

Covid-19 y la programación fetal

Drs. Pablo E. Hernández-Rojas. PhD,^{1,2} Luzardo Canache. PhD.³

RESUMEN

La teoría de la programación fetal sostiene que los cambios patológicos en el entorno celular del feto producen cambios en el entorno epigenético, que activan segmentos del ADN del individuo que más adelante en la vida producirán enfermedades en adultos, como metabólicas, neurológicas y psiquiátricas. La pandemia de covid-19, causada por el virus SARS-CoV-2, y su principal complicación, la neumonía atípica viral, conduce a una alta tasa de morbilidad y mortalidad. Las mujeres son más susceptibles de complicarse durante el embarazo, lo que traería problemas fetales a corto y largo plazo, a través del enfoque paradigmático de la desprogramación. Se llevó a cabo una revisión bibliográfica, analizando las situaciones maternas, placentarias y fetales dentro del tratamiento obstétrico, así como los diferentes miembros del equipo de salud involucrados en esta enfermedad, con el fin de obtener un mejor resultado a largo plazo en los descendientes de las afectadas.

Palabras clave: Covid-19, SARS-CoV-2, Embarazo, Coronavirus, Programación fetal.

SUMMARY

Fetal programming theory holds that pathological changes in the fetus' cellular environment produce changes in the epigenetic environment, which activate segments of the individual's DNA that later in life will produce adult diseases, such as metabolic, neurological, and psychiatric diseases. The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, and its main complication, viral atypical pneumonia, leads to high morbidity and mortality rate. Women are more susceptible during pregnancy to complicate, which would bring fetal problems in the short and long term, through the paradigmatic approach of deprogramming. We carried out a bibliography review, analyzing maternal, placental and fetal situations within obstetric management, as well as the different members of the health team involved in this disease, in order to improve a better long-term outcome of the affected women's offspring.

Keywords: Covid-19, SARS-CoV-2, Pregnancy, Coronavirus, Fetal programming.

INTRODUCCIÓN

El coronavirus recién descubierto, llamado SARS-CoV-2, agente causal de la pandemia llamada covid-19, forma parte de una familia viral cuyos serotipos diversos han causados diferentes brotes epidémicos, tales como la gripe común (HCoV 229E, NL 63, OC43 y HKUI), el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) (1). Los primeros casos se describieron en la provincia

de Hubei, China, como una zoonosis (1, 2) a finales de 2019, extendiéndose rápidamente en algunas provincias de ese país y vecinos, para luego, durante los primeros meses de 2020, diseminarse a nivel mundial.

La rápida distribución de la enfermedad ha tomado todos los grupos étnicos, sin distinción de clase social ni raza. Las embarazadas no se escapan del peligro, habiéndose reportado varios casos en todos los trimestres y en el puerperio, así como también en sus recién nacidos (3).

Se ha propuesto que la transmisión entre humanos del SARS-CoV-2 es a través de gotas de saliva en la cercanía de una persona infectada y también se han encontrado partículas virales en heces y fómites, entrando estas secreciones en contacto con mucosa nasal, orofaríngea y conjuntiva ocular. Dicho contagio también puede ser

¹Departamento Clínico Integral de La Victoria, Facultad de Ciencias de la Salud – Sede Aragua, Universidad de Carabobo. ²Unidad de Investigación en Perinatología – Medicina Materno Fetal, Hospital Prince Lara, Departamento Clínico Integral de la Costa, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo. ³Invitado de cortesía de la Academia Nacional de la Medicina.

indirecto a través de superficies previamente infectadas por virus que se han depositado en ellas (1). El periodo de incubación habitual es de 4 a 6 días pero puede durar hasta 14 días, durante los cuales, incluso los individuos asintomáticos, pueden diseminar la infección con una tasa de 1:4 (4).

La mayoría de los pacientes son asintomáticos o con enfermedad leve. Los síntomas descritos hasta el momento incluyen hipertermia mayor de 38° C, tos no productiva, dolor muscular, odinofagia, náuseas, diarrea, y cefalea. Los cambios en el laboratorio incluyen leucopenia a expensas de linfocitos (linfopenia), aumento de la deshidrogenasa láctica (LDH) y de la proteína C reactiva (PCR) (5). Las complicaciones incluyen neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, alteraciones cardíacas y sobreinfección respiratoria.

En el embarazo no parece haber diferencia en la sintomatología, exámenes paraclínicos ni en el pronóstico al comparar con la población general. La evidencia actual en cuanto a los casos de infección del SARS-CoV-2 en embarazadas es muy poca por el número de casos, pocas publicaciones y de bajo nivel de evidencia (reportes de casos, opiniones personales de jefes de servicios). Existen factores epidemiológicos que eventualmente podrían proteger a las embarazadas, como la edad (los casos han sido más leves en personas jóvenes), ausencia de comorbilidades (secundaria también a la edad) y la aplicación temprana de medidas de protección y prevención, cuya publicidad en poco tiempo ha creado una conciencia social, en especial en las mujeres en gestación, aplanando la curva de contagio en este grupo. Por otro lado, fisiológicamente, debido a que otras virosis como la gripe común e influenza han causado problemas más severos en embarazadas, se cree que el estado inmunológico levemente deprimido puede causar complicaciones en algunas de ellas.

La covid-19 por su parte, parece incrementar la prevalencia de ciertas patologías obstétricas como partos prematuros, abortos, necesidad de cesárea, pérdida del bienestar fetal intraparto y restricción de crecimiento fetal en los casos de embarazadas con patología pulmonar severa (1, 3, 4). Sin embargo, como la mayoría solo presentan signos leves, se supone

que la infección no confiere mayor riesgo fetal, y hasta los momentos no se ha podido comprobar el paso transplacentario (infección vertical) (6), que sí sucede en otras virosis con graves consecuencias fetales como en el zika y la rubeola. No se conoce hasta los momentos teratogenicidad del virus, pero sí se han descrito cambios en las vellosidades placentarias en infecciones por epidemias previas por otros coronavirus y en pacientes que han requerido unidades de cuidados intensivos (UCI) (7, 8).

En países con altas tasas de detección de infectados, se estima que solo se descubre del 5 % al 15 % del total de casos. Esto mismo sucedería en las embarazadas, por lo que se necesitarían grandes series poblacionales detectadas para poder determinar los efectos reales de la infección por el SARS-CoV-2. Lamentablemente, las series reportadas en las diferentes publicaciones carecen del rigor metodológico y de un buen nivel de evidencia (9).

Mientras que se ha desarrollado la pandemia, los obstetras han estado preocupados en la transmisión vertical y los efectos durante el embarazo propios de la hipoxia materna, así como también de los cambios fisiopatológicos de la madre que eventualmente crearían un ambiente intra- y extracelular fetal adverso.

EXPERIENCIA PREVIA CON OTRAS EPIDEMIAS CON CORONAVIRUS

La infección por SARS-CoV en la epidemia previa, también originada en China, demostró su asociación con complicaciones maternas y perinatales, tales como aumento de la tasa de abortos y partos prematuros, restricción del crecimiento intrauterino, aplicación de intubación endotraqueal, admisión en terapia intensiva obstétrica y neonatal, insuficiencia renal aguda y coagulación intravascular diseminada (10), el MERS-CoV tuvo las mismas complicaciones, y tampoco hubo transmisión vertical reportada durante ni posterior a la epidemia (7).

Con el SARS-CoV-2, causante de covid-19, parece que las complicaciones son mucho menores (4), pero faltan estudios que demuestren dicha aseveración (5), debiendo tener en cuenta la presencia de comorbilidades maternas

como hipertensión crónica o gestacional, diabetes pre- y gestacional, enfermedades cardiopulmonares, inmunosupresión (trasplantadas, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) con cuenta de CD4 menor de 350, tratamientos inmunodepresores o tratamiento con corticoides equivalentes a más de 20 mg de prednisona por más de dos semanas) (5).

El origen de las complicaciones con SARS-CoV y con MERS-CoV parece ser la dificultad respiratoria materna secundaria a la infección pulmonar, la cual produce los siguientes cambios fisiopatológicos: aumento de la frecuencia cardíaca materna, volumen sistólico, consumo de oxígeno y disminución de la capacidad pulmonar y la inmunosupresión fisiológica del embarazo sería la causante del agravamiento de la embarazada para complicarse con enfermedad respiratoria aguda grave (7). Hubo 2 casos reportados con muerte materna, lo que resultó en un índice de letalidad del 25 % porque los casos en embarazadas fueron solamente 12 (11).

Las placentas estudiadas de pacientes infectadas por el coronavirus SARS tuvieron cambios secundarios a la hipoxia materna y todos evidenciables en el tercer trimestre. Las muestras obtenidas por abortos no tuvieron cambios en la anatomía patológica. Los cambios encontrados consistieron en aumento de la fibrina subcoriónica, vasculopatía trombotica con amplias zonas de vellosidades fibrosadas (12).

Hubo 12 recién nacidos que se reportaron en la epidemia de SARS, hijos de madres que resultaron positivos para la infección. La complicación más frecuente fue la prematuridad debida a compromiso respiratorio materno. Ninguno de los neonatos tuvo incremento en anticuerpos contra el virus, tampoco se encontraron malformaciones congénitas y los datos obtenidos sugirieron que no hubo infección fetal demostrable en los neonatos. La restricción del crecimiento fetal y el oligohidramnios fueron causa de cesárea y de nacimiento prematuro. Dos de los niños presentaron enterocolitis necrotizante con perforación intestinal en uno de los casos. La insuficiencia placentaria se demostró en los casos de restricción de crecimiento con cambios anatomopatológicos antes descritos. No hubo reporte de efectos adversos en neonatos a la terapia antiviral ni a otros tratamientos administrados en los periodos de la enfermedad materna (13).

SARS-COV-2 Y COVID-19

La pandemia ha resultado a la fecha actual (09 de abril de 2020) en 1,4 millones de afectados y más de 81 mil muertos, con miles de casos que han ameritado asistencia bajo hospitalización y que han colapsado los servicios de terapia intensiva de los países más afectados (China, Italia, España, Estados Unidos, Ecuador), con imágenes dantescas en los hospitales, calles vacías, confinamiento casi mundial que cambió la vida hasta ahora conocida en un antes y después de esta enfermedad. En Venezuela, según reportes oficiales, hay 171 casos confirmados con 9 muertes.

Los casos reportados en embarazadas a nivel mundial coinciden con los hallazgos de las no embarazadas. Hasta ahora no hay evidencia de transmisión de la infección de madre a hijo con infección en el tercer trimestre de la gestación, basándose en estudios que se han realizado en líquido amniótico, sangre del cordón, secreción vaginal, hisopados de garganta neonatal o leche materna. Hay pocas muertes maternas reportadas en embarazadas o púerperas covid-19 positivas, pero no hay evidencia de que dichas muertes sean atribuibles a la enfermedad. Las recomendaciones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para embarazadas no difieren de otras personas (14).

En la covid-19 se han descrito tres estadios de la enfermedad, de infección inicial, fase pulmonar y fase hiperinflamatoria.

El estadio I o fase de infección inicial leve.

Ocurre desde la infección hasta los siete primeros días de la enfermedad. Este periodo incluye la incubación viral, síntomas inespecíficos como malestar, fiebre y tos seca. Durante este periodo, el SARS-CoV-2 se multiplica y establece residencia en el huésped, principalmente en las vías respiratorias. El virus se adhiere al receptor ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) en las células humanas. Estos receptores son abundantes en el epitelio pulmonar, epitelio vascular y en el intestino delgado, lo que trae como consecuencia los síntomas respiratorios leves. El diagnóstico en esta etapa consiste en la clínica del enfermo y serológicamente en reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (PCR-RT), IgM e IgG, así como en rayos X simple de tórax,

cuenta y fórmula blanca y transaminasas. Se evidencia linfopenia y neutrofilia. El tratamiento en esta etapa es sintomático. Se preconiza el uso de fármacos antivirales (remdesivir). Generalmente la recomendación es aislamiento y descanso. El pronóstico es muy bueno en la mayoría de los casos (15).

El estadio II (moderado), fase pulmonar, sin (IIa) o con (IIb) hipoxia.

La localización y replicación viral es a nivel de ambos pulmones. Durante esta etapa el paciente desarrolla neumonía viral con tos, fiebre y posible hipoxia, definida como PaO_2/FiO_2 menor de 300 mm Hg. Los estudios radiológicos reportan infiltrados pulmonares e imagen de opacidades en vitral. El laboratorio reporta linfopenia con elevación de las transaminasas. La mayoría de los pacientes requieren hospitalización para manejo sintomático y antiviral con remdesivir, hidroxiquina y en algunos casos con corticosteroides. Si empeora, requerirán de ventilación mecánica prolongada (15).

El estadio III (grave) de hiperinflamación sistémica.

Una minoría de los pacientes tendrá evolución hacia esta etapa, en donde existe un síndrome inflamatorio multisistémico de origen pulmonar. Los marcadores serológicos de inflamación sistémica pueden estar elevados. El conteo de células T está disminuido, las citoquinas inflamatorias y biomarcadores como la interleukina (IL) -2, IL-6, IL-7, el factor estimulante de las colonias de granulocitos, la proteína 1 α de macrófagos inflamatorios, factor de necrosis tumoral α , proteína C reactiva, ferritina y dímero D están significativamente elevadas en aquellos pacientes en condiciones más graves, así como la troponina y el péptido natriurético N-terminal pro tipo B (15). Se describe linfocitosis hemofagocítica. El cuadro clínico es grave, con shock, vasoplejía, insuficiencia respiratoria, colapso cardiopulmonar y miocarditis son síntomas frecuentes en esta etapa. La terapia se basa en ventilación mecánica, posición decúbito prono (en la embarazada será decúbito lateral), uso de agentes inmunomoduladores para reducir la inflamación sistémica, así como el uso de corticosteroides con inhibidores de las citocinas como el tocilizumab o anakinra. El pronóstico en esta etapa es pobre y el reconocimiento y la posibilidad de instaurar tratamiento

a tiempo es importante para la recuperación (15).

Las neumonías en el embarazo son causa frecuente de morbimortalidad perinatal. Es la condición infecciosa no obstétrica más prevalente, requiriendo en muchas oportunidades ventilación mecánica. Las neumonías más frecuentes son bacterianas, pero las virales tienen mayor potencial de complicaciones. Son comunes en todos los procesos infecciosos respiratorios graves la restricción del crecimiento, pérdida del bienestar fetal, prematuridad, rotura prematura de membranas y muertes fetales (16). En la covid-19, dichos problemas se están reportando en varias publicaciones (3, 7).

LA PROGRAMACIÓN FETAL ANTE PROCESOS INFECCIOSOS PULMONARES

La hipótesis de la programación fetal (17) sugiere que los procesos mórbidos que sucedan en el ambiente extracelular fetal pueden activar mecanismos epigenéticos que se expresen fenotípicamente más tarde en la vida del individuo. Dichos procesos mórbidos pueden ser nutricionales maternos (malnutrición en déficit o exceso), alteraciones placentarias (18), enfermedades genéticas o cromosómicas, infecciones maternas o fetales, exposición a fármacos o sustancias teratogénicas, exposición a radiaciones ionizantes, enfermedades crónicas maternas clínicas o subclínicas, patologías gestacionales que alteren la función placentaria, hipoxia fetal aguda o crónica, anemia fetal inmune o no inmune.

Muchos de estos fetos, con penetración subclínica de su enfermedad de base, nacerían sin alteraciones evidenciables en el examen pediátrico común, con puntuaciones de apgar superiores a 8, pero a largo plazo presentarían enfermedades del adulto como diabetes mellitus tipo 2, enfermedad aterosclerótica, dislipidemia, obesidad (19), así como trastornos neurológicos como depresión, síndromes bipolares, Parkinson y Alzheimer (20), entre tantas enfermedades que se supone tienen origen en la vida fetal.

La programación habla de un periodo en la vida del individuo que incluye la etapa fetal y los dos primeros años de vida, en donde se es susceptible a los cambios ambientales para que se activen mecanismos epigenéticos que pueden metilar o desmetilar el ADN del individuo (20), para poder tener representación

fenotípica más tarde en la vida como enfermedad. También en esta etapa de vulnerabilidad, si se corrigen las fallas que causan la desprogramación (por ejemplo, mejor nutrición en la desnutrida, dieta adecuada en la obesa o en el aumento exagerado de peso gestacional), el individuo tiene mejor capacidad de regenerarse y sobreponerse a dichos problemas (18, 21). Mientras más temprano se impone el proceso patológico que impone la desprogramación, mayor será su potencial de generar enfermedad más tarde en la vida y, por el contrario, mientras más temprano se impongan correctivos o tratamiento a los procesos mórbidos, mejor será la capacidad del individuo de reprogramar su respuesta ante cambios epigenéticos (22).

De esta manera, existe una correlación entre las circunstancias maternas y consecuencias fetales, en las que el estrés prenatal produciría problemas cerebrales y mentales, incremento en la masa corporal del individuo y enfermedad cardiovascular, así como desnutrición o sobrepeso y sus problemas accesorios. El paradigma de la programación fetal provee la oportunidad de tomar medidas preventivas contra factores conocidos que causan desprogramación, y así se obtendrá una mejor salud en futuras generaciones.

Es claramente plausible que la embarazada posee factores de riesgo implícitos por los cambios fisiológicos de la gestación ante procesos infecciosos respiratorios. Cambios anatómicos como el incremento en el diámetro transversal de la caja torácica, elevación del diafragma, menor tolerancia a la hipoxia, cambios en el volumen pulmonar total y vasodilatación podrían llevar a edema de la mucosa pulmonar e incrementar las secreciones del tracto respiratorio superior. Adicionalmente, las alteraciones en la inmunidad mediada por células e hipoglobulinemia incrementan la susceptibilidad de las embarazadas a infectarse por organismos intracelulares como los virus (23).

En la epidemia actual de covid-19, se ha dicho en muchas series que no existe efecto fetal directo del virus causando malformaciones o incluso transmisión vertical (aunque teóricamente no se puede descartar de un todo), pero incrementando patologías obstétricas como prematuridad y restricción del crecimiento fetal (3, 6).

La realidad es que cualquier proceso mórbido materno,

en especial aquellos que comprometan la oxigenación fetal traerán como consecuencia el aumento de factores inflamatorios placentarios e incremento en el estrés oxidativo fetal, incluso en los fetos que nacen con peso normal o con puntuaciones de apgar normales. Los efectos de desprogramación de estos fetos se evidenciarían en el tiempo (24).

La fisiopatología de la neumonía covid-19 comprende tres procesos básicos: periodo catarral inicial con viremia elevada, el periodo pulmonar con disnea y el periodo hiperinflamatorio con hipoxia tisular (15). Los tres periodos generan un intercambio de oxígeno a nivel placentario gravemente comprometido. En la etapa hiperinflamatoria también existe el riesgo de fenómenos tromboticos con elevación del dímero D, que incluso ameritan terapia anticoagulante y el uso de esteroides (9). Los efectos de estos tres periodos en la función placentaria no han sido descritos hasta la fecha, pero el hallazgo en algunos casos de fetos con restricción del crecimiento apunta a la existencia de insuficiencia placentaria por hipoxia materna y por síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica.

Hasta la fecha, no se han publicado hallazgos anatomopatológicos en placentas de embarazadas con SARS-CoV-2, pero se supone que serían parecidos a otras virosis como el SARS-CoV, MERS-CoV o incluso influenza, en donde se reportó fibrosis del estroma intervelloso y vasculopatía trombotica, impidiendo así el correcto transporte de gases y nutrientes entre el espacio materno y fetal, con la consiguiente clínica patológica de hipoxia crónica, restricción del crecimiento fetal y oligohidramnios (12) (Figura 1).

Los problemas ambientales extracelulares convergen en insuficiencia placentaria e hipoxia, y adicionalmente, un problema infeccioso respiratorio grave altera la nutrición en la embarazada, la absorción de nutrientes en su tracto gastrointestinal, cambios en la temperatura corporal e inflamación decidual, exposición a toxinas y glucocorticoides. En procesos hipóxicos maternos crónicos, son comunes los fetos pequeños para la edad gestacional y la restricción del crecimiento fetal por hipoxia materna e insuficiencia placentaria (25). Esta patología placentaria se asocia con secuelas a largo plazo evidenciables clínicamente como daño neurológico en diversos grados y, de manera subclínica,

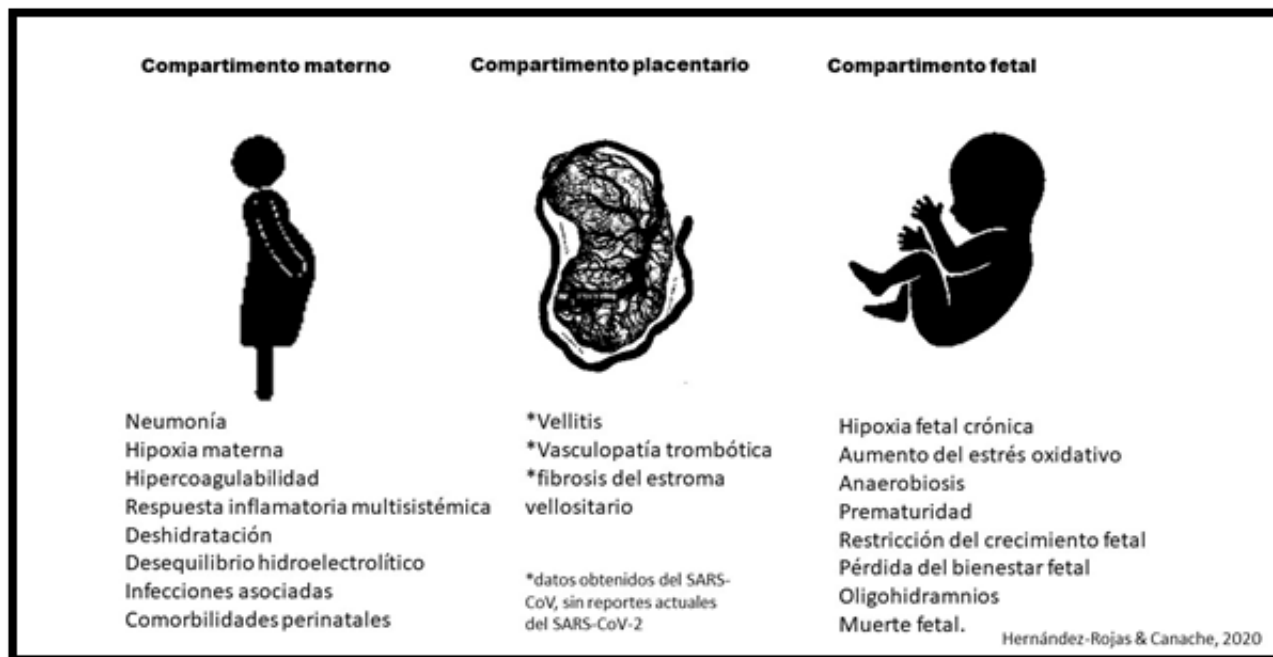


Figura 1. COVID-19 en embarazadas y mecanismos de alteración de la programación fetal.

en problemas de mala programación fetal que derivan en enfermedades neurodegenerativas en el adulto, como Parkinson, Alzheimer, entre otros (20, 25).

¿QUÉ SE PUEDE HACER EN LA EMBARAZADA CON COVID-19?

En la pandemia por covid-19 es claro que muchas serán las afectadas y, posteriormente, cuando se instale la endemia, habrá casos ocasionales que se deben descartar por diagnóstico diferencial y serología.

Se deben seguir las directrices de organizaciones mundiales con respecto al manejo de la embarazada que está enferma, con los protocolos para la prevención, manejo, conducta domiciliaria, hospitalización de los casos sintomáticos, terapia en cuidados intensivos de los casos complicados, así como el manejo psicológico, de trabajo social, epidemiológico de los contactos, asesoramiento comunitario, nutrición y lactancia, así como seguimiento a largo plazo.

Cada paciente con una enfermedad infecciosa debe ser catalogada como alto riesgo obstétrico, por lo que el manejo multidisciplinario se impone.

Durante el embarazo, ante un caso de sospecha se debe notificar a las autoridades competentes, el prestador de servicio sanitario debe estar equipado para atender casos de gran capacidad de contagio y las pacientes deben ser manejadas en espacios físicos adecuados para covid-19, tanto para el control prenatal, control ecográfico, hospitalización, atención de parto y cesáreas de riesgo, hospitalización durante el puerperio, con criterios de alta obstétrica adecuada y seguimiento neonatal y puerperal adecuado.

Mientras más temprano en el embarazo ocurre la infección, mayor será su capacidad de causar efectos en la reprogramación del feto y, si se actúa de manera correcta precozmente, también la capacidad de recuperación del feto ante la injuria respiratoria materna será mejor.

Estos niños estuvieron sometidos a estrés por infección e hipoxia y el manejo obstétrico debe orientarse a mejorar la oxigenación fetal, prevenir complicaciones por hipoxia, evaluar correctamente el trabajo de parto o decidir cesárea antes de la descompensación hipóxica fetal. La orientación pediátrica debe ser temprana con visión a largo plazo (Figura 2).

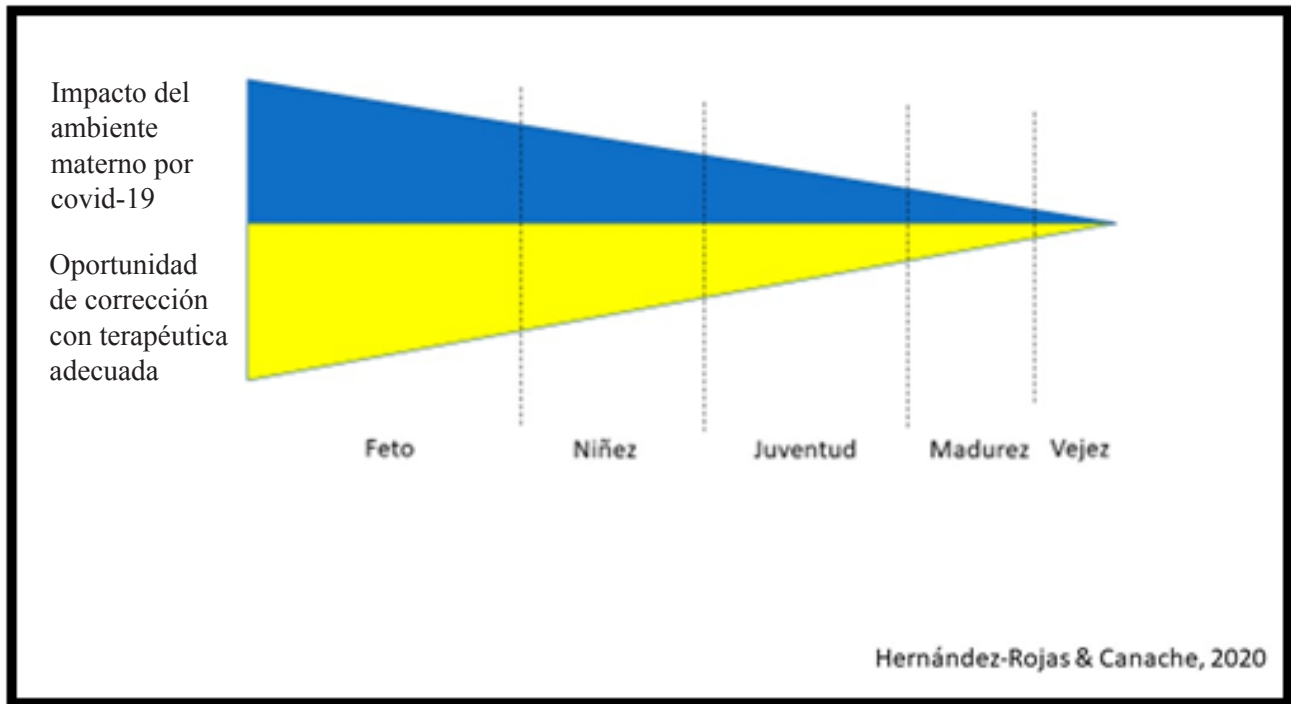


Figura 2. Programación biológica en covid-19

Lo recomendable ante procesos de desprogramación fetal será el inicio de fisioterapia respiratoria a las embarazadas con covid-19 desde el estadio I de la enfermedad y debe mantenerse mientras dure el embarazo. Lograr mantener una correcta oxigenación materna será el objetivo básico. Se debe pensar en el inicio de la terapia anticoagulante en aquellas mujeres con mayor riesgo de procesos trombóticos, así como el uso de antioxidantes y fármacos que mejoren la perfusión tisular.

Los fármacos de uso común en estos casos, antivirales, ansiolíticos, esteroides, antibióticos, antiparasitarios, vasoactivos, relajantes musculares, oxitócicos y tocolíticos, deben indicarse según cada caso y siempre pendiente en los efectos fetales.

El manejo bioético se impone en la conducta médica, donde el obstetra debe tratar oportunamente y con respeto a cada paciente en cada uno de los estadios de la enfermedad (26).

DISCUSIÓN

En diferentes artículos se ha hablado de la influencia de los problemas fetales en el desarrollo futuro del individuo (25), y desde que Godfrey y Barker (17) publican la teoría de Barker del origen fetal de las enfermedades del adulto, se conoce que existen algunas condiciones patológicas en la madre que alteran el ambiente intracelular fetal, los cuales producen cambios en el ambiente epigenético con procesos de metilación y desmetilación, los cuales alteran la síntesis de proteínas por parte del ADN fetal en los segmentos génicos ahorradores y proinflamatorios que en épocas posteriores de la vida tendrán presentación clínica diversa, generalmente patologías asociadas a obesidad, como diabetes mellitus, enfermedad aterosclerótica, cardiopatía isquémica, otras asociadas a procesos inflamatorios como asma bronquial, enfermedades neurodegenerativas del adulto (24) y, más tempranamente incrementando riesgo de autismo (26).

Las infecciones maternas, en especial las virales, activan procesos inflamatorios en múltiples órganos. Las infecciones respiratorias graves, como la enfermedad covid-19, generan un gran potencial de daño fetal por hipoxia materna y respuesta inflamatoria multisistémica y complicaciones derivadas a la infección grave, por lo que la detección temprana, el correcto manejo obstétrico y la vigilancia de la correcta oxigenación fetal deben tomarse en cuenta para garantizar una correcta programación fetal en cada embarazada.

La epidemia derivada del virus SARS-CoV-2 es también una oportunidad para la investigación y publicación de los hallazgos en cada caso para orientar mejor al mundo médico y a la colectividad. Lo poco que se conoce del virus obliga a pensar en el feto como paciente, aunque no se ha podido demostrar la transmisión vertical, sí se conocen varios casos de complicaciones maternas por la hipoxia, en especial por la susceptibilidad de la mujer en esta etapa de su vida por los cambios fisiológicos del embarazo que le hacen más sensible que cualquier otro paciente. Por datos epidemiológicos a la fecha, la edad reproductiva tiene menor riesgo de complicaciones que otros grupos etáreos, como ha ocurrido en países con gran cantidad de casos, complicados y muertes. La hipoxia fetal está descrita como el factor principal de fallas en la programación del feto (17, 25, 26).

CONCLUSIÓN

La conducta médica de la embarazada con covid-19 debe cuidar la salud materna mejorando su oxigenación y detección temprana de las complicaciones y, desde el punto de vista fetal, cuidando la función placentaria, la oxigenación, nutrición fetal y la administración de fármacos seguros para el producto de la concepción.

En la programación, el manejo pediátrico es pilar fundamental para completar los primeros mil días de vida, por lo que se impone una promoción correcta de la lactancia materna que aportará inmunoglobulinas al lactante y mejorará su desarrollo cerebral, así como los problemas de desprogramación que ocurrieron en el embarazo.

Ante la pandemia, orientar a las embarazadas y a sus hijos hacia una correcta programación fetal y en la lactancia

tendrá un efecto social a largo plazo disminuyendo las enfermedades que eventualmente pueden originarse por la covid-19. La detección y el manejo temprano garantizará un mejor uso de los servicios sanitarios en los próximos años a nivel mundial.

REFERENCIAS

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Midwives. [Internet]. Londres: Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy; 2020 [consultado 11 de abril 2020]. Disponible en: <https://www.rcog.org.uk/coronavirus-pregnancy>
2. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, *et al.* Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020; doi: 10.1093/cid/ciaa310
3. Dashraath P, Jing Lin Jeslyn W, Mei Xian Karen L, Li Min L, Sarah L, Biswas A, *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021.
4. Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? *The Lancet.* 2020; 395(10226):760-762.
5. Clinic de Barcelona Hospital Universitari, Sant Joan de Déu Hospital Maternoinfantil. Universitat de Barcelona. [Internet]. Barcelona: Coronavirus (COVID-19) y embarazo; 2020 [consultado 7 de abril de 2020]. Disponible en: <http://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/covid19-embarazo.html>.
6. 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 nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020; 395(10226):809-815.
7. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women with 2 COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Pathol Lab Med.* 2020; doi:10.5858/arpa.2020-0901-SA
8. Fan C, Lei D, Fang C, Li C, Wang M, Liu Y, *et al.* Perinatal Transmission of COVID-19 Associated SARS-CoV-2: Should We Worry? *Clin Infect Dis.* 2020; doi: 10.1093/cid/ciaa226.
9. Flaxman S, Mishra S, Gandy A, Unwin J, Cupland H, Mellan T, *et al.* Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries [Internet]. Londres: Imperial College COVID-19 Response Team. 2020 [consultado 4 de abril 2020] p. 1-35. Disponible en: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/mrc-gida/2020-03-30-COVID19-Report-13.pdf>

10. Lam CM, Wong SF, Leung TN, Chow KM, Yu WC, Wong TY, *et al.* A case-controlled study comparing clinical course and outcomes of pregnant and non-pregnant women with severe acute respiratory syndrome. *BJOG*. 2004; 111(8):771-774.
11. 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(1):292-297.
12. Ng WF, Wong SF, Lam A, Mak YF, Yao H, Lee KC, *et al.* The placentas of patients with severe acute respiratory syndrome: a pathophysiological evaluation. *Pathology*. 2006; 38(3):210-218.
13. Ng P, Leung C, Chiu W, Wong S, Hon E. SARS in Newborns and Children. *Biol Neonate*. 2004; 85(4):293-298.
14. PAHO. www.paho.org. [Internet]. Washington DC: Recomendaciones para el cuidado integral en embarazadas y recién nacidos; 2020 [consultado 7 de abril de 2020] Disponible en: https://www.paho.org/clap/images/PDF/COVID19embarazoyreciennacido/COVID-19_embarazadas_y_recin_nacidos_CLAP_Versin_27-03-2020.pdf?ua=1.
15. Siddiqi H, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020; doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012
16. Schwartz D, Graham A. Potential maternal and infant outcomes from coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: Lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses*. 2020; 12(2): doi: 10.3390/v12020194
17. Godfrey K, Barker D. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr*. 2001; 4(2B):611-624.
18. Hernández-Rojas PE, Hernández A, García de Y M. ¿Podemos los obstetras programar una sociedad más sana? *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2017; 77(2):133-142.
19. Ryder E. [Metabolic programming]. *Invest Clin*. 2003; 44(1):1-4. Español.
20. Kubota T, Miyake K, Hariya N, Mochizuki K. Understanding the epigenetics of neurodevelopmental disorders and DOHaD. *J Dev Orig Health Dis*. 2015; 6(2):96-104.
21. Martínez de Villareal L. Programación fetal de enfermedades expresadas en la etapa adulta. *Medicina Universitaria*. 2008; 10(39):108-113.
22. Bilbo S, Schwarz JM. Early-life programming of later-life brain and behavior: a critical role for the immune system. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2009 [consultado 4 de abril 2020]; 3: 14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2737431/>
23. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020; DOI: 10.1111/aogs.13867
24. Perrone S, Tataranno ML, Santacroce A, Bracciali C, Riccitelli M, *et al.* Fetal programming, maternal nutrition, and oxidative stress hypothesis. *J Pediatr Biochem*. 2016; 6(2):96-102.
25. Craig D. Fetal programming: How intrauterine environmental factors influence health and disease. *JCCC Honors Journal* [Internet]. 2018 [consultado 4 abril 2020]; 9(iss2/4): Disponible en: https://scholarspace.jccc.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1080&context=honors_journal
26. Hernández-Rojas PE, García de Yéguez M, Ramos-Piñero M, Eblén Zajjur A. Bioethics in the evaluation of the fetal central nervous system in third world countries: applying Rotary International's four way test. *JONNPR*. 2018; 3(5):337-346.

Recibido 9 de abril 2020
Aprobado 11 de abril 2020