

ARTÍCULO ESPECIAL

1. Docente Extraordinario Experto, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú
2. Académico Honorario, Academia Peruana de Cirugía
3. Editor, Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3168-6717>

Scopus Author ID: 34971781600

Financiamiento: el autor no recibió financiamiento específico para este artículo

Conflicto de interés: el autor declara no tener conflicto de interés

Recibido: 2 setiembre 2020

Aceptado: 19 setiembre 2020

Correspondencia:

José Pacheco-Romero

✉ jpachecoperu@yahoo.com

Citar como: Pacheco-Romero J. La incógnita del coronavirus, la gestante, su niño – Continuación. Rev Peru Ginecol Obstet. 2020;66(3). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2278>

La incógnita del coronavirus, la gestante, su niño – Continuación The coronavirus conundrum, the pregnant woman, her child - Part 2

José Pacheco-Romero^{1,2,3}, MD, PhD, MSc, FACOG

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2278>

RESUMEN

Cuando apareció la enfermedad por el coronavirus SARS-CoV-2, no esperábamos su rápida expansión en el mundo y las graves consecuencias que traería. Se ha ido conociendo al virus morfológicamente y su accionar en el ambiente y en el organismo del ser humano, su mayor predisposición de enfermar a poblaciones vulnerables, como el adulto mayor, poblaciones con comorbilidad como obesidad, diabetes, hipertensión e inmunodepresión, predilección por el sexo masculino, mayor prevalencia en países con mayor pobreza, promiscuidad, zonas deprimidas económicamente, entre otros. Se ha tenido que improvisar y descartar diversos tratamientos en aquellos pacientes con enfermedad COVID-19 moderada y severa. Eventualmente se está disminuyendo la frecuencia de muertes con medidas de protección personal, distanciamiento social, cuarentena de emergencia, y combinación de medicamentos y administración de oxígeno. Pero aún no hay cura, y se está a la expectativa en la aparición de la vacuna. Con relación a la mujer, ella es comprometida en menor proporción y severidad por la enfermedad COVID-19, pero debe cumplir las medidas de prevención, especialmente si es frágil y tiene comorbilidades. Se ha postergado temporalmente su evaluación preventiva y las intervenciones quirúrgicas si no son de emergencia. En la gestante se está encontrando aumento de prematuridad, gestaciones frustradas, lesiones placentarias y presencia del virus en anexos placentarios, con casos de morbilidad severa y muerte maternas. En este artículo se hace una puesta al día resumida sobre la situación de la enfermedad COVID-19 en el mundo y el Perú, enfatizando el cuidado de la mujer y de la gestante.

Palabras clave. Infección por coronavirus, SARS-CoV-19, COVID-19, Gestante, Complicaciones infecciosas del embarazo, Preeclampsia, Parto prematuro, Muerte materna, Muerte fetal.

ABSTRACT

When COVID-19 appeared, we did not expect its rapid expansion throughout the world nor the serious consequences it would bring. We currently understand more about the virus' morphology and its activity in the environment and within the human body, as well as its greater predisposition to affect vulnerable populations, such as the elderly and persons with comorbidities like obesity, diabetes, hypertension and immunosuppression. This virus shows a predilection for men, and a higher prevalence in countries with greater poverty, promiscuity and economically depressed areas, among others. Various treatments have been tested and discarded in patients with moderate and severe disease. The frequency of deaths is decreasing due to personal protection measures, social distancing, emergency quarantine, and combination of medications and supplemental oxygen. However, there is still no cure, and we are waiting for the appearance of the vaccine. Women are less frequently and less severely affected; however, they should follow preventive measures, especially if frail with comorbidities. Preventive medical consultations and non-emergency surgical procedures have been temporarily postponed. Pregnant women are experiencing an increase in prematurity, fetal deaths, placental lesions and presence of the virus in placental adnexa, with cases of severe morbidity and maternal death. This article is an update on the situation of COVID-19 in the world and in Peru, emphasizing the care of women and pregnant women.

Key words: Coronavirus infection, SARS-CoV-19, COVID-19, Pregnancy, Infectious complications of pregnancy, Preeclampsia, Premature birth, Maternal death, Fetal death.

En el último número de la Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia, decíamos que 'ha aparecido una enfermedad viral potencialmente severa que ha alterado la vida de las personas en el mundo'. 'El virus SARS-CoV-2 no solo está aquí para quedarse, sino que ha revolucionado nuestra forma de vivir y pensar de nuestro futuro'⁽¹⁾.

En la segunda mitad del año 2020 estamos aprendiendo algo más de cómo el virus se disemina, infecta a las personas, los síntomas de la enfermedad, hallazgos clínicos, vulnerabilidad de los que tienen mayor edad y ciertas comorbilidades, la necesidad de las mascarillas, el distanciamiento social, quedarse en casa, lugares peligrosos, debilidad de los sistemas de salud, vulnerabilidad de las personas en la línea del frente –equipos médicos, policía, trabajadores sanitarios– profundo impacto



al sistema de salud que no estaba preparado y a la economía en los países en desarrollo, aumento de la pobreza, disminución de la clase media... Pero, además, y muy preocupante, aún no sabemos cómo combatir al virus y la enfermedad con efectividad, manejar la enfermedad severa, duración de los síntomas, tiempo de inmunidad por la infección, recurrencia de la enfermedad, variaciones genéticas del virus, efectividad, seguridad y duración de una vacuna. Y aún no tenemos cura y la vacuna está en la fase 3, en medio de una guerra de competencia científica y política.

LA ENFERMEDAD

La enfermedad COVID-19 pudo haber aparecido en Los Ángeles, California tan temprano como en diciembre de 2019^(2,3), prácticamente al mismo tiempo que cuando se presentó en China y Asia. El SARS-CoV-2 ha infectado a millones de personas en Europa, especialmente Italia, España, Bélgica y el Reino Unido, para luego invadir a los EE UU y América Latina, donde Brasil, México, Ecuador, Perú están entre los países más afectados. Desde agosto 2020, Perú lidera la lista de más fallecimientos, 86 por 100 000 habitantes en el mundo⁽⁴⁾. En setiembre, la Organización Mundial de la Salud ha confirmado que existen más de 27 millones de casos de COVID-19 en el mundo y casi un millón de muertes⁽⁵⁾.

En esta revisión, presentamos el nuevo conocimiento y los retos de la enfermedad desde la publicación del artículo precedente en el segundo trimestre de 2020⁽¹⁾.

EPIDEMIOLOGÍA Y TRANSMISIÓN

La fuerte transmisión del COVID-19 en diversos países y territorios de América y la generación de evidencia por la comunidad científica ha permitido aumentar el conocimiento sobre la conducta, infectividad, complicaciones y secuelas de la infección con el SARS-CoV-2⁽⁶⁾. Los brotes en Wuhan y Beijing se asociaron a mercados de mariscos, pero se requiere más investigación para determinar la causa raíz. Aunque la epidemia ha abatido en China, un segundo brote ha empezado en junio 2020 en Beijing⁽⁷⁾, y ahora en Europa.

La transmisión del virus SARS-CoV-2 es de persona a persona, cuando el sujeto infectado tose,

estornuda o exhala, vía gotas respiratorias y aerosoles que permanecen en el aire hasta tres horas⁽⁸⁾. Además de la diseminación por boca, nariz, mucosa ocular, el virus ha sido encontrado en la mucosa y membrana timpánica del oído⁽⁹⁾. El virus también ha sido detectado en la saliva, lágrimas, sangre, líquido cerebroespinal, semen, secreciones conjuntivales y heces⁽⁸⁾. Se halla más copias del ARN del SARS-CoV-2 en especímenes de la saliva que en las muestras de hisopos nasofaríngeos, y un mayor porcentaje de muestras de saliva salen positivas hasta 10 días después del diagnóstico de COVID-19⁽¹⁰⁾. La colección de muestras de saliva por los mismos pacientes aliviaría las demandas de hisopos y de equipo de protección personal. También se ha observado infecciones consistentes con la diseminación vertical por aerosoles cargados con virus vía ventiladores y chimeneas de edificios⁽¹¹⁾.

Se estima que el tiempo de incubación es 1 a 14 días, con mediana de 4 a 5 días⁽¹²⁾, posiblemente mayor tiempo en los niños.

En general, el coronavirus afecta más a las personas de 30 a 79 años de edad y menos frecuentemente a las personas menores de 20.

El hallazgo más importante sobre el contagio es que las personas asintomáticas o una persona en los primeros dos o tres días de la infección, pero aún sin síntomas, puede infectar más que cuando se enferma⁽⁸⁾. La infectividad es alrededor de una semana a 10 días en las personas asintomáticas y cerca de 5 a 10 semanas en los infectados.

En un estudio coreano, la mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la primera conversión negativa fue 17 días en los pacientes asintomáticos y 19,5 días en los sintomáticos (incluso en los presintomáticos) ($p = ,07$). La carga viral en pacientes asintomáticos tiende a disminuir más lentamente desde el diagnóstico hasta el alta que en los sintomáticos (incluso en los presintomáticos)⁽¹³⁾. Consecuentemente, puede ser necesario el aislamiento de los pacientes asintomáticos para controlar la diseminación del SARS-CoV-2. Por otro lado, estudios del Brasil han hallado persistencia activa del virus SARS-CoV-2 durante 152 días (5 meses) en una profesional sana, inicialmente con enfermedad leve y luego asintomática, pero con posibilidad de transmisión⁽¹⁴⁾.



Los niños menores de 5 años con COVID-19 leve a moderada tienen cantidades altas de ARN de SARS-CoV-2 viral en sus nasofaringes, comparado con niños mayores y los adultos. Como tal, los niños pequeños pueden ser conductores importantes de diseminación del SARS-CoV-2 en la población general⁽¹⁵⁾.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La enfermedad COVID-19 continúa siendo considerada una infección respiratoria que se presenta con síntomas que semejan desde un resfriado común a una neumonía severa⁽¹⁶⁾. Sin embargo, el compromiso es multisistémico y potencialmente fatal. Cerca de 40% de los casos de COVID-19 desarrollan síntomas leves (fiebre, tos, disnea, mialgia o artralgia, odinofagia, fatiga, diarrea y cefalea), 40% presenta síntomas moderados (neumonía), 15% manifestaciones clínicas severas (neumonía severa) que requiere soporte de oxígeno, 5% desarrolla un estado clínico crítico, que incluye una o más de las siguientes complicaciones: falla respiratoria, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), sepsis y choque séptico, tromboembolia y trastornos de coagulación, y/o falla multiorgánica, con falla renal aguda, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico, miocarditis, accidente cerebrovascular, entre otros. También se ha documentado complicaciones atribuidas a los procedimientos invasivos o no invasivos realizados durante el manejo clínico del caso⁽⁶⁾.

Los pacientes con enfermedad severa tienden a mostrar altas concentraciones de citoquinas proinflamatorias, tales como interleuquina (IL)-6, comparados con aquellos con compromiso moderado. Este nivel incrementado de citoquinas ha sido denominado 'tormenta de citoquinas', indica un pobre pronóstico en COVID-19 y puede contribuir a la mortalidad del COVID-19. Y se ha hallado en tejido de pulmón en necropsias de pacientes con COVID-19, infiltrado excesivo de células proinflamatorias, principalmente macrófagos y células T-de ayuda⁽¹⁷⁾.

Sin embargo, investigación reciente encuentra que los pacientes críticamente enfermos con COVID-19 y SDRA tienen niveles de citoquina circulantes menores cuando se les compara con pacientes portadores de sepsis bacteriana y similares a otros pacientes críticamente enfer-

mos. Estos hallazgos están en línea con cifras menores de leucocitos, como se observa en pacientes con COVID-19, a pesar de existir daño pulmonar severo. Estas observaciones preliminares sugieren que es posible que COVID-19 no se caracterice por tormenta de citoquinas. Queda por determinarse si las terapias anticitoquina beneficiarán a los pacientes con COVID-19⁽¹⁸⁾.

Por otro lado, se ha conocido poco sobre la linfocitosis hemofagocítica secundaria (sHLH), un síndrome hiperinflamatorio caracterizado por hipercitoquinemia fulminante y fatal ('tormenta de citoquinas') con falla multiorgánica; los componentes cardinales son fiebre que no remite, citopenia e hiperferritinemia, así como compromiso pulmonar⁽¹⁹⁾.

Existen síntomas severos en 15% de los casos, principalmente en personas vulnerables mayores de 60 años o que sufre de enfermedades crónicas (enfermedad cardíaca, hipertensión, obesidad, enfermedad pulmonar, diabetes, fumadores y/o inmunosuprimidos)^(6,20-22).

En COVID-19, las molestias neurológicas más frecuentes son la anosmia, ageusia y cefalea; pero, se ha hallado otros problemas, como accidente cerebrovascular, deterioro de la conciencia y encefalopatía. La neuroinvasión viral puede ser por transferencia transináptica a través de las neuronas infectadas, con entrada vía el nervio olfatorio, infección del endotelio vascular o migración de leucocitos a través de la barrera entre sangre y cerebro⁽²³⁾.

La severidad de la enfermedad COVID-19 parece depender de la cantidad de receptores de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que lo es también para el SARS-CoV-2, receptor que se encuentra en la superficie de las células de todo el cuerpo, como intestinos, pulmones, corazón, nariz. Este sería un fenómeno dependiente de genes. La letalidad ha aumentado de alrededor de 2% (IC95% 0,5 a 4%) a 5% (0,5 a 15%)⁽²⁴⁾. Además del compromiso respiratorio, las complicaciones cardiovasculares están emergiendo rápidamente como una amenaza importante en el COVID-19. Los receptores ACE2 también se expresan en las células endoteliales, y se ha comprobado en una serie de pacientes con COVID-19 el compromiso de la célula endotelial en los lechos vasculares de diferentes órganos⁽²⁵⁾.



Un hallazgo intrigante es que COVID-19 parece tener peores consecuencias en hombres que en mujeres. Los autores de una revisión sistemática y metaanálisis han estudiado si esta relación también ocurre en pacientes con cáncer. Ellos muestran que el OR para experimentar un criterio de valoración compuesto que incluya enfermedad grave y muerte por toda causa, fue 1,6 (IC95% 1,38 a 1,85) en los hombres con relación a las mujeres. Para enfermedad severa y mortalidad, de manera separada, el OR fue 1,47 (1,16 a 1,85) y 1,58 (1,18 a 2,13), respectivamente⁽²⁶⁾.

Se señala que la infección en los niños es menos frecuente que en los adultos, en 1 a 5%⁽⁸⁾. Las manifestaciones clínicas son generalmente leves. Pero, desde mayo 2020, se ha observado un síndrome hiperinflamatorio que ocasiona falla multiorgánica y choque. Se le denomina síndrome inflamatorio multisistémico (MIS), y afecta a niños y adolescentes⁽⁶⁾. Los síntomas, tales como fiebre alta y sostenida ($> 38,9^{\circ}\text{C}$), conjuntivitis, *rash*, dolor abdominal y diarrea, parecen coincidir con el síndrome de *shock* tóxico y la enfermedad de Kawasaki⁽²⁷⁾. En estos niños portadores de síndrome hiperinflamatorio y manifestaciones dermatológicas, mucocutáneas y gastrointestinales, se asocia una disfunción cardíaca⁽²⁸⁾. También presentan nuevos síntomas neurológicos que comprometen los sistemas nerviosos central y periférico y cambios esplénicos en las imágenes, en ausencia de síntomas respiratorios⁽²⁹⁾.

Con relación a la experiencia de gestantes con COVID-19 en Wuhan, China, la edad mediana fue 31 años, 52% era nulípara y 64% se infectó con el SARS-CoV-2 en el tercer trimestre. Los síntomas más comunes fueron fiebre (en 75%) y tos (en 73%); la linfopenia estuvo presente en 44% de las pacientes, y 79% de las mujeres con tomografía de pulmones, tuvieron infiltrados bilaterales⁽³⁰⁾. Comparado con el riesgo de enfermedad severa en la población general de China territorial (15,7%), el riesgo fue menor en las gestantes (8%). No se encontró resultados positivos del hisopado de garganta en 8 neonatos y muestras de leche de 3 madres.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Se ha avanzado en formular estrategias de prevención y control de la pandemia durante el año 2020⁽³¹⁾. Las medidas preventivas generales no han variado, e incluyen evitar la exposición al virus, lavarse las manos con fre-

cuencia por al menos 20 segundos con agua y jabón o con desinfectante en base de alcohol al 60%, evitar toser o estornudar y tocarse los ojos, nariz y boca con las manos sin lavarse, esquivar el contacto con la gente (distancia mayor de 2 metros) y no estrechar las manos. Si aparecieran los síntomas, debe buscarse atención médica rápidamente, quedarse en casa, limpiar y desinfectar frecuentemente las superficies tocadas⁽⁸⁾. Usar mascarillas, especialmente cuando se está en público, donde es difícil mantener el distanciamiento social. El cumplimiento de estas recomendaciones ha sido ignorado especialmente por la gente joven y la población de bajos recursos. Se aislará todos los casos sospechosos y confirmados, se implementará la recomendación de procedimientos de prevención y control de la infección, y el comunicar todos los casos a las autoridades de salud locales.

La variación del genoma del nuevo coronavirus es clínicamente importante. Entre 131 pacientes hospitalizados en Singapur, 70% tuvieron el tipo de virus tipo salvaje, 22% tuvo la variante del virus delta-382 y 8%, una infección mixta. Comparado con el grupo infectado con el virus tipo salvaje, aquellos infectados con la variante delta-382 fueron más jóvenes (edad mediana 37 vs. 47 años), los síntomas duraron más tiempo (6 vs. 4 días) y tuvieron menor cantidad de virus en la reacción de cadena de polimerasa nasofaríngea inicial. También, los pacientes infectados con la variante delta-382 tuvieron menos posibilidad de desarrollar hipoxia que aquellos infectados con el virus tipo salvaje, menor nivel de citoquinas proinflamatorias y mayor concentración de interferón gamma, que aquellos con el virus tipo salvaje⁽³²⁾.

En la actualidad, no existe tratamiento específico para COVID-19 y no se tiene cura. La pandemia por coronavirus está forzando a los médicos, instituciones de salud y autoridades públicas a desarrollar estándares de atención de la crisis que difieren radicalmente de los conocidos⁽³³⁾.

El manejo del paciente con coronavirus es sobre todo sintomático. Los antibióticos no son efectivos contra las infecciones virales como la de COVID-19. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE UU ha otorgado autorización de emergencia para el uso del medicamento antiviral remdesivir para tratar pa-



cientes con COVID-19. Y los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los EE UU recientemente han recomendado el corticosteroide dexametasona en personas con COVID-19 grave que requieren suplemento de oxígeno o ventilación mecánica. La FDA también ha autorizado el empleo de emergencia de terapia de plasma de convaleciente para tratar el COVID-19⁽³⁴⁾.

En una encuesta a 852 médicos de 44 especialidades y 29 países diferentes, se ha conocido que, la heterogeneidad de decisiones terapéuticas aumentó conforme el escenario clínico del COVID-19 empeoró. Los factores asociados con las decisiones terapéuticas agresivas fueron una mayor experiencia autopercebida (alta vs. nada, OR 1,95, IC95% 1,31 a 2,89), la percepción de calidad de las publicaciones sobre COVID-19 (alta vs. nada, OR 1,92 IC95% 1,17 a 3,16) y el sexo femenino (OR 1,7, IC95% 1,02 a 1,33). Por el contrario, la especialidad de enfermedades infecciosas, el origen latinoamericano y norteamericano, la menor confianza en los tratamientos escogidos y haber publicado artículos indexados en PubMed como primer autor, se asociaron con el empleo de terapias menos agresivas⁽³⁵⁾.

SECUELAS DE COVID-19

Los pacientes recuperados del coronavirus pueden sufrir de tos o fatiga residual y menor función pulmonar. Pero, la respuesta inflamatoria intensa de las personas infectadas conduce a secuelas pulmonares, cardiovasculares, del sistema nervioso central y periférico, siquiátricas y psicológicas⁽⁶⁾. El compromiso pulmonar severo resulta en fibrosis pulmonar, frecuentemente bilateral y en ambos lóbulos inferiores. La miocarditis por infección viral reduce la función sistólica y produce arritmias debidas a daño de los cardiomiocitos, fibrosis miocárdica intersticial e hipoxia⁽³⁶⁾. El SARS-CoV-2 llegaría al sistema nervioso central y periférico por propagación hematogena o neurotropismo viral directo. Entre las secuelas neurológicas se halla a largo plazo deterioro cognitivo que afecta la memoria, atención, pérdida neuronal difusa⁽³⁷⁾. Las manifestaciones neuropsiquiátricas incluyen encefalopatía, cambios de humor, sicosis, disfunción neuromuscular, procesos de desmielinización⁽⁶⁾. Y las secuelas psicológicas deben ser tenidas en cuenta en individuos de toda edad, además de los profesionales y los trabajadores de la salud.

REINFECCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha informado que no existe actualmente evidencia de protección de una segunda infección en las personas que se han recuperado de COVID-19 y tienen los anticuerpos respectivos⁽³⁸⁾. Los niveles de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 varían ampliamente en los pacientes recuperados; una proporción de ellos se recuperarían sin desarrollar títulos altos de anticuerpos neutralizantes específicos al virus. Estos pacientes tendrían riesgo de reinfectarse⁽³⁹⁾. Algunos pacientes recuperados pueden aún portar el virus y son potencialmente infecciosos. Se puede requerir reevaluar los criterios actuales para el alta hospitalaria o discontinuación de la cuarentena y la continuidad de la atención⁽⁴⁰⁾. En Corea del Sur se ha comunicado que 260 pacientes que se pensaba estaban recuperados de la enfermedad, han salido positivos a la enfermedad una nueva vez. Más que una reactivación viral o reinfección del paciente, la causa probable de los resultados positivos para SARS-CoV-2 sería la existencia de fragmentos de virus muertos, días y aún semanas después de la recuperación total⁽⁴¹⁾.

Recientemente, análisis epidemiológicos, clínicos, serológicos y genómicos han confirmado la reinfección de un paciente y no el desprendimiento viral persistente de la primera infección. El SARS-CoV-2 puede continuar circulando en la población humana a pesar de la inmunidad de rebaño o la vacuna. El estudio de pacientes con reinfección será importante para el diseño de vacunas⁽⁴²⁾.

VACUNAS CONTRA EL NUEVO CORONAVIRUS

Hasta el momento, no existen vacunas que hayan mostrado proteger al cuerpo humano contra la enfermedad COVID-19. Alrededor de 140 vacunas están en desarrollo temprano y cerca de dos docenas están siendo probadas en ensayos clínicos⁽⁴³⁾. Estas vacunas estarían en las siguientes fases de desarrollo: 135 o más en fase preclínica, 19 en fase 1, 12 en fase 2, 8 en fase 3 y 2 han sido aprobadas en Rusia⁽⁴⁴⁾.

La FDA de los EE UU ha anunciado que se desarrollará una reunión pública del Comité de Prevención de Vacunas y Productos Biológicos Relacionados el 22 de octubre de 2020, para discutir sobre el desarrollo, autorización y/o licencia de las vacunas para prevenir COVID-19⁽⁴⁵⁾.



En las siguientes líneas, resumiremos las recomendaciones de importantes instituciones y revistas médicas con relación a la práctica de ginecología y obstetricia que pueda ayudar a la toma de decisiones en la atención de la mujer y la gestante.

PACIENTES GINECOLÓGICAS Y COVID-19

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) aconseja que la mejor atención de las pacientes en esta pandemia de COVID-19 depende de los signos y síntomas de la paciente, sus comorbilidades, el problema médico de fondo, la agudeza de su presentación (condición aguda versus crónica), la disponibilidad de los recursos de salud y otros factores. Las visitas preventivas, despistajes de rutina, consejería y prescripción anticonceptiva, el quiste de ovario asintomático, el manejo de síntomas menopáusicos, los seguimientos ginecológicos o postoperatorios rutinarios, el cribado de salud mental o conductual pueden ser dirigidos por telemedicina o diferidos para después del brote de COVID-19⁽⁴⁶⁾.

Las cirugías electivas deben ser postergadas; pero los procedimientos obstétricos y ginecológicos cuyo diferimiento pueda afectar la salud y la seguridad de la paciente, no deben sufrir retraso⁽⁴⁶⁾. En los procedimientos endoscópicos, toda forma de contagio puede encontrarse en las unidades de endoscopia: aerosoles de vómitos, arcadas, eructos y flatos, materia fecal, además del contacto cercano y la contaminación del ambiente. Se recomienda que los procedimientos histeroscópicos se limiten a aquellos pacientes en quienes la postergación del procedimiento pueda tener resultados clínicos adversos⁽⁴⁷⁾. En general, todas las endoscopias diagnósticas deben ser descontinuadas, y solo se debe practicar aquellas urgentes. Todo el personal de la endoscopia debe usar medidas estrictas de protección⁽⁴⁸⁾.

REPRODUCCIÓN ASISTIDA DURANTE LA PANDEMIA COVID-19

En las etapas tempranas de la pandemia, la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) y la Sociedad Europea de Reproducción y Embriología Humana (ESHRE), de manera independiente recomendaron descontinuar

la atención en reproducción asistida, salvo en los casos más urgentes. Recientemente, con las medidas de mitigación exitosas en algunas áreas y con la emergencia de información adicional, las sociedades han señalado una gradual y juiciosa reanudación de la oferta de atención en reproducción⁽⁴⁹⁾. Se recomienda la atención para aquellas pacientes que hayan empezado tratamiento de reproducción asistida, congelación de ovocitos o de embriones para transferencia posterior. En casos de preservación de fertilidad urgente en pacientes oncológicos, se debe considerar la criopreservación de gametos, embriones o tejidos⁽⁵⁰⁾.

Sin embargo, aparte de las consideraciones sin duda importantes del efecto de la infección por SARS-CoV-2 en el embarazo y el feto, también es importante dirigir atención a la fisiología ovárica y considerar los riesgos teóricos que el tratamiento de fertilización *in vitro* pueda ocasionar en pacientes de infertilidad, durante la pandemia por COVID-19⁽⁵¹⁾.

LA GESTANTE DURANTE LA PANDEMIA POR COVID-19

El embarazo altera el sistema inmune del cuerpo y la respuesta a las infecciones virales en general, las que pueden en ocasiones causar síntomas más severos. Las gestantes con comorbilidades pueden tener mayor riesgo para enfermar gravemente, lo que es consistente con la población general con comorbilidades similares⁽⁵²⁾.

Con la información temprana durante la pandemia y hasta recientemente, daba tranquilidad conocer las tasas bajas de mortalidad materna y neonatal y de transmisión vertical del SARS-CoV-2. Las tasas de parto pretérmino de 20% y de cesáreas de 80% parecía que se relacionaban con patrones de práctica regionales. La tasa de muerte neonatal era 0,3%⁽⁵³⁾.

Sin embargo, los Centros de Control y Prevención de la Enfermedad (CDC) de los EE UU han brindado dos comunicaciones en el Reporte de Morbimortalidad Semanal sobre COVID-19 en gestantes. En uno⁽⁵⁴⁾, la agencia solicita a las gestantes y a los proveedores de salud estar atentos al riesgo de COVID-19 severo y resultados graves en algunos partos. Los principales signos y síntomas de 272 gestantes hospitalizadas con COVID-19 fue-



ron fiebre/escalofríos, tos, dificultad para respirar, algias musculares, náusea/vómitos, cefalea, dolor de garganta, dolor abdominal, dolor torácico; 16% requirieron ser admitidas a UCI, 8% a ventilación mecánica y 1% falleció. 448 de 458 (97,8%) de las mujeres completaron sus gestaciones y tuvieron parto con niño vivo y 10 (2,2%) perdieron el embarazo. Es importante identificar el COVID-19 en las mujeres al hospitalizarse para dar a luz, de manera de tomar medidas de protección a ella, parientes, recién nacidos, otros pacientes y al personal del hospital.

En el otro informe, los CDC señalan que las prevalencias de obesidad pregestacional y diabetes gestacional fueron mayores en las gestantes hospitalizadas por problemas relacionados a COVID-19 (p.ej., empeoramiento del estatus respiratorio). La agencia otra vez hizo énfasis en que las gestantes usaran mascarillas, lavaran sus manos con frecuencia y mantuvieran el distanciamiento social para prevenirse del COVID-19⁽⁵⁵⁾.

En las madres infectadas y hospitalizadas por coronavirus COVID-19, más de 90% con neumonía, el parto pretérmino fue el resultado obstétrico adverso más frecuente. La infección por COVID-19 también se asoció con preeclampsia, cesáreas y muerte perinatal⁽⁵⁶⁾.

En otro estudio, entre las pacientes con síntomas leves al ingreso, todas las que dieron a luz por vía vaginal tuvieron excelentes resultados. Por contraste, 13,5% de las cesareadas tuvieron resultados maternos graves y 21,6% deterioro clínico. El parto por cesárea también se asoció con aumento del riesgo de admisión del neonato a la UCIN⁽⁵⁷⁾.

La epidemia COVID-19 requiere reflexión y una respuesta bioética global. Una perspectiva bioética y ética de la ciencia y tecnología, arraigada en los derechos humanos, debería tener un rol clave en el contexto de esta pandemia. A nivel nacional e internacional, las políticas en salud y sociales se deberían basar en una sólida evidencia, tomando en cuenta las incertidumbres que existen durante la epidemia, especialmente en el caso del nuevo patógeno. Las epidemias dejan al descubierto con mucha claridad las fuerzas y debilidades de los sistemas de salud en los diferentes países, así como los obstáculos e inequidades del acceso a la atención en salud⁽⁵⁸⁾.

Las mujeres gestantes son particularmente susceptibles a morbilidad y mortalidad, especialmente en el caso de un virus altamente patógeno⁽⁵⁸⁾. Varias de las complicaciones maternas graves requieren admisión a la unidad de cuidados intensivos y uso de ventilación mecánica; también presentan muertes perinatales⁽⁵⁹⁾, parto pretérmino, aborto, preeclampsia y/o indicación para cesárea en pretérminos⁽⁶⁾.

Las gestantes con COVID-19 severa desarrollan un síndrome parecido a la preeclampsia (PE), que puede ser diferenciado de la verdadera PE determinando la relación sFlt-1/PlGF, LDH y el índice de pulsatilidad de la arteria uterina (UtAPI). Los profesionales de salud deberían tener presente de su existencia y monitorear con cautela los embarazos con sospecha de preeclampsia⁽⁶⁰⁾. Un reciente artículo sueco señala que, entre 2 682 pacientes que se presentaron en trabajo de parto, el 5,8% fueron positivas para el SARS-CoV-2 (91% al ingreso y 9% durante el embarazo). El 65% de las pruebas positivas fueron asintomáticas. Las pacientes que dieron positivo tuvieron más probabilidad de tener preeclampsia (7,7% frente a 4,3%) y menos probabilidades de ser sometidas a inducción del trabajo de parto (18,7% frente a 29,6%). Otros resultados maternos y de los bebés, incluido el modo de parto, hemorragia posparto y parto prematuro, no difirieron significativamente entre los grupos. La asociación con preeclampsia no fue significativa⁽⁶¹⁾. Hallazgos similares se está encontrando en el Perú. En el presente número se presenta casos que ocurrieron a nivel del mar y en la altura del Perú.

COVID-19 ha ocasionado cambios societales amplios que no serán revertidos totalmente después de que la pandemia mejore. Algunos de estos cambios son el contacto físico menos frecuente, menos oportunidades para interacciones informales, incremento del teletrabajo y nuevas maneras de interactuar *online*⁽⁶²⁾. Se recomendará a las mujeres sanas las consultas remotas y el automonitoreo de la presión arterial en mujeres sanas, siempre que sea posible, de manera de reducir el número de visitas hospitalarias. Se considerará el seguimiento remoto para monitorear la diabetes, hipertensión, trastornos del humor y otros problemas⁽⁵²⁾.

En medicina, y especialmente en obstetricia y ginecología, las consultas presenciales han disminuido al mínimo. Y el examen físico de la atención



primaria ha desaparecido y su implementación en un futuro tendrá que ser considerada muy seriamente. Sin embargo, otros no encuentran diferencia entre el número de visitas prenatales en mujeres con o sin COVID-19, lo que reasegura que los entornos sanitarios serían lugares poco probables de exposición al virus⁽⁶³⁾.

Las citas a consultas prenatales de rutina deben retardarse en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 hasta después del periodo de autoaislamiento recomendado. Las citas pueden ser diferidas hasta 7 días después del inicio de los síntomas, a menos que empeoren⁽⁵²⁾. Las citas más urgentes requieren la decisión de un superior sobre la urgencia, riesgos potenciales y beneficios.

En cuanto sea posible, la vigilancia fetal prenatal y la ecografía deberían continuar cuando exista indicación médica. No deberían realizarse exámenes electivos de ultrasonido⁽⁸⁾.

Luego del parto y para limitar el riesgo de exposición inadvertida e infección, puede ser apropiada el alta expeditiva cuando la madre y el bebé son sanos⁽⁵²⁾. Los servicios de maternidad deben ofrecer una combinación de seguimiento posnatal presencial y remota, de acuerdo a las necesidades de la madre y el recién nacido, por ejemplo, en casos de enfermedades hipertensivas de la gestación, peso bajo al nacer, prematuridad o si existe preocupaciones sobre la alimentación.

LA GESTANTE CON COVID-19

Las características clínicas de la gestante con COVID-19 son similares a las de las mujeres no gestantes. Los síntomas por adaptación fisiológica al embarazo o eventos adversos de la gestación (p. ej. disnea, fiebre, síntomas gastrointestinales, fatiga) pueden solaparse a los de COVID-19⁽⁸⁾. La mayoría de mujeres (85 a 86%) con SARS-CoV-2 presentará enfermedad leve, la tasa de enfermedad severa varía entre 9,3 y 11,1%, y aquellas con enfermedad crítica, entre 2 y 6,9%, que son similares a los de la población general⁽⁶⁴⁾. El tratamiento será sintomático. Las comorbilidades preexistentes, edad materna mayor e índice de masa corporal elevado, son factores de riesgo de COVID-19 severo⁽⁶⁵⁾.

El Reino Unido ha publicado recientemente las características y resultados en gestantes admi-

tidas al hospital con infección SARS-CoV-2 confirmada. La edad gestacional media al momento de la admisión fue 34 semanas, 10% requirieron UCI y 1,2% falleció. En los partos, 75% fueron a término y 15% pretérmino (7% debido a complicaciones del COVID-19), 59% tuvo cesárea, la mayoría por razones no relacionadas al COVID-19. Dos neonatos fallecieron y tres nacieron muertos, en quienes no fue clara la relación con la infección por SARS-CoV-2. Doce niños resultaron positivos al SARS-CoV-2, incluyendo 6 dentro de las 12 horas de haber nacido. La edad mayor de 35 años y la obesidad aumentaron el riesgo de hospitalización⁽⁶⁶⁾.

La gestación parece haber empeorado el curso del COVID-19 en pacientes de habla hispana, quienes tuvieron mayor estadía en el hospital, mayor tasa de falla renal, sepsis, coagulación intravascular diseminada, uso de unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica y más letalidad.

Parece que en varias regiones del Perú estuvieran aumentando el aborto, restricción del crecimiento intrauterino, parto pretérmino y la muerte fetal. La terapia con corticosteroides puede ser considerada en mujeres con riesgo de parto pretérmino de 24 a 37 semanas de gestación, para ayudar la madurez pulmonar.

Las mujeres asintomáticas o con enfermedad leve pueden cuidarse en casa, siempre que sean capaz de hacerlo, que puedan ser monitoreadas y que no tengan signos de enfermedad severa potencial (p.ej., dificultad para respirar, hemoptisis, dolor o presión torácico, anorexia, deshidratación, confusión), comorbilidades o complicaciones obstétricas⁽⁵²⁾.

Las pacientes deberían ser atendidas en un ambiente hospitalario, de ser posible; sin embargo, el cuidado en casa puede ser para pacientes seleccionadas con enfermedad leve, al menos que haya preocupación de un rápido deterioro, o que el retorno rápido al hospital no sea posible si fuera necesario. Las pacientes deben estar aisladas durante dos semanas después que los síntomas desaparezcan, y no se debe permitir visitas hasta el final de dicho período⁽⁸⁾. Las gestantes deben ser atendidas por un equipo multidisciplinario, que incluye a los especialistas de obstetricia, medicina perinatal, neonatal y de cuidados intensivos, así como tener apoyo para



su salud mental y sicosocial⁽⁶⁾. Los profesionales notificarán anticipadamente al personal de control de infecciones de la institución sobre la llegada de gestantes con COVID-19 confirmada o en investigación^(29,67).

Se ha publicado que las gestantes con COVID-19 en los EE UU, atendidas entre el 22 de enero y el 1 de setiembre 2020, fueron 20 216, las muertes 44. La edad más frecuente fue entre 20 y 39 años, casi el doble en hispánicas o latinas que en las mujeres blancas, no hispánicas y de raza negra no hispánicas⁽⁶⁸⁾.

Las muestras requeridas para realizar una prueba inicial de ácido nucleico en una gestante con COVID-19 son la toma de muestra con torunda de secreciones de garganta y nariz (nasofaríngeas) y esputo⁽⁶⁹⁾. La saliva puede ser una alternativa diagnóstica, pues se ha encontrado más copias de ARN de SARS-CoV-2 en las muestras de saliva que en las nasofaríngeas. Además, un mayor porcentaje de muestras de saliva que de muestras nasofaríngeas salen positivas hasta 10 días después del diagnóstico de Covid-19⁽¹⁰⁾. Toda muestra debe ser procesada en un laboratorio apropiado.

Los resultados de RT-PCR sugieren que se puede detectar altas cargas virales tan pronto como se inicia la enfermedad, incluso en personas mínimamente sintomáticas⁽⁷⁰⁾. Uno o más resultados negativos no descartan la posibilidad de infección. Las pruebas pueden resultar falso positivas, falso negativas o ambiguas. Los resultados falso negativos varían entre 17 y 63% para SARS-CoV2 RT-PCR en no gestantes⁽⁷¹⁾. El resultado de SARS-CoV2 RT-PCR falso negativo es un problema clínicamente relevante, con múltiples implicancias, especialmente en gestantes con sospecha de infección COVID-19 severa/crítica⁽⁷²⁾. La toma impropia de la muestra es una de las razones para algunos resultados falso negativos.

Un título positivo de anticuerpo IgM o IgG específico aproximadamente 4 veces más alto en la fase de recuperación que en la fase aguda, puede ser usado como criterio diagnóstico en pacientes con sospecha, en caso de pruebas de ácido nucleico negativas⁽⁷³⁾.

La ecografía de pulmones parece ser una herramienta de utilidad clínica para determinar compromiso pulmonar. Las radiografías y tomo-

grafías son consideradas seguras en la gestante. En la mayoría de pacientes, se observa múltiples áreas de opacidad tipo vidrio esmerilado o consolidación en los lóbulos y áreas subsegmentarias, usualmente con distribución periférica o posterior, principalmente en los lóbulos inferiores y menos frecuentemente en el lóbulo inferior derecho. También pueden aparecer broncogramas con aire y patrón tipo pavimentación loca, broncogramas por aire, signo de halo invertido y patrón perilobular, patrones que pertenecen a neumonía en organización⁽⁸⁾. Las anomalías pueden rápidamente evolucionar de opacidades tipo vidrio molido unilaterales y focales a bilaterales y difusas, que progresan a/o coexisten con consolidaciones en 1 a 3 semanas.

El tratamiento para COVID-19 severo incluye la admisión a cuidados críticos, posición prona, monitoreo apropiado y terapias de soporte tales como oxígeno y manejo de vías aéreas, líquidos, prevención de complicaciones (síndrome de distrés respiratorio agudo, sepsis y *shock séptico*), antimicrobianos antes de una hora de la evaluación inicial del paciente por sospecha de sepsis, y manejo de acuerdo a las guías institucionales de fiebre (considerar paracetamol), tos y falta de aire, ansiedad, delirio y agitación. Utilizar intubación y ventilación mecánica en pacientes que se están deteriorando agudamente. La gestante puede beneficiarse al ser acostada en decúbito lateral⁽⁸⁾. El óxido nítrico a 160-200 ppm puede ser de beneficio en gestantes con COVID-19 e insuficiencia respiratoria hipóxica⁽⁷⁴⁾.

La administración de corticosteroides sistémicos, comparado con el cuidado usual o placebo, se ha asociado con menor mortalidad de toda causa a los 28 días en pacientes enfermas en estado crítico con COVID-19⁽⁷⁵⁾.

La elección del tipo de parto y el momento serán individualizados en base a la edad gestacional, así como a las condiciones maternas, fetales y de parto. Se prefiere la inducción del parto y la vía vaginal en gestantes con infección COVID-19 confirmada, de manera de evitar complicaciones quirúrgicas innecesarias; sin embargo, se puede requerir el parto por cesárea de emergencia si hay justificación médica (p. ej., sepsis materna o distrés fetal). Si fuera posible, en casos confirmados se recomienda un cuarto con aislamiento y presión negativa para el trabajo de parto, parto y atención al neonato⁽⁵²⁾.



Después del parto, se debe orientar a los familiares sobre cómo identificar signos de enfermedad en el recién nacido o empeoramiento de la mujer, así como indicar el contacto apropiado si tuvieran preocupaciones o preguntas sobre el bienestar de su bebe. Se recomendará a todas las familias aislarse en casa por 14 días después del nacimiento de un bebe a una mujer con infección COVID-19 activa⁽⁵²⁾.

PLANIFICANDO EL PARTO EN PACIENTES CON CORONAVIRUS-19

El *New England Journal of Medicine* (NEJM) ha publicado la siguiente sugerencia de la *Columbia University Irving Medical Center*, luego de su experiencia con gestantes hospitalizadas para parto en esta pandemia: el uso universal de pruebas para SARS-CoV-2 en todas las gestantes que se presentan para parto, porque la mayoría de pacientes positivas para SARS-CoV-2 al momento del parto eran asintomáticas, y más de una de ocho pacientes asintomáticas admitidas a la unidad de trabajo de parto y parto dieron positivo al virus. Esto ayudaría a determinar la práctica de aislamiento hospitalario y la asignación de camas, informar el cuidado al neonato y guiar el uso de equipo de protección personal⁽⁷⁶⁾. En el Perú, a todas las gestantes que han sido hospitalizadas o llegaron para dar a luz se les hizo pruebas rápidas, de manera de ordenar las medidas necesarias para el personal asistencial. En las mujeres con 24 semanas de gestación o más, se establecerá el bienestar fetal y la paciente permanecerá en observación en espera de los resultados de las pruebas diagnósticas. Los exámenes de ultrasonido y cardiotocografía se realizarán de acuerdo a las semanas de gestación.

Cuando se admita una gestante con sospecha o confirmación de COVID-19 y se anticipa el nacimiento, el obstetra, la obstetrix a cargo, el neonatólogo, enfermera de neonatos, medicina pediátrica o familiar y los equipos de anestesia serán notificados, de manera de facilitar la atención y el empleo del equipo de protección personal. En las gestantes en el tercer trimestre con sospecha o confirmación de COVID-19 y que se hayan recuperado, es razonable tartar de posponer el parto (si no surgen otras indicaciones médicas) hasta que tenga pruebas negativas o se levante la cuarentena, en un intento de evitar la transmisión al neonato⁽⁷⁷⁾. Muchos hospitales prohíben a las parejas estar en el parto durante

la pandemia de coronavirus. Se debe hacer esfuerzos para minimizar el número de miembros del *staff* que ingresen al cuarto y a las unidades.

Las inducciones del parto y los partos por cesárea deben continuar siendo realizadas de acuerdo a indicación. Debido a la posibilidad de compromiso fetal, se recomienda el monitoreo electrónico fetal continuo durante el trabajo de parto en todas las mujeres con COVID-19. La fiebre debe ser investigada y tratada de acuerdo al caso^(27 52).

EL PARTO EN PACIENTES CON CORONAVIRUS-19

La modalidad del parto será conversada con la gestante, considerando la edad gestacional, sus preferencias y las indicaciones médicas, obstétricas o pediátricas para el procedimiento. Esta decisión no debe ser influenciada por la presencia de COVID-19, salvo que la condición respiratoria de la mujer demande intervención urgente del nacimiento^(24,52). Se sugiere atender los partos vaginales en el cuarto acondicionado de la paciente o en un cuarto especial para parto para personas infectadas con COVID-19.

El manejo del trabajo de parto no se alterará durante la pandemia de COVID-19 en las mujeres con COVID-19 confirmado o bajo sospecha. El trabajo de parto, y especialmente el pujo, con frecuencia causa la pérdida de heces, donde el virus puede estar presente y propagar la infección⁽⁷⁸⁾.

Se considerará el parto instrumentado electivo en una mujer sintomática que está exhausta o hipóxica⁽⁵²⁾. El parto por cesárea deberá basarse en indicaciones obstétricas (fetal o materna) y no solo por el estado COVID-19. Se puede recomendar analgesia epidural durante el trabajo de parto en mujeres con sospecha o confirmación de COVID-19, de manera de minimizar la necesidad de anestesia general si se requiriera una intervención urgente. Se continuará usando las actuales guías basadas en la evidencia para demorar el pinzamiento del cordón. Si se asegura un adecuado aislamiento de la madre y el niño, es posible el contacto piel a piel después del nacimiento⁽²⁴⁾.

La gestante con enfermedad severa debe monitoreada con oximetría de pulso, análisis de gases arteriales, hemograma completo, panel meta-



bólico apropiado, perfil de coagulación, marcadores inflamatorios (procalcitonina en sangre y proteína C reactiva), troponina, deshidrogenasa láctica y creatinaquinasa en sangre. Estas pacientes pueden presentar leucopenia, linfopenia, leucocitosis, transaminasas hepáticas elevadas, deshidrogenasa láctica elevada, proteína C-reactiva elevada, neutrofilia, trombocitopenia, descenso de la hemoglobina y de la albúmina, deterioro renal y saturación baja de oxígeno⁽⁸⁾.

La evidencia emergente sugiere que las personas con COVID-19 admitidas al hospital tienen un estado de hipercoagulabilidad; dado que existe aumento del riesgo materno de tromboembolismo venoso (TEV), se debe determinar esta condición posparto⁽⁵²⁾. No está clara la duración óptima del tratamiento en las mujeres con anticoagulación posparto. Algunos recomiendan discontinuar la profilaxis al alta, mientras otros sugieren continuar la profilaxis por 10 a 14 días. Las pacientes con riesgo alto de TEV recibirán un curso más largo, dependiendo en la indicación profiláctica⁽⁷⁹⁾.

EL FETO

Se ha notado aumento de la tasa de óbitos fetales durante la pandemia, también en el Perú. Es posible que sea consecuencia directa de la infección por SARS-CoV-2. Aunque ninguno de estos óbitos fetales durante el período de pandemia ocurrió en mujeres con COVID-19, los estudios en gestantes han señalado que hasta 90% de los casos positivos al SARS-CoV-2 fueron asintomáticos. El aumento de óbitos puede haber resultado de efectos indirectos, tales como la reluctancia de acercarse al hospital cuando era necesario, por miedo a contraer la infección, o la disminución de visitas prenatales, estudios ecográficos y referencias. Puede haberse subdiagnosticado la hipertensión del embarazo durante la pandemia, ya que las mujeres tuvieron menos visitas prenatales presenciales⁽⁸⁰⁾.

Existe la sugerencia de que el virus puede pasar a los fetos y recién nacidos. En Italia, el material genético del virus ha sido encontrado en muestras del cordón umbilical, la placenta y, en un caso, en leche materna. Los investigadores también han hallado anticuerpos anticoronavirus específicos en sangre del cordón umbilical y en la leche materna⁽⁸¹⁾. Sin embargo, hasta el momento no existe información que sugiera mayor riesgo de abortos espontáneos o pérdidas

tempranas en relación al COVID-19, ni de que el virus sea teratogénico⁽⁵²⁾. Si bien algunos casos de parto pretérmino en mujeres con COVID-19 pudieran deberse a indicación médica, otros estudios sugieren que el efecto más destacable de la infección COVID-19 en el tercer trimestre es el parto pretérmino⁽⁶⁴⁾. Hasta la fecha, no existe evidencia concluyente de la transmisión vertical del COVID-19⁽⁷⁷⁾, pero es probable⁽⁵²⁾. Las causas para la transmisión transplacentaria del SARS-CoV-2 a un neonato nacido de madre infectada serían: (1) viremia materna, (2) infección de la placenta, inflamación placentaria y (3) viremia neonatal mayor en el tejido placentario que en el líquido amniótico y la sangre materna o neonatal^(82,83).

Una explicación posible en este caso sería que a las membranas placentarias que contienen al feto y al líquido amniótico les falte la molécula de ARN mensajero (mRNA) requerida para manufacturar el receptor ACE2, el principal receptor de la superficie celular utilizado por el virus SARS-CoV-2 para causar la infección. A los tejidos placentarios también les falta el mRNA necesario para crear la enzima TMPRSS2 requerida por el virus para ingresar a la célula⁽⁸⁴⁾.

EL RECIÉN NACIDO

Las tasas de infección por el SARS-CoV-2 en los neonatos no parece que sean afectadas por el tipo de parto, método de alimentación del bebé o el contacto con una madre con infección sospechosa o confirmada con SARS-CoV-2. Las recomendaciones actuales incluyen la demora del pinzamiento del cordón -más de un minuto- y el contacto inmediato piel a piel. El riesgo del neonato de adquirir el SARS-CoV-2 de su madre es bajo. La transmisión del SARS-CoV-2 a los neonatos se piensa que ocurre primariamente por las gotas respiratorias durante el periodo posnatal, cuando los neonatos están expuestos a las madres u otros cuidadores con infección del SARS-CoV-2. De ahí la importancia de la prevención mediante el uso de mascarilla por la madre. Informes limitados en la literatura han mostrado preocupación por la posible transmisión intrauterina, intraparto o periparto⁽⁸⁵⁾.

Son infrecuentes las infecciones en neonatos por SARS-CoV-2. Los signos señalados en los neonatos con infección por SARS-CoV-2 son fiebre, letargia, rinorrea, tos, taquipnea, dificultad



para respirar, vómito, diarrea y poco apetito. Si se infectan los neonatos, la mayoría tiene infecciones asintomáticas o leves. Parece ser rara la enfermedad grave en los neonatos, así como el requerimiento de ventilación mecánica. Los neonatos con problemas médicos y los bebés pretérminos (<37 semanas de edad gestacional) pueden tener mayor riesgo de enfermedad severa por COVID-19. Se recomienda hacer pruebas y aislar a los neonatos nacidos de madres con sospecha o confirmación de COVID-19. Se debe evitar aislar a los bebés en una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), al menos que la condición clínica del neonato requiera la admisión a la UCIN⁽⁸⁵⁾.

LACTANCIA MATERNA

La OMS recomienda que las madres y bebés deberían estar juntos en cuanto sea posible, y se debe estimular la lactancia mientras se aplique la prevención apropiada a la infección y las medidas de control (p.ej., higiene de las manos antes y después del contacto con el bebé, usar mascarilla mientras se lacte). Un recién nacido con infección documentada requiere seguimiento cercano después del alta⁽⁸⁾.

Permitir a los neonatos quedarse en un cuarto con sus madres, así como la lactancia materna directa, son procedimientos seguros cuando se asocian a educación de los padres efectiva sobre las estrategias de protección al niño.

No parece que la leche materna sea una fuente de transmisión del SARS-CoV-2 de madres a bebés^(77,86).

Existen raras excepciones para que no se recomiende la lactancia o la alimentación con leche materna obtenida por expresión del pezón. La madre, en coordinación con su familia y los profesionales de salud, tomará las decisiones sobre empezar o continuar la lactancia materna y cómo hacerlo. Al momento, la principal preocupación no es si el virus pueda transmitirse por la leche materna, sino que una madre infectada pueda transmitir el virus vía gotas respiratorias durante la lactancia.

Si requiere extraer la leche de los senos con bombilla manual o eléctrica, la madre deberá lavarse las manos antes de tocar la bombilla o partes de la botella y seguir las recomendaciones para

una limpieza apropiada de la bombilla después de cada uso. Si fuera posible, considerar tener a alguien sin la enfermedad que alimente al bebé con la leche materna obtenida⁽⁶⁷⁾.

El cuidado tipo madre canguro debe seguir todos los protocolos de seguridad para COVID-19. Proveer el calostro vía oral a todos los recién nacidos hospitalizados y limitar la alimentación con sustitutos, salvo que sea médicamente justificado⁽⁸⁷⁾.

ANTICONCEPCIÓN – ANTICONCEPCIÓN ORAL

Con el conocimiento disponible sobre la infección COVID-19 y su repercusión en la madre y el niño, el autor del presente artículo considera que, en algunas áreas geográficas, los futuros padres conversen posponer un embarazo hasta que exista tratamiento y/o una vacuna para proteger a las personas del SARS-CoV-19.

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 ha probado ser inusual con respecto al espectro de sus efectos patológicos. Además de dañar los pulmones, riñones, corazón y otros órganos y sistemas, hay información emergente sobre estados de hipercoagulación en pacientes hospitalizados con COVID-19⁽⁸⁸⁾. La conversación entre médicos e investigadores de ciencias básicas y entre endocrinólogos y hematólogos debería explorar las interacciones potenciales entre el SARS-CoV-2 y el embarazo o la terapia estrogénica, de manera de poder orientar su manejo clínico⁽⁸⁹⁾.

EL FUTURO INMEDIATO

Los investigadores han modelado el despliegue de COVID-19 en 86 países y han hallado que las cifras oficiales subestiman significativamente las infecciones y muertes ocurridas hasta el momento. Los epidemiólogos, en colaboración con funcionarios de salud, han estimado que, en algunas comunidades, por cada caso confirmado existen cinco a diez personas con infección no detectada, y estiman que hubiera muchas más. En el Perú, el 4 de setiembre hubo oficialmente 29 405 muertes, pero a diferencia de las muertes ocurridas en 2019, habría casi dos terceras veces más muertes por COVID-19 que aún no son contadas. Las proyecciones a marzo 2021 son que estos países habrán experimentado casi 300 millones de infecciones y más de 2 millones de muertes. De acuerdo a las estadísticas de la Universidad Johns Hopkins, a mi-



tad de setiembre, el mundo tenía por encima de 30,3 millones de contagios por el virus -15 millones en las Américas-, con el añadido de cerca de 2 millones de casos cada semana. Las muertes en el mundo son casi 1 millón, con añadido de 40 a 50 mil muertes cada semana. El Perú está en el quinto lugar en la lista de países con el mayor número de personas infectadas con COVID-19, con más de 750 000 casos y más de 31 000 muertes; la tasa de fatalidad es 4,1% y está en el primer lugar de tasa de muertes por millón de habitantes en el mundo⁽⁹⁰⁾. Actualmente se observa reemergencia de la enfermedad COVID-19 en Europa, con preocupación de una nueva cuarentena en tiempos de crisis económica y laboral en el mundo.

Se estima que, para que termine la pandemia, 55 a 80% de una población debe estar inmune por infección o por vacuna. Los estimados indican que solo una pequeña proporción de personas ha sido infectada. De acuerdo al CDC de los EE UU, la prevalencia de anticuerpos en dicho país varía entre 1% y 6,9%⁽⁹¹⁾. En Lima, Perú, 1 de cada 4 personas estaría ya infectada por COVID-19⁽⁹²⁾.

Poco se conoce sobre la naturaleza y durabilidad de la respuesta inmune humoral a la infección síndrome respiratorio severo agudo coronavirus 2. Los anticuerpos antivirales contra SARS-CoV-2 no parecen disminuir dentro de los 4 meses después del diagnóstico. Observaciones adicionales han confirmado la elevación de los niveles de anticuerpos en adultos mayores y en personas que estuvieron hospitalizadas. Por el contrario, los niveles de anticuerpos son menores en los fumadores y en las mujeres que tuvieron enfermedad menos severa⁽⁹³⁾.

Si la inmunidad al virus dura menos de un año, por ejemplo, de manera similar a lo que ocurre con otros coronavirus en circulación en el ser humano, podría haber oleadas anuales de infecciones COVID-19 hasta el 2025 y posteriormente. Se desconoce el rol protector de los anticuerpos al SARS-CoV-2. Dado que el decaimiento temprano de los anticuerpos después de una exposición antigénica viral aguda es aproximadamente exponencial, los estudios han encontrado que la pérdida es más rápida que la encontrada para el SARS-CoV-1⁽⁹⁴⁾.

Existe información de dos instancias de infección por SARS-CoV-2 en el mismo individuo. Por medio de análisis secuencial del ácido nucleico,

los virus asociados con cada infección poseían un grado de discordancia genética que no pudo ser explicada razonablemente por evolución *in vivo* en un corto tiempo. Entonces, es posible que el ser humano pueda ser infectado múltiples veces por el SARS-CoV-2, pero no se conoce que se haya generalizado este hallazgo⁽⁹⁵⁾. Otro caso en Nevada, EE UU, ocurrió a solo 3 meses de la primera infección, y fue más severa. Los casos sugieren que la vacuna necesitaría ser repetida periódicamente⁽⁹⁶⁾.

Esperamos que tendremos el tratamiento antiviral y una vacuna al final del presente año o el 2021. Hay gran expectativa en relación a la seguridad y resultados del remdesivir como tratamiento medicamentoso de la enfermedad severa. Un curso de 5 días de remdesivir se ha asociado con pequeña pero significativa mejoría en comparación con el tratamiento estándar en pacientes con Covid-19 moderado⁽⁹⁷⁾. Se ha observado que la terapia con plasma de convaleciente (inmunoterapia pasiva) reduce las muertes (OR 0,43) cuando es administrado dentro de los 3 días de la infección o 72 horas de la admisión y la positividad de los anticuerpos monoclonales⁽⁹⁸⁾. Y los Institutos Nacionales de Salud de los EE UU recientemente han recomendado el corticoesteroide dexametasona para las personas con COVID-19 severa que requieren oxígeno o ventilación mecánica⁽³⁴⁾.

Los ensayos clínicos y las investigaciones en curso sobre el virus aún tienen muchas preguntas sin respuestas sobre el virus y su conducta. En muchos países ha disminuido la severidad de la enfermedad y las muertes, en otras parece haber regresado con cierta agresividad, y en América y algunos países en desarrollo, la curva de COVID-19 no se aplanan o es errática. Los epidemiólogos esperan olas resurgentes de infección que podrían durar hasta el 2022.

En Italia, una gran proporción de pacientes con (COVID-19) presentó síntomas (71,4% de 31 845 casos confirmados hasta el 3 de junio de 2020). Este estudio halló que en pacientes que se habían recuperado de COVID-19, 87,4% informó persistencia de al menos un síntoma, sobre todo fatiga y disnea⁽⁹⁹⁾.

Mientras son frecuentes la discapacidad cognitiva, física, psicológica y médica después de la sepsis, la presentación clínica varía considera-



blemente y puede que no se limite a aquellos que experimentaron enfermedad crítica. Algunos pacientes desarrollan predominantemente síntomas cognitivos (déficit de memoria, dificultades de concentración), mientras otros experimentan limitaciones físicas (intolerancia al ejercicio, fatiga, disfagia) o secuelas psicológicas (ansiedad, depresión, pesadillas). Un estudio en sobrevivientes a COVID-19 encontró que casi 90% experimentaban síntomas persistentes (fatiga, disnea y dolores articulares como las más comunes) dos meses después del inicio del COVID-19⁽¹⁰⁰⁾.

El estrés mental y los trastornos mentales se han más que duplicado en la población. La prevalencia de síntomas depresivos en los EE UU fue más de tres veces durante la pandemia COVID-19 comparada con épocas anteriores⁽¹⁰¹⁾. Los adultos jóvenes, las minorías raciales/étnicas, los trabajadores esenciales y los cuidadores adultos sin paga informaron haber experimentado desproporcionadamente peor salud mental, aumento del uso de sustancias y elevada ideación de suicidio⁽¹⁰²⁾. Los médicos están encontrando que los pacientes con COVID-19 sufren de efluvio telógeno semanas después de recuperarse de la infección, pérdida del cabello que puede presentarse después de infecciones, medicamentos, fiebre alta, hospitalización prolongada, estrés metabólico o fisiológico. Los hospitales se preparan para una ola de trastornos de salud mental, que incluyen ansiedad, depresión o estrés postraumático, confusión y cólera entre sus trabajadores.

Con relación a la elaboración de vacunas, el 10 de enero de 2020, los investigadores chinos dejaron conocer la secuencia del ARN del nuevo coronavirus en un servidor de preimpresión. De inmediato, los científicos estudiosos de vacunas genéticas volcaron sus esfuerzos al patógeno emergente que causa COVID-19. El 27 de julio, en base a resultados tempranos esperanzadores, las candidatas a vacunas mRNA-1273 y otra mRNA BNT162b2 de BioNTech y Pfizer, ingresaron a ensayos fase 3. Los diseños de las actuales vacunas antivirales pertenecen a 2 campos: aquella basada en proteínas y aquella basada en genes. Las vacunas basadas en proteínas entregan el antígeno estimulante del sistema inmunológico al cuerpo, e incluye vacunas completamente inactivadas (muertas), como la de polio y de la gripe, y vacunas de subunidades y

partículas similares al virus. Las vacunas basadas en genes llevan las instrucciones genéticas a las células del huésped para fabricar antígeno, e imitan una infección natural.

En diseños más nuevos basados en genes —vacunas de vectores virales, ADN y ARNm— los científicos sintetizan e insertan instrucciones genéticas del patógeno de interés, para inducir respuestas inmunes; estas vacunas son simplemente productos químicos catalizados en tubos de prueba o un tanque. Pero los enfoques genéticos tienen una ventaja inmunológica potencial. Además de provocar anticuerpos y células CD4+ T de ayuda, ellas reclutan células CD8+ T citotóxicas, también conocidas como células T asesinas, a través de la vía principal de histocompatibilidad clase I⁽¹⁰³⁾. Hasta el 20 de setiembre, treintaicinco potenciales vacunas contra COVID-19 estaban en ensayos clínicos, en fases I, II y III en seres humanos y otras 145 en desarrollo preclínico, incluyendo ambas candidatas en base de genes y proteínas⁽¹⁰⁴⁾.

En una encuesta de abril 2020 en cerca de 1 000 adultos representativos de la población de EE UU, se halló que solo cerca de 6 de cada 10 encuestados dijeron 'sí' cuando se les preguntó si ellos se vacunarían cuando la vacuna para coronavirus estuviera disponible⁽¹⁰⁵⁾.

América Latina ha registrado 2 479 médicos fallecidos por COVID-19. La mayor cantidad es liderada por México, con 1 410 médicos fallecidos, seguido de Brasil con 238 y Perú, tercero, con 166 héroes de bata blanca fallecidos por coronavirus⁽¹⁰⁶⁾.

De lo cual deviene la pregunta ¿quiénes deberían recibir primero las vacunas? Un panel de expertos recomienda que los trabajadores de instituciones de salud -con mucho riesgo de contraer COVID-19 severo porque están en la primera línea-, deberían recibir la vacuna para coronavirus-2 en primer lugar, así como los adultos mayores que viven en instituciones de reposo o instalaciones superpobladas. En una segunda fase estarían los trabajadores industriales, maestros, personal de escuelas, adultos con más edad, vagabundos en refugios u hogares grupales y aquellos en las prisiones y los trabajadores que laboran allí. En la tercera fase, la vacuna se otorgaría a los adultos jóvenes y niños, así como a los trabajadores con mayor exposición no comprendidos en las fases



anteriores. Por último, la cuarta fase incluiría a todos los demás, no más allá de 12 a 18 meses después del lanzamiento inicial⁽¹⁰⁷⁾.

La OMS y su Grupo Asesor de Expertos en Inmunización, o SAGE, han lanzado un plan de distribución mundial de la vacuna. 'La primera prioridad será vacunar algunas personas en todos los países, en lugar de todas las personas en algunos países'. El director-general de la OMS, Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, ha dicho 'El nacionalismo de la vacuna prolongará la pandemia, no la acortará'⁽¹⁰⁸⁾.

Recordemos que las recomendaciones de los CDC para salir de casa no han variado⁽¹⁰⁹⁾:

- Use una cubierta de tela para la cara (con mascarilla) cuando realice intercambios con personas.
- Lávese las manos por lo menos durante 20 segundos.
- Interactuar con más personas aumenta su riesgo.
- Cuanto más cerca esté de otras personas que puedan estar infectadas, mayor será su riesgo de enfermarse.
- Pasar más tiempo con personas que puedan estar infectadas aumenta su riesgo de infectarse.

Añadiría la importancia que tiene la ciencia de la persuasión para cumplir estas simples reglas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pacheco-Romero J. The novel coronavirus conundrum, the pregnant woman, her child. What the obstetrician-gynecologist is learning. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2020;66(2) DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2247>
2. Rivero E. COVID-19 may have been in L.A. as early as last December, UCLA-led study suggests. September 10, 2020. <https://newsroom.ucla.edu/releases/covid-may-have-been-in-la-as-early-as-december-2019>
3. BBC News. Coronavirus: France's first known case 'was in December'. 5 May 2020. <https://www.bbc.com/news/world-europe-52526554>
4. Quigley J. Peru now world's deadliest covid hot spot: Latam virus trap. 28 August 2020. Bloomberg. <https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-08-28/peru-passes-belgium-as-world-s-deadliest-covid-hotspot>
5. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19). Weekly epidemiological update. 6 September 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200907-weekly-epi-update-4.pdf?sfvrsn=f5f607ee_2
6. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: COVID-19, complicaciones y secuelas. 12 de agosto de 2020, Washington, D.C. OPS/OMS. 2020
7. Wu Z, Wang Q, Zhao J, Yang P, McGoogan JM, Feng Z, et al. Time course of a second outbreak of COVID-19 in Beijing, China, June-July 2020. *JAMA.* Published online August 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.15894
8. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *BMJ Best Practice.* <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168>
9. Kesser BW. News Flash!—SARS-CoV-2 isolated from the middle ear and mastoid. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* Published online July 23, 2020. doi:10.1001/jamaoto.2020.2067
10. Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P, et al. Saliva or nasopharyngeal swab specimens for detection of SARS-CoV-2. *NEJM.org.* August 28, 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2016359
11. Kang M, Li Y, He J, Wei J, Yuan J, Zhong N. Probable evidence of fecal aerosol transmission of SARS-CoV-2 in a high-rise building. *Ann Internal Med.* September 2020. <https://doi.org/10.7326/M20-0928>
12. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). Updated Sep. 10, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
13. Lee S, Kim T, Lee E, Lee C, Kim H, Rhee H, et al. Clinical course and molecular viral shedding among asymptomatic and symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection in a community treatment center in the Republic of Korea. *JAMA Intern Med.* Published online August 6, 2020 doi:10.1001/jamainternmed.2020.38629
14. Brasileña portó el coronavirus durante más de cinco meses. *Diario El Comercio.* 2 September 2020:8.
15. Heald-Sargent T, Muller WJ, Zheng X, Rippe J, Patel AB, Kociolek LK. Age-related differences in nasopharyngeal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) levels in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Pediatr.* 2020;174(9):902-903. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.3651
16. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb 28;382:1708-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
17. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine storm in COVID-19: The current evidence and treatment strategies. *Front Immunol.* 2020;11:1708. Published 2020 Jul 10. doi:10.3389/fimmu.2020.01708
18. Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, Gerretsen J, Pickkers P. Cytokine levels in critically ill patients with COVID-19 and other conditions. *JAMA.* Published online September 03, 2020. doi:10.1001/jama.2020.17052



19. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 18;395(10229):1033-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
20. Ministerio de Salud del Perú. Documento técnico atención y manejo clínico de casos de COVID-19. Escenario de transmisión focalizada. Perú; 2020.
21. Centers for Disease Control and Prevention. People at risk for serious illness from COVID-19 [Internet]. CDC. 2020 [cited 2020 Mar 9]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/high-riskcomplications.html>
22. Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms of coronavirus. March 20, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
23. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019. A review. *JAMA Neurol*. August 2020;77(8):1018-27. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2065
24. Johns Hopkins University of Medicine. Coronavirus Resource Center. Mortality analyses. Maps and Trends. May 3, 2020. <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>
25. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkemagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. Published online April 17, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
26. Park R, Chidharla A, Mehta K, Sun W, Wulff-Burchfield E, Kasi A. Sex-bias in COVID-19-associated illness severity and mortality in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2020. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100519
27. Haglage A. Kids in Boston and Philadelphia are now showing strange symptoms of the coronavirus, but experts say it remains 'exceptionally uncommon'. *Yahoo! life*. May 6, 2020. <https://www.yahoo.com/lifestyle/kids-are-now-showing-strange-symptoms-of-coronavirus-but-experts-say-it-remains-exceptionally-uncommon-172951808.html>
28. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *NEJM.org*. DOI: 10.1056/NEJMoa2021756
29. Abdel-Mannan O, Eyre M, Lobel U, Bamford A, Eltze C, Hameed B, Hemingway C, Hacohen Y. Neurologic and radiographic findings associated with COVID-19 infection in children. *JAMA Neurol*. Published online July 1, 2020. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2687
30. Chen L, Li A, Zheng D, Jiang H, Wei Y, Zou L, Feng L. Clinical characteristics of pregnant women with Covid.19 in Wuhan, China. April 17, 2020. *NEJM*. DOI: 10.1056/NEJMc2009226
31. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: COVID-19, complicaciones y secuelas. 12 de agosto de 2020, Washington, D.C. OPS/OMS. 2020
32. Young BE, Fong S-W, Chan Y-H, Mak T-M, Ang LW, Anderson DE, et al. Effects of a major deletion in the SARS-CoV-2 genome on the severity of infection and the inflammatory response: An observational cohort study. *Lancet* 2020 Aug 29; 396:603. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31757-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31757-8)
33. Kramer DB, Lo B, Dickert NW. CPR in the COVID-19 era – An ethical framework. *Perspective*. July 8, 2020. *NEJM*. July 9, 2020. 383;2. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp2010758?articleTools=true>
34. Mayo Clinic. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Sept 11, 2020. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/diagnosis-treatment/drc-20479976>
35. Martínez-Sanz J, Pérez-Molina JA, Moreno S, Zamora J, Serrano-Villar S. Understanding clinical decision-making during the COVID-19 pandemic: A cross sectional worldwide survey. *EClinicalMedicine*. Published: September 08, 2020. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100539>
36. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life sciences*. 2020;253, 117723. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117723>
37. Cothran TP, Kellman S, Singh S, Beck JS, Powell KJ, Bolton CJ, Tam JW. A brewing storm: The neuropsychological sequelae of hyperinflammation due to COVID-19. *Brain, behavior, and immunity*. 2020 S0889-1591(20)31209-5. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.008>
38. American College of Obstetricians and Gynecologists. WHO says there is “no evidence” people can only be infected by the new coronavirus once. *Today's Healines*. April 27, 2020.
39. Herman AO, Fairchild DG, Hefner JE. SARS-CoV-2 antibodies undetectable in some recovered patients. *NEJM Journal Watch*. April 13, 2020. <https://www.jwatch.org/fw116548/2020/04/13/sars-cov-2-antibodies-undetectable-some-recovered?query=C19>
40. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, Xu H. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. *JAMA*. 2020;323(15):1502–1503. doi:10.1001/jama.2020.2783
41. Bo-gyung K. Tests in recovered patients found false positives, not reinfection, experts say. *The Korea Herald*. April 29, 2020. <http://www.koreaherald.com/view.php?ud=20200429000724>
42. To KK-W, Hung IF-N, Ip JD, Chu AW-H, Chan W-M, Tam AR, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America*. Downloaded from <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1275/5897019> by guest on 25 August 2020.
43. Gallagher J. Coronavirus vaccines: When will we have one? *BBC News* 4 September 2020. <https://www.bbc.com/news/health-51665497>
44. Del Val La Torre M. Desarrollo de vacunas. I Congreso Nacional COVID-19. España. 14 setiembre 2020. <https://congresocovid19.es/index.php?seccion=areaCientifica&sub-Section=historico>
45. FDA U.S. Food & Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) update: FDA announces Advisory Committee Meeting to discuss COVI-19 vaccines. August 28, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/>



- coronavirus-covid-19-update-fda-announces-advisory-committee-meeting-discuss-covid-19-vaccines
46. American College of Obstetricians and Gynecologists. COVID-19 FAQs for obstetricians-gynecologists, Gynecology. September 14, 2020. <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid19-faqs-for-ob-gyns-gynecology>
 47. Carugno J, Di Spiezio SA, Alonso L, et al. COVID-19 Pandemic. Impact on Hysteroscopic Procedures: A Consensus Statement from the Global Congress of Hysteroscopy Scientific Committee. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(5):988-992. doi:10.1016/j.jmig.2020.04.023
 48. Otero W, Gómez M, Ángel LA, Ruiz O, Marulanda H, Riveros J y col. (2020). Procedimientos endoscópicos y pandemia COVID-19. Consideraciones básicas. *Rev Col Gastroenterol.* 2020 MAR;35(1):65-75. <https://dx.doi.org/10.22516/25007440.526>
 49. Veiga A, Gianaroli L, Ory S, Horton M, Feinberg E, Penzias A. Assisted reproduction and COVID-19: A joint statement of ASRM, ESHRE and IFFS. *Fertil Steril.* 2020;114(3):484-485. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.06.044
 50. European Society of Human Reproduction and Embryology - ESHRE. Assisted reproduction and COVID-19. A statement from ESHRE for phase 1 – Guidance on fertility services during the pandemic. 17 April 2020. <https://www.eshre.eu/Press-Room/ESHRE-News>
 51. Sfontouris I. Assisted reproduction treatment during the Covid-19 pandemic: considerations based on ovarian physiology. *Fertil Steril.* April 2020. <https://www.fertstertdialog.com/rooms/871-covid-19/conversations/15418>
 52. Royal College of Obstetricians & Gynecologists. Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy. Information for healthcare professionals Version 8: Published Friday 17 April 2020.
 53. Huntley BJF, Huntley ES, Di Mascio D, Chen T, Berghella V, Chauhan SP, Hon D. Rates of maternal and perinatal mortality and vertical transmission in pregnancies complicated by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *Obstet Gynecol.* June 09, 2020 - Publish Ahead of Print. doi: 10.1097/AOG.0000000000004010
 54. Delahoy MJ, Whitaker M, O'Halloran A, Chai SJ, Kirley PD, Alden N, et al. Characteristics and maternal and birth outcomes of hospitalized pregnant women with laboratory confirmed COVID-19 – COVID-NET, 13 States, March 1-August 22, 2020 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* ePub: 16 September 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6938e1>
 55. Panagiotakopoulos L, Myers TR, Gee J, Lipkind HS, Kharbanda EO, Ryan DS, et al. SARS-CoV-2 infection among hospitalized pregnant women: Reasons for admission and pregnancy characteristics — Eight U.S. Health Care Centers, March 1–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* ePub: 16 September 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6938e2external icon>
 56. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, Vecchiet J, Nappi L, Scambia G, Berghella V, D'Antonio F. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1 -19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* (2020) doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>
 57. Martínez-Perez O, Vouga M, Cruz Melguizo S, Forcen Acebal L, Panchaud A, Muñoz-Chápuli M, Baud D. Association between mode of delivery among pregnant women with COVID-19 and maternal and neonatal outcomes in Spain. *Letters. JAMA.* Published online June 8, 2020:E1-E3.
 58. Spiniello L, Di Mascio D, Bianco C, Esposito O, Giangiordano I, Muzii L, Giancotti A, Brunelli R, Saccone G. All we know about COVID-19 in pregnancy: from perinatal to ethical and psychological perspective. *Perinatal J.* 2020;28(2):120–6. doi:10.2399/prn.20.0282008
 59. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(7), 823–9. <https://doi.org/10.1111/aogs.13867>
 60. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study [published online ahead of print, 2020 Jun 1]. *BJOG.* 2020;10.1111/1471-0528.16339. doi:10.1111/1471-0528.16339
 61. Ahlberg M, Neovius M, Saltvedt S, Söderling J, Pettersson K, Brandkvist C, et al. Association of SARS-CoV-2 test status and pregnancy outcomes. *JAMA.* Published online September 23, 2020. doi:10.1001/jama.2020.19124
 62. Blanco C, Compton WM, Volkow ND. Opportunities for research on the treatment of substance use disorders in the context of COVID-19. *JAMA Psychiatry.* Published online September 01, 2020. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.3177
 63. Reale SC, Fields KG, Lumbreras-Marquez MI, King CH, Burns SL, Huybrechts KF, Bateman BT. Association between number of in-person health care visits and SARS-CoV-2 infection in obstetrical patients. *JAMA.* 2020 Aug 14;[e-pub]. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15242>
 64. Api O, Sen C, Debska M, Saccone G, D'Antonio F, Volpe N, et al. Clinical management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnancy: recommendations of WAPM-World Association of Perinatal Medicine. *J Perinat Med.* 2020;[qop]. <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0265>
 65. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, 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.doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>
 66. Knight M, Bunch K, Morris E, Simpson N, Gale C, O'Brien P, et al; on behalf of the UK Obstetric Surveillance System SARS-Cov-2 Infection Collaborative Group. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: National population-based cohort study. *BMJ.* 2020 Jun 8; 369:m2107. (<https://doi.org/10.1136/bmj.m2107>)
 67. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Advisory: Novel Coronavirus 2019 (COVID-19). 13 March 2020. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/03/novel-coronavirus-2019>
 68. Centers for Disease Control and Prevention. Tracking data on COVID-19 during pregnancy can protect women and their babies. Update Sept. 3, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/special-populations/pregnancy-data-on-covid-19.html>



69. 30. Public Health England. Guidance. COVID-19: laboratory investigations and sample requirements for diagnosis. <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-guidance-for-clinical-diagnostic-laboratories/laboratory-investigations-and-sample-requirements-for-diagnosing-and-monitoring-wn-cov-infection>
70. 32. Chow EJ, Schwartz NG, Tobolowsky FA, Zacks RLT, Huntington-Frazier M, Reddy SC, Rao AK. Symptom screening at illness onset of health care personnel with SARS-CoV-2 infection in King County, Washington. *JAMA*. 2020 Apr 17;e206637. doi: 10.1001/jama.2020.6637. Online ahead of print.
71. Xiao AT, Tong YX, Zhang S. False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence. *J Medical Virology*. doi:10.1002/jmv.25855
72. Kelly JC, Dombrowski M, O'Neil-Callahan M, Kernberg AS, Frolova AI, Stout MJ. False-negative testing for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: consideration in obstetrical care. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(3):100130. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100130
73. International Association of Universities. Zhejiang University School of Medicine. Handbook of COVID-19 prevention and treatment. 24 March 2020. <https://www.iau-aiu.net/Zhejiang-University-Handbook-of-COVID-19-Prevention-and-Treatment>
74. Safaee Fakhr B, Wiegand SB, Pincirolri R, Gianni S, Morais CCA, Ikeda T, et al. High concentrations of nitric oxide inhalation therapy in pregnant patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol*. August 26, 2020 - Volume Publish Ahead of Print - Issue - doi: 10.1097/AOG.0000000000004128
75. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA*. Published online September 02, 2020. doi:10.1001/jama.2020.17023
76. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. *NEJM*. Apr 13, 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2009316
77. American College of Obstetricians and Gynecologists. COVID-19 FAQs for obstetricians-gynecologists, Obstetrics. Updated September 10, 2020. <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid-19-faqs-for-ob-gyns-obstetrics>
78. Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infection* 2020;Mar 4. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.028
79. Berghella V, Lockwood CJ, Barss V. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Pregnancy issues*. UpToDate. Apr 27, 2020.
80. Khalil A, von Dadelszen P, Draycott T, Ugwumadu A, O'Brien P, Magee L. Change in the incidence of stillbirth and preterm delivery during the COVID-19 pandemic. Published Online: July 10, 2020. doi:10.1001/jama.2020.12746
81. Marchione M. Fetal coronavirus infection is possible, study suggests. July 9, 2020. abc watch live. <https://abc7.com/covid-19-and-pregnancy-flying-with-a-baby-during-symptoms-in-kids-infants/6309242/>
82. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2020;11:3572. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>
83. Sisman J, Jaleel MA, Moreno W, Rajaram V, Collins RRJ, Savani RC, Rakheja D, Evans AS. Intrauterine transmission of SARS-CoV-2 infection in a preterm infant. *Ped Infect Dis J*. September 2020;39(9):e265-e267 doi: 10.1097/INF.0000000000002815
84. National Institutes of Health. Placenta lacks major molecules used by CoV-2 virus to cause infection. News release. July 14, 2020. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/placenta-lacks-major-molecules-used-sars-cov-2-virus-cause-infection>
85. Centers for Disease Control and Prevention, Evaluation and management considerations for neonates at risk for COVID-19. Updated August 3, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/caring-for-newborns.html>
86. Chambers C, Krogstad P, Bertrand K, Contreras D, Tobin NH, Bode L, Aldrovani G. Evaluation for SARS-CoV-2 in breast milk from 18 infected women. *JAMA*. Published online August 19, 2020. doi:10.1001/jama.2020.15580
87. Grupo de Trabajo Internacional Voluntario de Expertos en Lactancia Materna. Emergencia COVID-19. Lactancia en Emergencias COVID-19. Guía operativa para la toma de decisiones en la emergencia COVID-19. Marzo 2020, Task Force: paso 10. 1ª. Edición. <https://www.google.com/search?q=lactancia+en+emergencia+covid-19+pdf&oq=lactancia+en+emergencia+covid-19&aqs=chrome.69j57j0.10527j0j9&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
88. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
89. Spratt DI, Buchsbaum RJ. COVID-19 and hypercoagulability: Potential impact on management with oral contraceptives, estrogen therapy and pregnancy. *Endocrine Society* 2020. <https://academic.oup.com/endo/article-abstract/doi/10.1210/endo/bqaa121/5874354> by guest on 31 July 2020
90. Wikipedia. Template: COVID-19 pandemic data. Retrieved 19 September 2020. https://en.wikipedia.org/wiki/Template:COVID-19_pandemic_data
91. Scudellari M. How the pandemic might play out in 2021 and beyond. *Nature*. 2020;584:22-5. doi: 10.1038/d41586-020-02278-5
92. Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Salud. Minsa: 25 de cada 100 personas en Lima y Callao estarían infectadas de covid-19. Lima, Julio 27 2020. <https://web.ins.gob.pe/es/prensa/noticia/minsa-25-de-cada-100-personas-en-lima-y-callao-estarian-infectadas-de-covid-19>
93. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, Gunnarsdottir K, Holm H, et al. Humoral immune response to SARS-CoV-2 in Iceland. *NEJM*. September 1, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2026116
94. Ibarroondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, Elliot J, Hofmann C, Hausner MA, et al. Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibody



- dies in persons with mild Covid-19. NEJM. published on July 21, 2020, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMc2025179
95. Tillett R, Sevinsky J, Hartley P, Kerwin H, Crawford N, Gorzalski A, Laverdure C, et al. Genomic evidence for a case of reinfection with SARS-CoV-2. THELANCETID-D-20-05376, Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3681489>
 96. Sax PE. HIV and ID observations. Cases of SARS-CoV-2 reinfection highlight the limitations — and the mysteries — of our immune system. NEJM Journal Watch Blog. August 30th, 2020. https://blogs.jwatch.org/hiv-id-observations/index.php/cases-of-sars-cov-2-reinfection-highlight-the-limitations-and-the-mysteries-of-our-immune-system/2020/08/30/?query=C19&cid=DM98059_NEJM_Registered_Users_and_InActive&bid=253682166
 97. El Sahly HM. Remdesivir for moderate COVID-19. Informing practice. NEJM Journal Watch. August 31, 2020. https://www.jwatch.org/na52304/2020/08/31/remdesivir-moderate-covid-19?query=C19&cid=DM98059_NEJM_Registered_Users_and_InActive&bid=253682166
 98. Huaman M. Transfusión de plasma de convalciente en COVID-19. Peruvian American Medical Society. Convención Anual la pandemia de COVID-19. 18 setiembre 2020. www.PAMS.org
 99. Carfi A, Bernabei R, Landi F; for the Gemelli against COVID-19 post-study group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. Published Online: July 9, 2020. doi:10.1001/jama.2020.12603
 100. Prescott HC, Girard TD. Recovery from severe COVID-19. Leveraging the lessons of survival from sepsis. JAMA. Published online August 5, 2020. doi:10.1001/jama.2020.14103
 101. Ettman CK, Abdalla SM, Cohen GH, Sampson L, Vivier PM, Galea S. Prevalence of depression symptoms in US adults before and during the COVID-19 pandemic. JAMA Netw Open. 2020;3(9):e2019686. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.19686
 102. Czeisler MÉ, Lane RI, Petrosky E, Wiley JF, Christensen A, Njai R, et al. Mental health, substance use, and suicidal ideation during the COVID-19 pandemic — United States, June 24–30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:1049–57. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6932a1externalicon>
 103. Abbas J. COVID-19 and mRNA Vaccines—First large test for a new approach. JAMA. Published online September 03, 2020. doi:10.1001/jama.2020.16866
 104. Lanata de las Casas C. Vacuna contra el COVID-19: fases de investigación clínica de nuevas vacunas, y el desarrollo y producción de la vacuna peruana. Academia Nacional de Medicina. Webinar 15 setiembre 2020. <https://www.youtube.com/watch?v=h8iT5AusYvM&feature=youtu.be>
 105. Bутtenheim AM. SARS-CoV-19 vaccine acceptance: We may need to choose our battles. Annals.org on 4 September 2020. <https://doi.org/10.7326/M20-6206>
 106. Colegio Médico del Perú. Consejo Nacional. El Perú ocupa el tercer lugar en ranking de médicos fallecidos en América Latina a causa del COVID-19. Setiembre 4, 2020. <https://www.cmp.org.pe/el-peru-ocupa-el-tercer-lugar-en-ranking-de-medicos-fallecidos-en-america-latina-a-causa-del-covid-19/>
 107. Expert panel unveils four-phase plan for allocating coronavirus vaccines. ACOG Today's Headlines. September 2, 2020.
 108. ABC News. World Health Organization announces distribution plan for COVID-19 vaccines. 15 September 2020. <https://abcnews.go.com/Health/world-health-organization-announces-distribution-plan-covid-19/story?id=73031332>
 109. Centers for disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Deciding to go out. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/deciding-to-go-out.html>