CORONAVIRUS 2019 NEONATAL: ACTUALIZACION DE LA EVIDENCIA POR REVISIÓN DE LA LITERATURA Y DEL CONSENSO DE MANEJO.

Piñeros Juan Gabriel (a), Roa María Fernanda (b), Murcia Luz Dary (c), Galindo Marcela (c), Beltrán Olga (c), Pinilla Darly (c), Del Toro Sandra (c), Manotas Hernán (c), Niño Ada (c) y Olivella Alberto (c).

1. **Análisis Clínico de 10 neonatos nacidos de madres con neumonía nCoV 2019 (Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV Pneumonia). Translational Pediatrics FEBRUARY 10, 2020; 9(1): 51-60.**

   Provee la información de Neonatos nacidos de madres con infección confirmada por nCoV 2019. Información de 10 neonatos: 8 hombres y 2 mujeres. 4 a Término y 6 Prematuros. 2 pequeños para la edad gestacional, y 1 grande para la edad gestacional. 8 únicos y 2 Gemelos. El síntoma inicial mas frecuente fue Dificultad Respiratoria en 6 pacientes, luego Fiebre en 2 pacientes y Taquicardia en 1. También intolerancia a la alimentación, vomito y sangrado gástrico. Anormalidades en los Rx de Tórax, incluyeron infección (N=4), SDRAN (N=2), y Neumotórax (N=1). 2 pacientes presentaron Trombocitopenia y pruebas de función hepática alteradas. 1 paciente de 34 semanas admitido 30 minutos luego del parto, por dificultad respiratoria, evolucionó 8 días mas tarde a choque refractario, falla orgánica multisistémica y coagulación intravascular diseminada, falleciendo al 9 día de vida. Otro paciente de 34 semanas, admitido a los 25 minutos del nacimiento, por dificultad respiratoria, requirió soporte respiratorio no invasivo. Al momento del reporte 5 neonatos han mejorado y han sido dados de alta, y 1 fallecido. Aún permanecen 4 neonatos en el hospital en condición estable. Luego de la hospitalización a 9 Neonatos se les realizó el frotis faríngeo para el nCoV 2019, el cual resultó negativo para todos, por lo que NO SE ENCONTRÓ EVIDENCIA DE TRANSMISION VERTICAL DEL nCoV POR VÍA PLACENTARIA.

   Discusión.

   Transmisión vertical del nCoV 2019.

   La transmisión vertical de los virus respiratorios de la madre al hijo, principalmente ocurre a través del contacto cercano, transmisión vía gotas (entre los cuidadores, miembros familiares, y visitantes familiares). LA TRANSMISIÓN VERTICAL SE REFIERE AL PASO DE UN PATÓGENO DE LA MADRE AL BEBÉ DURANTE UN PERIODO DESDE ANTES A DESPUÉS DEL NACIMIENTO. Especificamente incluye la transmisión via sangre placentaria, VÍA EL CANAL DEL PARTO, durante el trabajo de parto y parto y DURANTE EL POSTPARTO Y LACTANCIA. No se pueden descartar falsos negativos en los Frotis faríngeos realizados. Si las condiciones lo permiten, deberían realizarse mas frotis en los recién nacidos para optimizar la tasa de detección. (En los artículos posteriores a este esa es la recomendación……)

   LOS NEONATOS NACIDOS DE MUJERES CON SOSPECHA O CONFIRMACION DE INFECCION POR nCoV 2019, DEBERÍAN SER CUIDADOSAMENTE EVALUADOS

POR LOS NEONATÓLOGOS. SI EXISTEN FACTORES DE RIESGO INCLUYENDO FIEBRE PRENATAL O POSTNATAL EN LA MADRE, SE RECOMIENDA QUE EL NEONATO DEBERÍA ADMITIRSE EN UN ÁREA DE AISLAMIENTO NEONATAL, TAN PRONTO COMO SEA POSIBLE, DONDE CUALQUIER CAMBIO EN SU CONDICIÓN SEA MONITORIZADA DE CERCA Y LOS TRATAMIENTOS DE SOPORTE Y SINTOMÁTICOS SE ADMINISTREN A TIEMPO.

2. **Características clínicas de la enfermedad por el nuevo coronavirus 2019 (COVID 19) en neonatos, infantes y niños. (Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID 19) in newborns, infants and children). Pediatrics and Neonatology, On Line MARCH 6, 2020.**

   Los casos de COVID 19 son raros en los Neonatos. NO HAY evidencia actual de infección intrauterina causada por transmisión vertical de la madre al hijo.
   LOS NEONATOS PODRÍAN AÚN ADQUIRIR LA INFECCIÓN POR CoV-2019 A TRAVÉS DEL CONTACTO CERCANO CON LAS MADRES INFECTADAS.
   El diagnóstico de la infección neonatal debe cumplir todos los siguientes criterios:
   (1) Al menos un síntoma clínico, incluyendo temperatura corporal inestable, pobre actividad o pobre alimentación.
   (2) Rx de tórax con anormalidades incluyendo opacidades en vidrio esmerilado unilaterales o bilaterales.
   (3) Diagnóstico de infección por CoV-2019 en la familia del paciente o sus cuidadores y
   (4) Contacto cercano con casos confirmados de infección por CoV-2019, o pacientes con neumonía no explicada.

   TODOS LOS CASOS POSIBLES O CONFIRMADOS POR LABORATORIO DE INFECCIÓN NEONATAL POR CoV-2 DEBERÍAN SER ADMITIDOS A LA UCIN.
   Si los neonatos también se presentan con Sindrome de Dificultad Respiratoria, deben considerarse la administración de altas dosis de surfactante, la Inhalación de Oxido Nítrico, y la ventilación de Alta Frecuencia.

3. **Características clínicas y descenlaces obstétricos y Neonatales de pacientes embarazadas con COVID 19 en Wuhan, China: Estudio descriptivo, retrospectivo de único centro. (Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnan patients with COVID 19 in Wuhan, China: A retrospective, single-centre, descriptive study). The Lancet, On line MARCH 24, 2020.**

   Se incluyen 7 madres embarazadas con COVID 19. TODAS LAS MADRES TUVIERON UNA CESÁREA, luego de interconsultas con un equipo multidisciplinario. Los pesos y Apgares neonatales fueron normales. 4 infantes fueron dados de alta con las madres y no se les realizó la prueba para el CoV-2019; No refirieron síntomas en la llamada de seguimiento a los 28 días de vida. 3 infantes permanecieron en observación en el departamento de Neonatología

y se les realizó la prueba para CoV-2019. 1 neonato fue positivo a las 36 horas de nacido. Los otros 2 fueron negativos. El Neonato infectado presentó síntomas de dificultad respiratoria con Rx de Tórax que mostraron infección pulmonar leve. Fue dado de alta luego de 2 semanas.
Los descenlaces Neonatales de madres infectadas en el embarazo tardío parecen buenos.

4. **Infección Neonatal de inicio temprano con CoV-2019 en 33 Neonatos nacidos de madres con COVID-19 en Wuhan, China. Carta de Investigador. (Neonatal Early Onset Infection with CoV-2019 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan China. Research Letter). JAMA Pediatrics, Online MARCH 26, 2020.**

   Se provee la información de 33 Neonatos nacidos de madres con COVID 19, quienes presentaron como síntoma mas común Dificultad Respiratoria (4/33), con hallazgos radiográficos no específicos. No se reportaron muertes. De estos en 3 se confirmó la presencia del virus.
   Paciente 1. RN a término, Nacido por Cesárea por Neumonia materna confirmada por COVID 19. En el día 2 de vida presenta Letargia y Fiebre, y entonces se trasladó a la UCIN. Rx de tórax mostraron Neumonía. Frotis Nasofaríngeo y rectal fueron POSITIVOS para el CoV-2019 en los días 2 y 4 de vida, y se negativizo en el día 6.
   Paciente 2. RN a término, Nacido por Cesárea por Neumonía materna confirmada por COVID 19. Presentó letargia, vómito y fiebre. Las pruebas de laboratorio mostraron leucocitosis, y trombocitopenia. Los Rx de Tórax mostraron neumonía. Los Frotis Nasofaríngeo y Rectal fueron positivos para CoV-2019 en los días 2 y 4 de vida, y negativo al 6 día.
   Paciente 3. Prematuro de 31 semanas, nacido por Cesárea por neumonía materna confirmada por COVID 19. Luego de traslado INMEDIATO a la UCIN, presentó Sindrome de dificultad respiratoria y neumonía confirmados por Rx de Tórax, en la admisión. Resolvió al día 14 de vida, luego de ventilación no invasiva, cafeína y antibióticos. Los Frotis nasofaríngeos y rectal fueron positivos para el CoV-2019 en los días 2 y 4 de vida, y se negativizaron al día 7.

   Discusión.
   Los síntomas clínicos de los 33 Neonatos con o en riesgo de COVID 19 fueron leves y sus descenlaces favorables. De los 3 Neonatos con COVID 19 sintomático, el Neonato mas severamente enfermo fue prematuro. En esta cohorte, 3/33 infantes (9%) se presentaron como infección CoV-2019 de inicio temprano. Porque se implementaron procedimientos de control estricto de la infección y de prevención, durante el parto, ES POSIBLE, que las fuentes del CoV-2019 en el tracto respiratorio de los Neonatos fueran de ORIGEN MATERNO.
   Aún cuando no hay hallazgos clínicos o investigaciones que sugieran que el COVID 19 en Neonatos nacidos de madres afectadas, y todas las muestras, incluyendo líquido amniótico, sangre del cordón, y leche materna fueron negativas para el CoV-2019, LA TRANSMISIÓN VERTICAL MATERNO-FETAL NO

SE PUEDE DESCARTAR EN LA PRESENTE COHORTE. Por lo tanto, es crucial el tamizaje de las mujeres embarazadas y la implementación de medidas de control de infección estrictas, la cuarentena de las madres infectadas, y el MONITOREO CERCANO DE LOS NEONATOS EN RIESGO DEL COVID 19.

5. **CONSENSO DE EXPERTOS EN EL MANEJO PERINATAL Y NEONATAL DE LA PREVENCIÓN Y EL CONTROL DE LA INFECCIÓN POR EL NUEVO CORONAVIRUS 2019. (Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection). Annals of Translational Medicine FEBRUARY 06, 2020; 8(3):47.**

Debido a la inmadurez del sistema inmune, y a la posibilidad de transmisión vertical de la madre al infante, los neonatos se han convertido en un grupo de alto riesgo susceptibles al nCoV 2019, lo que requiere de una cooperación cercana entre Perinatólogos y Neonatólogos. En la UCIN, para prevenir y controlar la infección, debe haber medidas prácticas para asegurar el manejo óptimo de bebés que potencialmente se puedan infectar. Estudios actuales han sugerido que el nCoV 2019 podría transmitirse también por la vía fecal-oral. El bebé mas joven reportado con test positivo para nCoV 2019 es a las 36 horas de vida. La ruta de transmisión vertical no puede descartarse.
Los infantes con infección por nCoV 2019 se clasifican de acuerdo a la presencia o ausencia de síntomas, esto es a las manifestaciones clínicas en ASINTOMÁTICO, COMPROMISO LEVE, O SEVERO. El periodo de incubación esta generalmente entre 3 a 7 días, con el mas corto siendo 1 día, y el mas largo 14 días.
El DIAGNÓSTICO requiere de la detección de la secuencia homóloga del nCoV 2019 POR PCR, en el Tracto Respiratorio Superior (Frotis Nasofaríngeo u orofaríngeo), Tracto Respiratorio Inferior (Esputo, aspirado endotraqueal, o lavado broncoalveolar), Sangre (suero), o en muestra fecal (Frotis anal).

Manifestaciones clínicas Neonatales asociadas con la infección por nCoV 2019.

Hallazgos Clínicos.

Inestabilidad Térmica: Fiebre, hipotermia, o Normotermia. Síntomas respiratorios: Taquipnea, quejido, aleteo nasal, trabajo respiratorio, apnea, tos. Síntomas cardiovasculares: Taquicardia. Síntomas Gastrointestinales: Pobre alimentación, letargo, vómito, diarrea, y distensión abdominal.

Pruebas de Laboratorio.

Cuadro Hemático: Leucocitos normales o leucopenia, Linfopenia, trombocitopenia. Proteina C reactiva. Elevación de transaminasas, elevación de deshidrogenasa láctica.

Pruebas Radiológicas.

Rx de Tórax: Imagen de Neumonía. Rx de Abdomen: Ileo intestinal.

Definición de Caso Sospechoso de Infección por nCoV 2019.

*Neonato nacido de madre con historia de infección por nCoV 2019 desde 14 días antes del parto, hasta 28 días después del parto o,
*Neonatos directamente expuestos a infectados con nCoV 2019 (Incluyendo miembros familiares, cuidadores, personal médico y visitantes). Casos sospechosos están bajo consideración independientemente de si presenten síntomas.

Definición de Caso Confirmado de Infección por nCoV 2019.
El diagnóstico se confirma por 1 de dos criterios:
*Muestra del tracto respiratorio o sanguínea o rectal, con PCR positivo para nCoV 2019.
*Secuencia genética del virus en muestra del tracto respiratorio o sanguínea o Rectal, altamente homóloga al espécimen conocido nCoV 2019.
Se recomienda siempre tomar 2 muestras de sitios diferentes.

Madres con Sospecha o Confirmación de Infección por nCoV 2019: Parto.
Este debe ser en sala especial de aislamiento, con Presión Negativa, equipada con EQUIPO DE PROTECCIÓN, para TODOS los asistentes: GORRO, TAPABOCAS N95, GAFAS PROTECTORAS, VESTIDO PROTECTOR ANTIFLUIDO, GUANTES.
PARA DISMINUIR EL RIESGO DE TRANSMISIÓN VERTICAL: No se recomienda el clampeo tardío del cordón, NO SE RECOMIENDA EL CONTACTO PIEL A PIEL MADRE-HIJO, NO SE RECOMIENDA EL INICIO DE LACTANCIA MATERNA, hasta tanto se descarte la infección por nCov 2019.
Transporte Neonatal.
Incubadora especial de transporte, con aislamiento y sellada, y equipada con equipo de protección para TODO el personal médico.

Aislamiento.
La UCIN debería contar con TRES ÁREAS SEPARADAS:
*SALA GENERAL : CASOS USUALES BENIGNOS.
*SALA DE TRANSICIÓN : CASOS SOSPECHOSOS.
*SALA DE CUARENTENA : CASOS CONFIRMADOS.
Estas dos últimas áreas deben contar con AISLAMIENTO EFECTIVO Y EQUIPOS DE PROTECCIÓN. Tanto casos sospechosos como confirmados, deben colocarse en INCUBADORAS CERRADAS.
Antes del ingreso de los Neonatos a la UCIN, los doctores deben determinar a que sala deberían ser asignados basados en el resultado de la evaluación del Caso.
Manejo de la Vía Aérea.
Para todos los procedimientos que pudieran producir aerosoles (como intubación orotraqueal, ventilación No Invasiva, Reanimación Cardio Pulmonar, Ventilación manual antes de Intubación, broncoscopia, etc), en Casos neonatales de sospecha o confirmados de infección por nCoV 19, se requiere del equipo de protección completo, como medidas de aislamiento aéreo.
Manejo de Caso Sospechoso Asintomático (ver flujograma).
Ingreso a Sala de Transición. Aislamiento y Prevención Terciaria.

Toma de muestra para PCR nCoV 19, de 2 sitios diferentes.
Toma de laboratorio: Hemograma y Proteina C Reactiva.
Monitoreo de signos vitales y cuidado de soporte.
Evitar lactancia materna hasta DESCARTAR nCov 19 en la madre.

Manejo posterior: Si el recién nacido es asintomático luego del nacimiento, y la madre sospechosa obtiene un RESULTADO NEGATIVO para el nCoV 19, el Neonato se puede trasladar con la madre para iniciar lactancia materna.
Si la madre es POSITIVA para el nCoV 19, esta debe continuar en Cuarentena y el Neonato debe ser AISLADO, en espera del resultado NEONATAL. Si este es POSITIVO, será Caso Confirmado. Si este es NEGATIVO, podrá ser enviado con un cuidador.

Manejo de Caso Sospechoso Sintomático.
Ingreso a Sala de Transición. Aislamiento y Prevención Terciaria.
Toma de muestra para PCR nCoV 19, de 2 sitios diferentes.
Toma de laboratorios: Hemograma, Proteina C reactiva, pruebas hepáticas y renales.
Toma de Rx tórax y Rx de abdomen.
Toma de pruebas de Dx diferencial: VSR, Influenza, etc (Panel viral).
Monitoreo de signos vitales y cuidado de soporte.
Evitar lactancia materna hasta DESCARTAR nCov 19 en la madre.

Manejo de Caso Confirmado Asintomático: Prueba nCoV 19 positiva.
Ingreso a Sala de Cuarentena. Aislamiento y Prevención Terciaria.
Toma de laboratorios: Hemograma y Proteina C Reactiva.
Toma de Rx de tórax.
Monitoreo de signos vitales y cuidado de soporte.
Evitar lactancia materna si madre es PCR nCov 19 POSITIVA.

Manejo de Caso Confirmado Sintomático: Prueba nCov 19 positiva.
Ingreso a Sala de Cuarentena. Aislamiento y Prevención Terciaria.
Toma de laboratorios: Hemograma, Proteina C Reactiva, Gases venosos, electrolitos, pruebas hepáticas y renales, deshidrogenasa láctica.
Toma de Rx tórax y Rx de abdomen.
Evitar lactancia materna si madre es PCR nCov 19 POSITIVA.
Equipo multidisciplinario de manejo.
Considerar todas las terapias de soporte Ventilatorio: Surfactante pulmonar, Ventilación de Alta Frecuencia, Oxido nítrico inhalado y Oxigenación de Membrana Extracorpórea (ECMO).
Soporte emocional a la familia.
Soporte Psicológico.
La separación materna podría causar ansiedad y depresión, y por lo tanto se debe ofrecer soporte Psicológico.
Criterios de Alta Hospitalaria.
Infección Asintomática.

*2 pruebas negativas en espécimen de la vía aérea o rectal en tomas de cada 48 horas.

Infección Leve.

*Temperatura NORMAL por mas de 3 días, con mejoría sintomática.
*2 pruebas negativas en espécimen de la vía aérea o rectal en tomas de cada 48 horas.

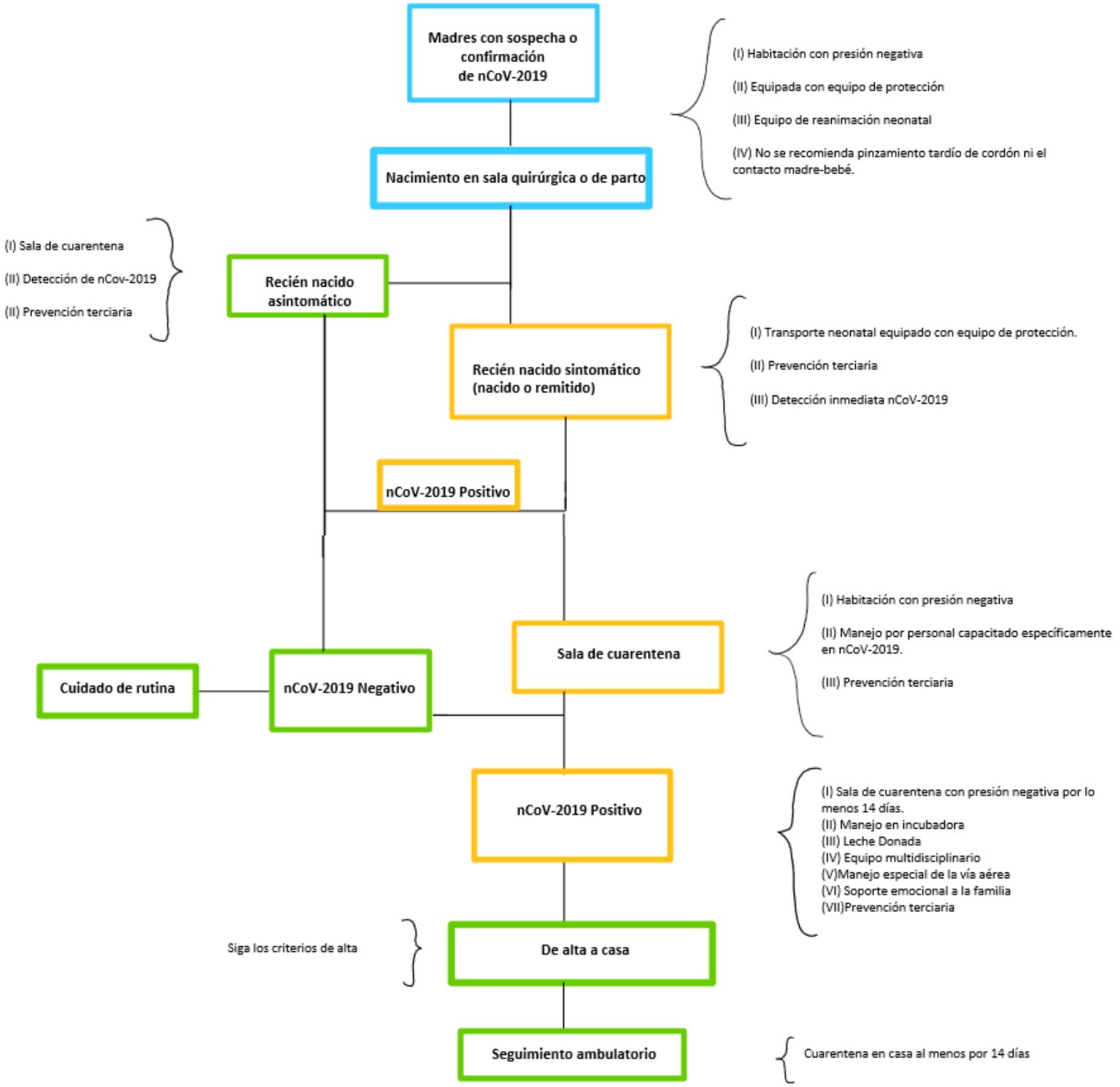
Infección severa.

*Temperatura NORMAL por mas de 3 días, con mejoría sintomática.
*Mejoría radiológica pulmonar.
*2 pruebas negativas en espécimen de la vía aérea o rectal en tomas de cada 48 horas.

Las Referencias se organizaron por cronología de publicación hasta el consenso, y se tradujeron en forma textual.

(a) Pediatra Neonatólogo. Jefe Departamento de Pediatría, Fundación Santa fe De Bogotá, Colombia. Jefe Postgrado de Pediatría Universidad de los Andes. Mail de contacto: juan.pineros@fsfb.org.co

(b) Pediatra Neonatóloga. Coordinadora Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal, Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia.

(c) Miembros Sección de Neonatología Fundación Santa Fe de Bogotá.

Flujograma de manejo perinatal y neonatal de la infección por coronavirus 2019 en sospecha y confirmada