

Newsletter

Esclerosis múltiple, embarazo y COVID-19



Realizado de forma **virtual**



Esclerosis múltiple, embarazo y COVID-19

Existe una preocupación latente por la infección del SARS-CoV-2 en personas con esclerosis múltiple (EM) y en mujeres embarazadas. Las respuestas a las infecciones virales respiratorias difieren en las mujeres embarazadas; esto se debe a cambios en el perfil de las células inmunitarias, así como también a la elevación del diafragma y a la reducción de la caja torácica debido al espacio abdominal ocupado por el útero. Estos cambios físicos disminuyen la capacidad funcional respiratoria y la posibilidad de eliminar secreciones, en presencia de un mayor consumo de oxígeno durante el embarazo¹.

Los estudios publicados en relación con infecciones previas por nuevos coronavirus (SARS-CoV-1 y MERS) han comunicado un mayor riesgo de resultados adversos en embarazadas, como aborto espontáneo en el primer trimestre del embarazo, restricción del crecimiento intrauterino y parto prematuro².

La tasa de letalidad en mujeres embarazadas fue de hasta un 25% en el SARS-CoV-1³ y del 27% en el MERS-CoV⁴. Afortunadamente, este patrón no se ha replicado en el SARS-CoV-2/COVID-19. El sistema inmunológico innato y adaptativo se somete a adaptaciones durante el embarazo para disminuir la respuesta proinflamatoria durante la implantación del óvulo y a adaptaciones tolerogénicas durante el crecimiento y desarrollo fetal, en el primer y segundo trimestre, seguido de una segunda fase proinflamatoria de preparación para el parto⁵.

Otros cambios fisiológicos durante el embarazo, que ejercen una presión adicional sobre el sistema cardiorrespiratorio materno, incluyen el aumento de la actividad metabólica y de la demanda de oxígeno y la anemia. Las madres con neumonía son más propensas a finalizar el embarazo antes de las 34 semanas de gestación; esto puede ser secundario a la producción de prostaglandinas o a la respuesta inflamatoria del huésped a la infección¹.

Mientras que la mayoría de las mujeres embarazadas con COVID-19 tienen evidencia radiológica de neumonía, esto no ha aumentado significativamente las muertes maternas en comparación con las personas no embarazadas con COVID-19⁶, aunque algunos reportes sugieren un mayor riesgo de ingreso a cuidados intensivos⁷.

Las diferencias en gravedad y mortalidad asociadas al embarazo en mujeres afectadas por COVID-19 respecto de las que padecen SARS-CoV-1/MERS surgen del hecho de que en estas dos últimas afecciones, existe una activación preferencial de la inmunidad Th1. Esta lleva a un marcado ambiente proinflamatorio y a una tormen-

ta de citoquinas, como interferón-gamma, interleucina (IL)-1 beta, IL-6 e IL-12, la que origina un grave daño pulmonar. En COVID-19, la respuesta es diferente, con la activación de linfocitos Th1 y Th2 y una expresión preferencial de IL-4 e IL-10.

Ha habido una alta tasa de partos prematuros asociados al COVID-19 (**ver Cuadros 1 y 2**), que varía entre el 18% y el 43%, y la neumonía neonatal se ha documentado en hasta el 30%, aunque una revisión sistemática estimó una tasa más baja (del 8%)⁸, y muchos casos de infecciones neonatales respiratorias se informaron como no debidas a COVID-19⁹.

Estudios que incluyen más de 20 embarazadas con COVID-19

CUADRO 1

Estudio	Diseño	País	Número de embarazadas con COVID-19	Número de nacimientos	Resultados maternos	Resultados neonatales
Chen <i>et al.</i>	Serie de casos	China	118	68	Enfermedad leve (92%) Hipoxemia (8%) Ventilación no inv (0.8%) Cesárea (61%)	Pretérmino (21%) Aborto espontáneo (2.5%) Hipoxia neonatal (0%)
Yan <i>et al.</i>	Serie de casos	China	116	100	Enfermedad sintomática (76.7%) Enfermedad grave (6.9%) Muerte materna (0%)	Aborto espontáneo (0.9%) Pretérmino (21.2%) Muerte neonatal (1%) COVID-19 neonatal (0%, n=86)
Savasi <i>et al.</i>	Serie de casos	Italia	77	57	Enfermedad sintomática (84%) Enfermedad grave (18%) Terapia intensiva (8%) Uso de oxígeno (1.3%) Muerte materna (1.3%)	Pretérmino (21%) Terapia intensiva (16%) COVID-19 neonatal (7%)
London <i>et al.</i>	Estudio retrospectivo	EE.UU.	68 (65 en el tercer trimestre)	55	Enfermedad sintomática (67.6%) Uso de respirador (18%) Cesárea (40%)	Pretérmino (16.3%) COVID-19 neonatal (0%)
Pereira <i>et al.</i>	Serie de casos	España	60	23	Muerte materna (0%) Cesárea (22%) Neumonía (37.8%) Enfermedad grave (10%) Terapia intensiva (2%)	COVID-19 neonatal (0%)
Lokken <i>et al.</i>	Serie de casos	EE.UU.	46	8	Enfermedad sintomática (93.5%) Internación (16%) Enfermedad grave (15%)	Muerte neonatal (sin causa) (12.5%, n=1) Pretérmino (12.5%, n = 1)
Ferrazi <i>et al.</i>	Serie de casos	Italia	42	42	Neumonía (45.2%) Uso de oxígeno (16.6%) Terapia intensiva (9.5%) Cesárea (42.9%)	Pretérmino (26.2%) Terapia intensiva (7.1%) COVID-19 neonatal (7.1%)
Campbell <i>et al.</i>	Serie de casos	EE.UU.	30	30	Enfermedad sintomática (26.7%) Cesárea (33.3%)	Pretérmino (0%) Apgar <7 al minuto 1 y 5 (0%)
Yang <i>et al.</i>	Serie de casos	China	27	24	Enfermedad sintomática (46.2%) Cesárea (78%) Muerte materna (0%)	Pretérmino (4.3%) Bajo peso (8.3) COVID-19 neonatal (0%) Hipoxia grave (4.2%)

La tasa de nacimientos prematuros es potencialmente más alta que la reportada en MERS/SARS-CoV-1 (27% y 25%, respectivamente), mientras que la tasa de retraso del crecimiento intrauterino es comparable (9% en COVID-19 vs. 9% y 13% en MERS y SARS-CoV-1, respectivamente)¹⁰. A la fecha, se reportan pocos abortos espontáneos y muertes neonatales (2% o menos; **ver Cuadros 1 y 2**). Actualmente existe preocupación respecto de los posibles riesgos futuros en estos niños, como la aparición de trastornos de inatención secundarios al síndrome febril prolongado en el primer o segundo trimestre de la gestación¹¹.

Estudios de anatomía patológica del tejido placentario de mujeres con infección comprobada por SARS-CoV-2

han demostrado una mayor tasa de signos relacionados con una mala perfusión vascular¹². Este trastorno de perfusión se ha asociado con oligohidramnios, retraso del crecimiento fetal, nacimiento prematuro y muerte fetal en otros estudios. Otro hallazgo significativo es el aumento del número de trombos intervillósos, lo que refleja un estado de hipercoagulabilidad general.

Dado que no hay evidencia clara de transmisión vertical del SARS-CoV-2, no existen contraindicaciones específicas para el parto por vía vaginal en una mujer que se encuentra cursando la infección, excepto ante un franco deterioro materno o compromiso fetal. La inducción del trabajo de parto debe ser desaconsejada si no es estrictamente necesaria para minimizar las estancias

Revisiones sistemáticas con más de 100 embarazadas con COVID-19

CUADRO 2

Estudio	Diseño	País	Número de mujeres COVID-19 + embarazo	Número de nacimientos	Resultados maternos	Resultados neonatales
Elshafeey et al.	Revisión (33 estudios)	China, Australia, Honduras, Irán, Corea, Suecia, Turquía, EE.UU., Holanda	385	256	Enfermedad leve (95.6%), grave (3.6%), crítico (0.8%) Terapia intensiva (4.4%) Respirador mecánico (1.6%) Muerte materna (0.3%)	COVID-19 neonatal (1.6%) Feto muerto (0.8%) Bajo peso (7.8%) Distress intrauterino (7.8%) Terapia intensiva (3.1%) Respirador mecánico (1.2%)
Juan et al.	Revisión	China, Australia, Canadá, Francia, Corea, Irán, Italia, Perú, España, Suecia, Turquía, EE.UU.	295 series de casos 20 reportes de casos	219 (series de casos) 19 (reportes de casos)	Series de casos: Neumonía (0%-14%) Muerte materna (2.4%) Reportes de casos: Muerte materna (10%)	Series de casos: Aborto espontáneo (1.4%) Muerte fetal (1.4%) Bajo peso (2.7%) Muerte neonatal (0.5%) COVID-19 neonatal (1.9%) Reportes de casos: Muerte neonatal (5.3%) COVID-19 neonatal (10.5%)
Gajbhiye et al.	Revisión (reporte y series de casos)	China (20 estudios), Corea (1), EE.UU. (1), Honduras (1)	172	160	Neumonía (100%) Amenaza de parto prematuro (21%) Ruptura prematura de membranas (8%) Terapia intensiva (3%) Uso de oxígeno (0.6%) Muerte materna (0%)	Pretérmino (23%) Distress respiratorio (14%) Neumonía (14%) Bajo peso (11%) Baja talla (3%) COVID-19 neonatal (11%) Feto muerto (1%) Muerte neonatal (1%)
Yang et al.	Revisión (18 estudios)	-	114	84	Cesárea (91%) Enfermedad grave (5.3%) Uso de oxígeno (0.9%)	Feto muerto (1.2%) Muerte neonatal (1.2%) Pretérmino (21.3%) Bajo peso (5.3%) COVID-19 neonatal (2.4%)
Zaigham y Andersson	Revisión	Suecia, EE.UU., Corea, Honduras	108	75	Cesárea (92%) Terapia intensiva (3%) Muerte materna (0%)	Muerte intrauterina (1%) Muerte neonatal (1%) COVID-19 neonatal (1%) Transmisión neonatal (1%)

hospitalarias prolongadas. El curso sintomático de una infección por COVID-19 no justifica adelantar el parto como una consideración de rutina.

Las infecciones virales sintomáticas han sido asociadas con un empeoramiento transitorio de los síntomas neurológicos relacionados con la EM (pseudorrecaídas) y recaídas clínicamente definidas. Mientras que se ha informado una disminución significativa de la tasa de recaídas durante el embarazo normal en la EM, no se elimina la posibilidad por completo, particularmente en aquellas mujeres con EM más activa que han recibido tratamientos modificadores de la enfermedad más agresivos antes del embarazo y luego los suspendieron durante aquel¹³.

Actualmente no hay datos suficientes para confirmar o descartar cualquier asociación entre la infección por COVID-19 y un aumento de la tasa de recaídas durante el embarazo o en el período posparto; sin embargo, no hay razón para sospechar que existen diferencias con otras infecciones respiratorias en este sentido. Algunos fármacos modificadores de la enfermedad conocidos por su alta eficacia pueden ser utilizados algunos meses antes de intentar la concepción. Este grupo de fár-

macos que inducen una depleción linfocitaria incluye al ocrelizumab, alemtuzumab, rituximab y cladribina. Las decisiones de tratamiento deben individualizarse según la actividad de la enfermedad, el riesgo de recaídas, el número de ciclos ya recibidos y las comorbilidades asociadas a posibles complicaciones, como el hábito de fumar, la inmovilidad y el aumento de peso, entre otras condiciones¹⁴.

Al día de hoy, los datos sobre el impacto de los corticoides en la gravedad o el curso del COVID-19 son limitados. Un ensayo controlado aleatorizado que examinó la carga viral del SARS-CoV-1 en sujetos tratados con corticoides tempranamente mostró concentraciones más altas de ARN viral en la 2.^a a 3.^a semana de la infección en estos pacientes en comparación con placebo¹⁵. Si bien el ensayo RECOVERY demostró un beneficio con el uso de dexametasona en aquellos enfermos que requieren oxígeno suplementario¹⁶, datos de estudios realizados en Italia sugieren que el riesgo de COVID-19 grave aumenta entre quienes recibieron corticoides en dosis altas en el contexto de una recaída de EM. Los riesgos del uso de pulso de corticoides en el posparto deberán sopesarse en relación con la discapacidad actual y potencial en cada paciente.

Referencias:

1. Lim WS, Macfarlane JT and Colthorpe CL. Pneumonia and pregnancy. *Thorax* 2001; 56: 398–405.
2. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, et al. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1 -19) during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020; 2: 100107.
3. Wong SF, Chow KM, Leung TN, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(1): 292–297.
4. Al-Tawfiq JA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) and COVID-19 infection during pregnancy. *Travel Med Infect Dis. Epub ahead of print 1 April 2020*. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101641.
5. Mor G, Aldo P and Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol* 2017; 17(8): 469–482.
6. ICNARC Reports. <https://www.icnarc.org/Our-Audit/Audits/Cmp/Reports> (accessed 2 June 2020).
7. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/casesupdates/special-populations/pregnancy-data-oncovid-19.html>
8. Gajbhiye R, Modi D and Mahale S. Pregnancy outcomes, newborn complications and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2 in women with COVID-19: A systematic review of 441 cases. *medRxiv* 2020, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.11.20062356v2.full.pdf>
9. Dashraath P, Wong JLL, Lim MXK, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222(6): 521–531.
10. Campbell KH, Tornatore JM, Lawrence KE, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 among patients admitted for childbirth in Southern Connecticut. *JAMA* 2020; 323: 2520–2522.
11. Gustavson K, Ask H, Ystrom E, et al. Maternal fever during pregnancy and offspring attention deficit hyperactivity disorder. *Sci Rep* 2019; 9: 9519.
12. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, et al. Placental pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol* 2020; 154:23–32.
13. Portaccio E, Moiola L, Martinelli V, et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: II: Maternal risks. *Neurology* 2018; 90: e832–e839.
14. Giovannoni G, Hawkes C, Lechner-Scott J, et al. The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 39: 102073.
15. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol* 2004; 31(4): 304–309.
16. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalised patients with COVID-19 – preliminary report. *N Engl J Med. Epub ahead of print 17 July 2020*. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.



Para visualizar el prospecto aprobado escanee el siguiente código - Argentina.



Para visualizar el prospecto aprobado escanee el siguiente código - Chile.



Para visualizar el prospecto aprobado escanee el siguiente código - Paraguay.

Material Dirigido a Médicos y/o profesionales de la salud

Información destinada a los profesionales facultados para prescribir o dispensar medicamentos. Mayor información disponible a petición.

Argentina: Genzyme de Argentina S.A. Av. Fondo de la Legua 161 - C.P. BJEB1609 Boulogne, Prov. de Buenos Aires, Argentina
Tel: (011) 4708-6900 - www.sanofi.com.ar **Chile:** Laboratorio Genzyme Chile LTDA. Av. Presidente Riesco 5435, of. 1802, Las Condes, Santiago, Chile Tel: 233408400 - www.sanofi.cl **Paraguay:** Sanofi-aventis Paraguay S.A Av. Costanera y Calle 3 - Parque Industrial Barrail. Casilla de Correo 777 Asunción – Paraguay Tel: (595-21) 288 1000 - Fax: (595-21) 288 1111 www.sanofi.com.py



Revista de divulgación científica, de distribución gratuita y dirigida a profesionales de la salud. Resumen elaborado por el staff de Circle Press. El contenido de este trabajo representa un análisis, revisión bibliográfica y síntesis editorial. Los conceptos y las conclusiones pertenecen a los autores y no representan las opiniones o recomendaciones del laboratorio patrocinante. La información resumida puede ser preliminar y estar sujeta a cambios. Estos datos se incluyen solo para la capacitación del médico y la información tiene fines exclusivamente educativos. Imagen de tapa: shutterstock.com