2 (16,67%) Mixa (seroteràpia/fórmula artificial prematur): 3 (25%) Fórmula artificial exclusiva: 3 (25%)
Síntomes gastrointestinals	Rectorràgies: 2 (16,67%) Vòmits de repetició: 1 (8,30%)

Resultats

A la unitat neonatal van ingressar durant aquest període dotze nounats prematurs fills d'onze mares (una gestació va ser gemel·lar) amb quadre de pneumònia per covid-19 greu, en els quals l'empitjorament respiratori matern va condicionar el naixement mitjançant cesària urgent. Cap de les mares estava vacunada contra el SARS-CoV-2 en aquell moment.

Les característiques globals i els aspectes perinatals més rellevants estan recollides a les Taules I i II. L'edat gestacional mitjana va ser de 33 setmanes de gestació i en tots els casos la causa de la cesària urgent va ser l'empitjorament respiratori matern. En sis dels casos (54%) la mare va requerir intubació endotraqueal i la resta va requerir suport respiratori no invasiu amb cànules nasals d'alt flux o oxigenoteràpia convencional amb dispositius tipus mascaretes Venturi.

Quant a l'administració de corticoides prenatals, en sis dels casos estava indicada la maduració dels parènquimes fetals, i es va dur a terme amb dexametasona en cinc casos i amb betametasona en el restant. En un altre dels casos en què no estava indicada la maduració a causa de l'empitjorament matern es va administrar metilprednisolona de manera prenatal.

Atesa la prematuritat dels pacients, quan van ingressar se'ls va fer a tots una analítica amb reactants de fase aguda al naixement i a les 24 hores de vida, i en la primera analítica es va observar una interleucina-6 de més de 120 pg/dl en quatre casos (punt de tall utilitzat al nostre centre com a marcador de sèpsia precoç); en tots els casos la proteïna C reactiva era baixa de forma seriada.

Vuit dels casos van presentar destret respiratori i tres van requerir surfactació mitjançant tècnica LISA.

La necessitat de suport respiratori més prolongada va ser de sis dies. En tres dels casos es va iniciar antibioteràpia empírica (tots amb clínica respiratòria), que es va mantenir fins a tenir el resultat de cultius, que van ser tots negatius.

Seguint el protocol hospitalari d'aquell moment, es van fer aspirats nasofaríngejcs per a SARS-CoV-2 dins de les primeres 24 hores de vida, als 4 dies i als 10 dies. Només es va comptar un cas positiu que, a més, va ser positiu en totes tres proves. Aquest cas positiu es va mantenir en un box individual fins a completar 15 dies d'aïllament, i la resta en un de comú amb aïllament tant de contacte com de gotes.

Tenint en compte la delicada situació clínica materna, en vuit casos es va iniciar nutrició enteral amb fórmula artificial (llet d'inici o fórmula per a prematur), que es va ajustar segons l'edat gestacional a pauta mixta amb seroteràpia en els casos en què estigués indicat. En tres d'aquests pacients es van observar problemes de tolerància i rectorràgies que es van resoldre amb el canvi a fórmula hidrolitzada, després d'haver descartat

TAULA II

Edat gestacional, pes al néixer i puntuació d'Apgar

Edat gestacional (SG)	Pes al néixer (grams)	Puntuació d'Apgar
33+4	2.230	8/9/9
33+2	2.220	3/6/8
34+4	2.100	7/8/9
36+2	2.743	9/10/10
34+6	2.340	7/8/9
35+3	3.150	7/8/9
31+1	1.355	7/8/9
35+0	1.965	7/8/9
34+6	2.530	8/9/9
31+2	1.560	6/8/8
36+1	1.770	8/8/9
36+1	1.920	9/9/9

prèviament altres possibles etiologies, principalment l'enterocolitis necrosant. En els altres quatre casos, en què la prematuritat dels pacients era més gran, es va prioritzar l'alimentació mitjançant llet materna de banc, i no hi va haver incidències.

Quan s'acabava el període de confinament de la mare, se li permetia l'entrada al box de la unitat. Es va permetre que el nounat estigués acompanyat del pare o un altre familiar, en cas que no es trobessin malalts ni requerissin aïllament preventiu per contacte amb la mare. En tots els casos, tant l'equip d'infermeria com el personal mèdic van promocionar el contacte entre mare i fill mitjançant tauletes i videotrucades en els casos en què la situació clínica materna ho possibilitava, i quan la situació clínica materna i del nounat ho van permetre, es van traslladar a l'hospital més pròxim al domicili per a la conciliació familiar.

Discussió

En general, els resultats disponibles a curt termini dels nadons nascuts de mares que van desenvolupar covid-19 durant l'embaràs semblen favorables i les taxes de transmissió vertical del SARS-CoV-2 reportades són molt baixes; la majoria representen la transmissió postnatal. A la nostra mostra únicament vam comptar amb un cas positiu des del naixement.

Els resultats neonatals adversos reportats dels nadons de mares amb covid-19 s'han atribuït principalment a la prematuritat o a comorbiditats. No obstant això, no s'ha de minimitzar la càrrega de malaltia, ja que hi ha estudis que apunten que fins al 25% dels nounats nascuts de mares infectades per covid-19 han estat ingressats en una unitat neonatal³. A la nostra mostra no es van reportar complicacions rellevants més enllà de

les associades a la prematuritat dels pacients; únicament destacaven els problemes gastrointestinals i de mala tolerància que es van donar en el 25% de la mostra i que han estat prèviament reportats en casos de nadons infectats⁴. Aquests problemes podrien tenir relació amb l'estat proinflamatori matern, l'administració de corticoides prenats o, més probablement, amb la impossibilitat d'establir la lactància materna en el moment del naixement. Encara que s'ha descrit que els nadons infectats poden presentar clínica gastrointestinal i problemes d'alimentació més sovint⁵, no s'ha demostrat aquesta relació en els nounats fills de mare SARS-CoV-2 positiva no infectats; per tant, no podem extreure conclusions d'aquest fet. L'impacte proinflamatori a curt termini de la infecció materna per SARS-CoV-2 en el fetus s'ha descrit en algunes cohorts petites i en una mostra de pacients amb covid-19 durant el tercer trimestre no es van trobar efectes sobre la immunitat cel·lular o humoral neonatal ni sobre la producció de citocines, a excepció d'IL-6 i IL-10. En aquesta mateixa sèrie, un nounat amb IL-6 extremament elevada va desenvolupar enterocolitis necrosant⁶. En aquest sentit, en la nostra mostra, deu d'onze pacients presentava la IL-6 alta –més de 17,86 pg/ml⁷, segons la bibliografia–, però només el 33% presentava una IL-6 en rang de risc de sèpsia, segons el nostre centre (>120 pg/mL).

Finalment, caldria destacar el problema de l'establiment del vincle amb el contacte pell amb pell amb la mare condicionat per la gravetat d'aquesta i també amb d'altres familiars, a causa de les restriccions de visites per la situació de pandèmia, que ha comportat la separació dels nadons de la família en cas de quarantena. Són diversos els autors i estudis que han donat suport a la necessitat d'establir el contacte pell amb pell entre mare i fill tant aviat com sigui possible amb les mesures d'aïllament pertinents⁸⁻¹⁰.

De cara a possibles futures situacions epidemiològiques similars, sembla oportuna la recollida dels aspectes més destacats d'aquests infants, sobretot en

relació amb l'alimentació i amb aspectes psicosocials, i es fa essencial establir la lactància materna precoç (directa o indirecta) o administrar llet materna de banc en cas de no estar disponible la primera.

Són necessaris més estudis i una mostra més amplia per tal de conèixer les característiques inherents a aquests pacients i poder establir conclusions pensant en un maneig òptim.

Bibliografia

- Papapanou M, Papaioannou M, Petta A, Routsis E, Farmaki M, Vlahos N, et al. Maternal and Neonatal Characteristics and Outcomes of COVID-19 in Pregnancy: An Overview of Systematic Reviews. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18:596.
- Allotey J, Fernández S, Bonet M, Stalling E, Yap M, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020; 370:m3320.
- Ryan L, Plötz FB, van den Hoogen A, Latour JM, Degtyareva M, et al. Neonates and COVID-19: state of the art. *Pediatric Research*. 2022;91:432-9.
- Wang J, Wang D, Chen G, Tao X, Zeng L, et al. SARS-CoV-2 infection with gastrointestinal symptoms as the first manifestation in a neonate. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2020;22:211-4; doi:http://dx.doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2020.03.006.
- Saheb Sharif-Askari N, Saheb Sharif-Askari F, Alabed M, Tamsah MH, Al Heialy S et al. Airways expression of SARS-CoV-2 receptor, ACE2, and TMPRSS2 is lower in children than adults and increases with smoking and COPD. *Molecular Therapy. Methods and Clinical Development*. 2020;18:1-6.
- Gee, S, Chandiramani M, Seow J, Pollock E, Modestini C, et al. The legacy of maternal SARS-CoV-2 infection on the immunology of the neonate. *Nat. Immunol*. 2021;22:1490-502.
- Grasa Ullrich J, Rite Gracia S, Grasa Biec J, Marco Tello A, Rite Montañés S, et al. Valores de referencia de interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a) en recién nacidos sanos. *Anales de Pediatría*. 2001;54(5):526-7.
- Davanzo R, Merewood A, Manzoni P. Skin-to-Skin Contact at Birth in the COVID-19 Era: In Need of Help! *American Journal of Perinatology*. 2020;37(S02):S1-S4.
- Lubbe W, Botha E, Vilen HN, Reimer P. Breastfeeding during the COVID-19 pandemic – a literature review for clinical practice. *International Breastfeeding Journal*. 2020;15:82.
- Falsaperla R, Giacchi V, Lombardo G, Mauceri L, Germana L, et al. Neonates Born to COVID-19 Mother and Risk in Management within 4 Weeks of Life: A Single-Center Experience, Systematic Review, and Meta-Analysis. *American Journal of Perinatology*. 2021;38(10):1010-22.