

## ARTÍCULO ESPECIAL

1. Docente Extraordinario Experto, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú. Académico Honorario, Academia Peruana de Cirugía. Editor, Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. ORCID ID: 0000-0002-3168-6717. Scopus Author ID: 34971781600

Financiamiento: El autor no recibió financiamiento específico para esta revisión

Conflicto de interés: El autor declara que no existe conflicto de interés

Recibido: 1 marzo 2023

Aceptado: 9 marzo 2023

Publicación en línea: 27 de marzo 2023

Correspondencia:

José Pacheco-Romero

✉ [jpachecoperu@yahoo.com](mailto:jpachecoperu@yahoo.com)

Citar como: Pacheco-Romero J. El enigma del coronavirus - De pandemia a endemia COVID-19- ¿Debemos seguir cuidándonos? Rev peru ginecol obstet. 2023;69(1). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgov69i2478>

# El enigma del coronavirus – De pandemia a endemia COVID-19 - ¿Debemos seguir cuidándonos?

## The coronavirus conundrum - From pandemic to endemic COVID-19 – Should we continue taking care of ourselves?

José Pacheco-Romero<sup>1</sup>, MD, PhD, MSc, FACOG.

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgov69i2478>

### RESUMEN

Pareciera que se están calmando las cosas con el SARS-Cov-2, pues ya no aparecen comunicaciones y notas diarias de hallazgos de nuevas variantes y subvariantes del virus, así como las modificaciones clínicas en sintomatología, hospitalizaciones, severidad y muertes por COVID-19. No conocemos cómo deberemos cuidarnos de sufrir la infección viral durante la inminente fase endémica de la enfermedad, conociendo los problemas de salud complejos del COVID prolongado si contraemos la virosis. En este artículo hacemos una descripción de las últimas mutaciones conocidas del coronavirus, cómo afectan ciertos órganos y sistemas, la ventaja de una mejor respuesta a la infección en personas con estilo de vida saludable, el rebote de la sintomatología, reinfecciones en la época de la vacuna, el COVID prolongado, el exceso de mortalidad de los médicos que atendieron las primeras olas sin vacuna, y algunas noticias y conocimientos sobre el COVID en la gestante y su feto y recién nacido, quedando la incógnita del futuro del neonato nacido de madre con COVID. En la endemia por COVID, ¿deberemos seguir protegiéndonos? ¿Cómo?

**Palabras clave.** Infecciones por coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, Infección viral, Mutación, Gestante, Feto, Recién nacido

### ABSTRACT

It seems that things are calming down with SARS-Cov-2, as there are no longer daily reports and notes of findings of new variants and subvariants of the virus, as well as clinical changes in symptomatology, hospitalizations, severity, and deaths due to COVID-19. We do not know how we should guard against viral infection during the impending endemic phase of the disease, knowing the complex health problems of prolonged COVID if we contract the virus. In this article we describe the latest known coronavirus mutations, how they affect certain organs and systems, the advantage of a better response to infection in people with healthy lifestyle, the rebound of symptomatology, reinfections at the time of the vaccine, prolonged COVID, excess mortality of physicians who attended the first waves without vaccine, and some news and knowledge about COVID in the pregnant woman and her fetus and newborn; the future of the newborn born to a mother with COVID remains unknown. In the COVID endemic, should we continue to protect ourselves? How?

**Key words:** Coronavirus infections, SARS-CoV-2, COVID-19, Viral infection, Mutation, Pregnant women, Fetus, Newborn

### INTRODUCCIÓN

Los orígenes de COVID-19 han vuelto a ponerse en la palestra. Tres años después del inicio de la pandemia que ya ha matado a casi 7 millones de personas después de ser detectado por primera vez en la ciudad central china de Wuhan a finales de 2019, todavía no está claro si el coronavirus que causa la enfermedad se filtró de un laboratorio o se propagó a los humanos desde un animal. La última semana de marzo 2023 el Departamento de Energía confirmó un informe clasificado que determinaba, con escasa fiabilidad, que el virus se había escapado de un laboratorio. Otros miembros de la comunidad de inteligencia estadounidense no están de acuerdo, y no hay consenso. Muchos científicos creen que la explicación más probable es que el coronavirus que causa COVID-19 saltara de animales a humanos, posiblemente en el mercado Huanan de Wuhan, una hipótesis respaldada por múltiples estudios e



informes. La Organización Mundial de la Salud ha declarado que, aunque el origen animal sigue siendo lo más probable, debe investigarse más a fondo la posibilidad de una fuga de laboratorio antes de descartarla<sup>(1)</sup>.

Todos conocemos que la familia ómicron, descendiente del SARS-CoV-2, tiene un enjambre de nuevas subvariantes. Una de ellas es XBB, recombinante (fusión) de 2 variantes BA.2 diferentes, BJ.1(BA.2.10.1.1) y BA.2.75. Si XBB.1.5 se expandiera más rápido que BQ.1.1, se tendrá un marcado aumento de las hospitalizaciones, especialmente entre las personas mayores. Así, en el estado de Nueva York, el XBB evolucionó a XBB.1.5, con 3 mutaciones importantes (G252V, F486L y N1012S) y coincidió con el aumento de las hospitalizaciones y descenso sustancial de las demás subvariantes<sup>(2)</sup>. En la primera mitad de enero 2023, el Ministerio de Salud del Perú identificó la presencia de la XBB.1.5 en tres casos de residentes en Lima, los cuales se encontraban estables<sup>(3)</sup>.

Tras un descenso medio anual del 2% de 2014 a 2019, el número de nacimientos de gemelos en los Estados Unidos disminuyó un 7% de 2019 a 2020 y aumentó un 2% de 2020 a 2021. En comparación, los nacimientos de fetos únicos disminuyeron un 3%. Las mayores disminuciones se produjeron en noviembre y diciembre 2019, cuando se redujeron 15% y 19%, respectivamente, coincidiendo con un periodo de concepción en el que comenzó la pandemia de coronavirus y se recomendó que los profesionales de la medicina reproductiva limitaran temporalmente el tratamiento de la infertilidad. Los partos gemelares son más frecuentes entre las mujeres sometidas a un tratamiento de infertilidad y se producen a edades gestacionales más tempranas que los partos únicos. El momento de los descensos mensuales a finales de 2020 y principios de 2021 coincide con un periodo de concepción en el que comenzó la pandemia de coronavirus y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva recomendó que los profesionales de la medicina reproductiva limitaran temporalmente el tratamiento de la infertilidad. Los mayores descensos en las tasas de nacimientos de gemelos durante el periodo de noviembre de 2020 a enero de 2021 se produjeron entre las mujeres de más edad, el grupo con más probabilidades de recurrir al tratamiento de la infertilidad. La disminución de los nacimientos de ge-

melos de 2019 a 2020 puede haber contribuido, en parte, a las reducciones en el número total y la tasa de bebés prematuros y de peso bajo al nacer en esos 2 años<sup>(4)</sup>.

Un estudio muestra que la infección no grave por SARS-CoV-2 altera el proteoma plasmático durante al menos 6 semanas, de acuerdo con la gravedad de los síntomas y las respuestas de los anticuerpos. Las proteínas diferencialmente abundantes se coordinan principalmente en torno a las vías del metabolismo de los lípidos, la aterosclerosis y el colesterol, las cascadas del complemento y la coagulación, la autofagia y la función lisosomal. El perfil proteómico en el momento de la seroconversión se ha asociado con la persistencia de los síntomas hasta los 12 meses. La firma proteómica plasmática en el momento de la seroconversión tiene el potencial de identificar qué individuos tienen más probabilidades de sufrir síntomas persistentes relacionados con la infección por SARS-CoV-2<sup>(5)</sup>.

En un análisis de 9 estudios con 3,663 pacientes, la prevalencia de dislipidemia fue del 18% (4% a 32%). La dislipidemia aumenta potencialmente la mortalidad y la gravedad de la COVID-19. La asociación fue mayor en pacientes de edad avanzada, varones e hipertensos<sup>(6)</sup>.

En 568 participantes con COVID-19 leve a moderada que recibían placebo en el ensayo de la plataforma ACTIV-2/A5401 (*Adaptive Platform Treatment Trial for Outpatients With COVID-19*), se identificó un rebote sintomático en el 26% de los participantes en una mediana de 11 días tras la aparición inicial de los síntomas de COVID-19. Existió un rebote viral en el 12% de los participantes y un rebote sintomático en el 27%. La mayoría de los casos de rebote sintomático y viral fueron transitorios. La combinación de rebote sintomático y rebote vírico de alto nivel tras la mejoría inicial solo se observó en 1 a 2% de los participantes<sup>(7)</sup>.

En un análisis transversal de 77,310 embarazos (en 74,663 gestantes) ocurridos entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2020 entre los miembros de Kaiser Permanente Northern California, hubo un aumento del 38% de vida inestable y/o insegura en el primer mes de la pandemia y un aumento del 101% en la violencia de pareja íntima (VPI) en los primeros 2 meses de la pandemia. Esto sugiere que se ne-



cesitan salvaguardas contra la VPI en los planes de respuesta a emergencias pandémicas, tales como la necesidad de un cribado prenatal para detectar situaciones de vida inseguras y/o inestables y VPI, juntamente con la derivación a los servicios de apoyo apropiados para intervenciones preventivas<sup>(8)</sup>.

Se ha hallado que la protección de una infección previa de COVID-19 frente a la reinfección con las variantes anteriores a ómicron es muy alta y se mantiene alta incluso después de 40 semanas. La protección es sustancialmente menor para la variante ómicron BA.1 y disminuye más rápidamente en el tiempo que la protección frente a las variantes anteriores. La protección frente a la enfermedad grave aparece alta para todas las variantes. La inmunidad conferida por la infección previa debe ser sopesada junto con la protección de la vacunación a la hora de evaluar la carga futura de enfermedad por COVID-19, así como orientar sobre cuándo deben vacunarse las personas y diseñar políticas que obliguen a la vacunación de los trabajadores o restrinjan el acceso, sobre la base del estado inmunitario, a entornos en los que el riesgo de transmisión es alto, como en los viajes y en los ambientes interiores aglomerados<sup>(9)</sup>. A largo plazo, la mayoría de las infecciones se producirán en personas con una fuerte protección frente a la enfermedad grave debido a una infección previa, a la vacunación o a ambas<sup>(10)</sup>.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en todo el mundo, y la mayoría de las muertes por enfermedades cardiovasculares se deben a infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares, según la Organización Mundial de la Salud. De acuerdo a un nuevo estudio, las muertes por enfermedades cardiovasculares aumentaron durante los dos primeros años de la pandemia y alcanzaron su punto máximo durante las cinco oleadas por COVID-19 en Estados Unidos. Desde marzo de 2020 hasta marzo de 2022 ocurrieron 90,160 muertes cardiovasculares más de lo esperado, casi 5% más de 'exceso de muertes', siendo las más prevalentes la cardiopatía isquémica, la hipertensión, las enfermedades cerebrovasculares y otras enfermedades del sistema circulatorio. Entre las posibles explicaciones de este aumento se incluye la presión que COVID-19 ejerció sobre el sistema sanitario e, indirectamente, en la atención cardiovascular de urgencia. Además,

las personas con problemas cardiovasculares pueden haber dudado en buscar tratamiento, o haberlo evitado, por temor a contraer COVID-19 en un entorno médico<sup>(11)</sup>. Los estudios anteriores sobre el tema no han proporcionado información sobre si el exceso en los principales resultados cardiovasculares estuvo influido por la falta de vacunación, debido a que fueron realizados antes de la aplicación de las vacunas. Existen dos estudios recientes -uno de la base de datos nacional de Corea del Sur y el otro del Consorcio NIH de los Estados Unidos conocido como N3C (*National COVID Cohort Collaborative, National Center for Advancing Translation Sciences*)- que muestran una reducción aproximada a la mitad del infarto de miocardio y del accidente cerebrovascular en personas vacunadas en comparación con controles iguales no vacunados. En cuanto al mecanismo del exceso de desenlaces cardiovasculares graves tardíos (más allá de los 30 días de enfermar por COVID), se ha establecido que existe inflamación del revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos e hipercoagulabilidad posiblemente inducida por COVID. Por eso, se debe evitar contraer COVID o una reinfección, a pesar de estar pasando ahora a un estado endémico en los EE. UU. con un 90% de casos correspondientes a la variante XBB.1.5 y sin aumento de hospitalizaciones o muertes durante muchas semanas. El virus sigue circulando y seguirá haciéndolo durante años, por lo que se requiere seguir actuando con cautela y obtener mejores formas de protegernos contra las infecciones, como las vacunas nasales<sup>(12)</sup>.

Investigadores de la Universidad de Columbia, en Nueva York, examinaron autopsias de tejido cardíaco de personas que habían tenido COVID y descubrieron que la infección dañaba la regulación de los niveles de calcio en las células del corazón, un mineral con papel importante en su contracción y bombeo de sangre por todo el cuerpo. Los iones de calcio son mensajeros importantes que regulan la función cardíaca; se almacenan en el interior de las células, y cuando son necesarias se liberan a través de canales en la membrana celular en la cantidad justa. El daño causado por la inflamación durante una infección por COVID parece abrir estos canales, dejando escapar demasiado calcio de las células del corazón, lo que puede reducir la función cardíaca e incluso provocar arritmias mortales. Aunque la inflamación del corazón es un efecto secundario infrecuente pero documentado



de las vacunas COVID de ARNm, el estudio solo analizó tejido cardíaco procedente de autopsias anteriores a la disponibilidad de las vacunas<sup>(13)</sup>.

Investigadores de Hong Kong han descubierto que 4,592 pacientes hospitalizados en los 3 días siguientes al diagnóstico de COVID y que recibieron Paxlovid, otro antiviral llamado Lagevrio o ningún medicamento antiviral, tuvieron rebotes en tasas similares, que oscilaron entre el 4,5% y el 6,6%. El estudio fue realizado entre el 26 de febrero de 2022 y el 3 de julio de 2022, que es el tiempo en el que predominó la subvariante ómicron BA.2.2. Además, se descubrió que el riesgo de rebote se relacionó a tener entre 18 y 65 años, padecer enfermedades crónicas y recibir tratamiento con esteroides. El Paxlovid no agravó los rebotes<sup>(14)</sup>.

### **SOBRE EL COVID PROLONGADO**

En una evaluación de los registros médicos electrónicos de una organización sanitaria israelí un año después de la infección leve por COVID-19, hubo mayor riesgo de anosmia y disgeusia (cociente de riesgos 4,59), deterioro cognitivo (1,85), disnea (1,79), debilidad (1,78), palpitaciones (1,49), amigdalitis estreptocócica y mareos. La caída del cabello, el dolor torácico, la tos, la mialgia y los trastornos respiratorios aumentaron solo durante la fase inicial. Los pacientes varones y mujeres mostraron diferencias menores. La mayoría de estos problemas se resolvieron en un año desde el diagnóstico<sup>(15)</sup>.

Nuevas evidencias sugieren que el ataque del coronavirus SARS-CoV-2 al cerebro podría ser múltiple. La infección puede causar pérdida de la memoria, derrames cerebrales y otros efectos en el cerebro. Los síntomas neurológicos aparecieron en el 80% de las personas hospitalizadas por COVID-19 encuestadas en un estudio. El virus tiene dificultades para atravesar la barrera hemoencefálica y no ataca a las neuronas de forma significativa. En estudios en laboratorio a partir de células madre, el SARS-CoV-2 infectó casi exclusivamente a los astrocitos, lo que podría explicar la fatiga, la depresión y la 'niebla cerebral'. Asimismo, el SARS-CoV-2 podría infectar células similares a los pericitos en organoides cerebrales. Por último, algunos síntomas y daños neurológicos parecen deberse a una reacción exagerada y errónea del propio sistema inmunitario del organismo tras encontrarse con el coronavirus<sup>(16)</sup>.

### **EXCESO DE MORTALIDAD ENTRE LOS MÉDICOS**

Investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford y de la Universidad del Sur de California en Los Ángeles han utilizado datos sobre los médicos fallecidos de entre 45 y 84 años de la Asociación Médica Americana, para calcular el exceso de muertes entre marzo de 2020 y diciembre de 2021. En total, 4,511 médicos murieron durante esta fase inicial de COVID-19, 622 muertes más de las que se habrían producido si no hubiera ocurrido la pandemia. El exceso de muertes de médicos activos alcanzó un máximo de 70 en diciembre de 2020, seguido de un rápido descenso en 2021, cuando se dispuso de vacunas seguras y eficaces. Esto significa que casi 50 médicos estadounidenses más de lo esperado murieron cada mes durante esta fase de la pandemia. Los médicos que prestaron atención directa a los pacientes durante la pandemia tuvieron un exceso de muertes por 100,000 personas-año de 10 en el grupo más joven y de 182 en el grupo de más edad. Los médicos no activos sufrieron el mayor exceso de muertes por 100,000 personas-año en comparación con los médicos que prestaron atención directa y no directa a los pacientes, aunque este fue un exceso de mortalidad sustancialmente menor que el experimentado en la población general<sup>(17,18)</sup>.

### **PREVENCIÓN DE ENFERMAR CON UN ESTILO DE VIDA SALUDABLE**

En un estudio prospectivo de cohortes de 1,981 mujeres (de las 32,249 mujeres del Estudio II de cohortes de las Enfermeras) que notificaron una prueba positiva de SARS-CoV-2 entre abril de 2020 y noviembre de 2021, la adherencia a un estilo de vida saludable antes de la infección (índice de masa corporal saludable, no fumar nunca, dieta de alta calidad, consumo moderado de alcohol, ejercicio regular y sueño adecuado) se asoció inversamente con el riesgo de afección posterior a la infección por COVID de manera dosis-dependiente. En comparación con las que no tenían ningún factor de estilo de vida saludable, las que tenían 5 o 6 factores tenían la mitad de riesgo de afección. Es decir, el estilo de vida saludable previo a la infección se asoció con una disminución sustancial del riesgo de afección por COVID<sup>(19)</sup>.



## VACUNAS

La eficacia de las vacunas contra el SARS-CoV-2 para prevenir la enfermedad grave y la muerte es incierta debido a la escasez de datos en ensayos individuales. También es incierto hasta qué punto las concentraciones de anticuerpos pueden predecir la eficacia. En una revisión se incluyeron 28 ensayos aleatorios controlados ( $n = 286,915$  en los grupos de vacunación y  $n = 233,236$  en los grupos de placebo; mediana de seguimiento de 1 a 6 meses después de la última vacunación) de 32 publicaciones. La eficacia combinada de la vacunación completa fue del 44-5% para prevenir las infecciones asintomáticas, del 76-5% para prevenir las infecciones sintomáticas, del 95-4% para prevenir la hospitalización, del 90-8% para prevenir la infección grave y del 85-8% para prevenir la muerte. Las pruebas fueron insuficientes para sugerir si la eficacia pudiera diferir según el tipo de vacuna, la edad del individuo vacunado y el intervalo entre dosis ( $p > 0.05$  para todas). La eficacia de las vacunas contra el SARS-CoV-2 fue mayor para prevenir la infección grave y la muerte que para prevenir la infección más leve. La eficacia de la vacuna disminuye con el tiempo, pero puede mejorarse con un refuerzo. Los títulos más elevados de anticuerpos se asociaron con estimaciones más altas de eficacia, pero es difícil hacer predicciones precisas debido a la gran heterogeneidad<sup>(20)</sup>.

Existen desigualdades étnicas sistemáticas en los resultados sanitarios de COVID-19, con grandes diferencias en el riesgo de exposición y algunas diferencias en el pronóstico tras la hospitalización<sup>(21)</sup>. Y la inequidad global en la adquisición y administración de vacunas ha sido injusta. Para febrero de 2022, solo 9,5 por ciento de la población de los países pobres había recibido una dosis de la vacuna. La industria farmacéutica no liberó la fórmula para que las vacunas pudieran producirse masivamente. A finales de noviembre llegó a México el primer embarque de la vacuna cubana contra el COVID-19 llamada Abdala. Esta fue una de las tres vacunas cubanas –junto con Soberana 2 y Soberana Plus– autorizadas por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris). Contienen una parte de la proteína que el coronavirus usa para unirse a las células humanas la cual, al ser administrada, genera anticuerpos que bloquean esta unión. Son más económicas, fáciles de reproducir

y no requieren el congelamiento necesitado por las de ARNm<sup>(22)</sup>. Soberana-02 es una vacuna conjugada antiCOVID-19 (RBD recombinante conjugada con toxoide tetánico). Los ensayos clínicos de las fases 1 y 2 demostraron una elevada inmunogenicidad, promoviendo una respuesta neutralizante de IgG y de células T específicas. Una tercera dosis heteróloga de Soberana-Plus (dímero RBD) aumentó aún más los anticuerpos neutralizantes. Del 8 de marzo al 24 de junio de 2021 se realizó en La Habana, Cuba, un ensayo que evaluó un esquema de dos dosis de Soberana-02 y un esquema heterólogo con una dosis de Soberana-Plus añadida. Se incluyeron 44,031 participantes (52,0% mujeres, mediana de edad 50 años) en un contexto de predominio inicial del COV Beta, siendo esta variante parcialmente reemplazada por Delta cerca del final del ensayo. La eficacia de la vacuna contra la enfermedad sintomática en la combinación heteróloga fue del 92,0%. No hubo ningún caso grave de COVID-19 en el grupo de la vacuna frente a 6 en el grupo placebo. Dos dosis de Soberana-02 fueron 69,7% y 74,9% eficaces contra COVID-19 sintomática y grave, respectivamente. Los resultados indicaron que las vacunas Soberana son fáciles de fabricar y eficaces en un contexto de circulación de COV Beta y Delta, tienen un perfil de seguridad favorable y pueden representar una opción atractiva para su uso en programas de vacunación COVID-19<sup>(23)</sup>.

Los pacientes con diabetes u obesidad se relacionan con una mayor gravedad de COVID-19 y presentan mayor riesgo de respuesta vacunal débil un mes después de una segunda dosis de vacuna antiCOVID-19, en comparación con los pacientes de control. Tras la segunda dosis de la vacuna, se ha alcanzado la seroconversión de anticuerpos IgG contra la espiga SARS-CoV-2 (Sabs) en el 94,1% de los pacientes con diabetes frente al 99,7% de los pacientes control ( $p < 0,0001$ ), y la seroconversión de anticuerpos antidominio de unión a receptores en el 93,8% frente al 99,1% ( $p < 0,0001$ ), respectivamente. Un mes después de la segunda dosis, la respuesta débil (Sabs  $< 264$  unidades/mL de anticuerpos de unión) fue significativamente más frecuente en pacientes con diabetes que en aquellos con obesidad o pacientes control (12,3% frente a 5,6% y 3,5%, respectivamente;  $p < 0,0001$ ). Los pacientes con diabetes tipo 2 y/u obesidad pueden beneficiarse de dosis adicionales de refuerzo. Los pacientes con comorbilidades adicionales asocia-



das a una respuesta débil, como la enfermedad renal crónica o HbA1c elevada, deberían recibir un control serológico posvacunación<sup>(24)</sup>.

## COVID EN LA GESTANTE

La pandemia de COVID-19 tuvo efectos únicos en las gestantes y puérperas de los EE. UU.: las muertes maternas por causas obstétricas aumentaron un 33% entre abril y diciembre de 2020 en comparación con los años anteriores. Sin embargo, dicho estudio no incluyó las muertes por causas no obstétricas entre las gestantes o puérperas hasta un año. Las muertes por sobredosis de drogas, suicidio y homicidio representaron proporciones grandes y crecientes. En un estudio de 4,528 muertes asociadas al embarazo de abril a diciembre de 2020, la tasa global fue de 66,9 muertes por 100,000 nacidos vivos, un aumento del 35,0% desde 2019. Las muertes por drogas aumentaron 55,3% de 2019 a 2020; las muertes por homicidios, 41,2%; y las muertes por causas obstétricas y otras causas (principalmente accidentes automovilísticos), 28,4% y 56,7%, respectivamente. Solo los suicidios asociados al embarazo disminuyeron del año 2019 al 2020<sup>(25)</sup>.

La pandemia COVID-19 ha convertido la atención sanitaria de las gestantes en un reto de salud pública mundial. Cada vez hay más informes que muestran que no solo las gestantes podrían tener un riesgo significativamente mayor que las no gestantes por COVID-19, sino también el feto. Durante el embarazo existen cambios adaptativos, como la reducción de la capacidad respiratoria residual, la disminución de las respuestas inmunitarias virales y el mayor riesgo de eventos tromboembólicos<sup>(26)</sup>. En 2021, un grupo de investigadores demostró un mayor riesgo asociado al COVID-19 en el embarazo. Desde entonces, el virus SARS-CoV-2 ha sufrido mutaciones genéticas. INTERCOVID-2022 es un estudio observacional prospectivo en el que participan 41 hospitales de 18 países. Con el objetivo de examinar los efectos del COVID-19 durante el embarazo sobre los resultados maternos y perinatales, así como evaluar la eficacia de la vacuna cuando la variante preocupante era la omicrónica (B.1.1.529), se incluyeron 4,618 gestantes desde el 27 de noviembre de 2021 (el día después de que la OMS declarara la ómicron como variante preocupante) hasta el 30 de junio de 2022: 1,545 (33%) mujeres tenían un diagnós-

tico de COVID-19 (mediana de gestación de 36-7 semanas) y 3,073 (67%) mujeres con características demográficas similares, no tenían un diagnóstico de COVID-19. COVID-19 en el embarazo, durante los primeros 6 meses de ómicron como la variante de interés, se asoció con un mayor riesgo de morbilidad materna grave (RRa 1-16) y perinatal (RRa 1-21), especialmente entre las mujeres sintomáticas y no vacunadas. No se halló un aumento del riesgo de morbilidad neonatal (RRa 1-23). Las mujeres con dosis de vacuna completas o reforzadas tuvieron un menor riesgo de síntomas graves, complicaciones y muerte. La cobertura vacunal entre las embarazadas sigue siendo una prioridad<sup>(27)</sup>. Este hallazgo podría deberse a la menor gravedad intrínseca de la variante SARS-CoV-2 ómicron en comparación con las variantes anteriores, a la inmunidad a nivel de población derivada de la vacunación y la infección previa, o a ambas cosas<sup>(28)</sup>. Para prevenir los resultados adversos asociados a la infección por el SARS-CoV-2 durante el embarazo, las gestantes deberían estar al día con las vacunas COVID-19 recomendadas, incluyendo un refuerzo de ARNm bivalente cuando sean elegibles<sup>(29)</sup>. La vacunación durante el embarazo se convierte en una prioridad y puede generar beneficios tanto para la madre como para el recién nacido. Los anticuerpos neutralizantes maternos se transmiten a través de la placenta y la lactancia. En lo que respecta a la inmunización pasiva, la leche humana contiene otras moléculas bioactivas y células capaces de modular la respuesta inmunitaria del recién nacido, que pueden amplificarse tras la vacuna<sup>(26)</sup>. Y consideramos que en el futuro debemos estudiar cómo evolucionan las mujeres que se enfermaron con el SARS-CoV-2 durante su gestación, cuántas desarrollan enfermedades relacionadas y, paralelamente, cómo evolucionan los hijos de madres con COVID-19 durante el embarazo o puerperio, aunque no hubieran presentado morbilidad neonatal.

El parto prematuro (PTB) es la principal causa de mortalidad infantil en todo el mundo. Tras los cierres iniciales por la pandemia COVID-19, en muchos países se notificaron cambios en las tasas de parto pretérmino (PPT), que oscilaban entre -90% y +30%. Al revisar series temporales interrumpidas y metaanálisis utilizando datos armonizados de 52 millones de nacimientos en 26 países, con tasas globales de PPT que oscilaban entre el 6% y el 12% y de mortinatalidad entre 2,5 y 10,5 por cada 1,000 nacimientos, se



observan pequeñas reducciones del parto prematuro en el primer (odds ratio 0,96; valor de  $p < 0,0001$ ), segundo (0,96) y tercer (0,97) meses de bloqueo, pero no en el cuarto mes de bloqueo (0,99), aunque con algunas diferencias entre países después del primer mes. Para los países de ingresos altos, no se observó una asociación entre el bloqueo y los mortinatos en el segundo, tercer y cuarto mes de bloqueo. Hubo mayor riesgo de natimortalidad en el primer mes de encierro en los países de ingresos altos (1,14) y, en Brasil, en el segundo (1,09), tercer (1,10) y cuarto (1,12;  $p < 0,001$ ) meses de encierro. Con una estimación de 14,8 millones de PPT anuales en todo el mundo, las modestas reducciones observadas durante los primeros cierres de pandemia se traducen en un gran número de PPT evitadas en todo el mundo y justifican una mayor investigación<sup>(30)</sup>.

Los beneficios de facilitar la alimentación con leche materna y el contacto estrecho entre la madre y el recién nacido (alojamiento conjunto: AC) en el periodo perinatal están bien establecidos. Se ha analizado 692 díadas madre-bebé (13 centros, 10 países): 27 (5%) neonatos resultaron positivos para el SARS-CoV-2 (14 (52%) asintomáticos). La mayoría de los centros tenían políticas que fomentaban el AC durante la infección perinatal por SARS-CoV-2. 311 (46%) neonatos se alojaron con su madre durante el ingreso. El alojamiento en la habitación aumentó con el tiempo de 23% en marzo-junio de 2020 a 74% en enero-marzo de 2021 (estación boreal). 330 (93%) de los 369 neonatos separados no tuvieron AC con su madre previamente, y 319 (86%) eran asintomáticos. La leche materna se utilizó para la alimentación en 354 (53%) neonatos, aumentando del 23% al 70% entre marzo-junio de 2020 y enero-marzo de 2021. El AC se vio más afectado cuando las madres tenían COVID-19 sintomático al nacer<sup>(31)</sup>.

Finalmente, todo indica que hemos ingresado a una fase endémica del COVID-19. No parece que han aparecido nuevas variantes del SARS-CoV-2 con ventaja de crecimiento sobre el XBB.1.5 (el recombinante con 2 mutaciones significativas añadidas) que es dominante en gran parte del mundo, o su primo, el XBB.1.9.1. Pero también parece que la vigilancia genómica del virus, de las aguas residuales y de los resultados clínicos se están rastreando de forma más limitada<sup>(32)</sup>.

Luego de una rápida excursión de lo publicado sobre COVID-19 en las últimas semanas, viene la pregunta ¿qué ocurrirá con las vacunas y medicamentos COVID autorizados para uso de emergencia cuando finalice la emergencia sanitaria? ¿Los productos COVID-19 autorizados 'para uso de emergencia' estarán disponibles después de que el pilar central de la respuesta pandémica del país -la declaración de emergencia nacional-finalice?<sup>(33)</sup>. La respuesta sería, mejor continuemos cuidándonos. Si no nos contagiamos con el SARS-CoV-2, tampoco sufriremos de COVID prolongado. Protejamos a la gestante y a la mujer que desea gestar.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klepper D. COVID-19 conspiracies soar after latest report on origins. AP. March 1, 2023. Yahoo!news
2. Topol E. A new variant alert. GroundTruths. December 23, 2022.
3. Ministerio de Salud. INS detecta presencia de linaje XBB.1.5 de la variante ómicron en el país. 15 enero 2023. file:///D:/A%20Word/A%20RPGO/A%20RPGO%202023/RPGO%2069(1)/COVID/INS%20detecta%20presencia%20de%20linaje%20XBB.1.5%20de%20la%20variante%20C%3%B3micron%20en%20el%20pa%3%ADs%20-%20Noticias%20-%20Ministerio%20de%20Salud%20-%20Gobierno%20del%20Per%3%BA.html
4. Horon I, Martin JA. Changes in Twin Births in the United States, 2019-2021. CDC National Vital Statistics Report. December 7, 2022;71(9). <https://www.cdc.gov/nchs/products/index.htm>
5. Catur G, Moon JC, Topriceanu C-C, Joy G, Swdling J, et al. Plasma proteomic signature predicts who will get persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection. eBioMedicine November 01, 2022;65(85):104293. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104293>
6. Atmosudigdo IS, Lim MA, Radi B, Henrina J, Yonas E, Vania R, Pranata R. Dyslipidemia Increases the Risk of Severe COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2021 Mar 24;14:1179551421990675. doi: 10.1177/1179551421990675
7. Deo RE, Choudhary MC, Moser C, Ritz J, Dar ES, Wohl DA, et al. Symptom and Viral Rebound in Untreated SARS-CoV-2 Infection. Ann Int Med. 21 February 2023. <https://doi.org/10.7326/M22-2381>
8. Avalos LA, Ray GT, Alexeeff SE, Adams SR, Does MB, Watson C, Young-Wolff KC. Association of the COVID-19 Pandemic With Unstable and/or Unsafe Living Situations and Intimate Partner Violence Among Pregnant Individuals. JAMA Netw Open. 2023;6(2):e230172. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.0172
9. COVID-19 Forecasting Team. Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet. Published: February 16, 2023. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02465-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02465-5)



10. Cohen C, Pulliam J. COVID-19 infection, reinfection, and the transition to endemicity. *Lancet*. Published February 16, 2023. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02634-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02634-4)
11. Marnin J. Cardiovascular deaths rose in first years of COVID, study says. Experts have ideas why. *Miami Herald*. February 28, 2023. Yahoo!news
12. Topol E. Heart attacks and strokes late after Covid. *GROUNDTRUTHS*. Mar 3, 2023. Yahoo
13. Sullivan K. Covid can cause heart problems. Here's how the virus may do its damage, *NBC NEWS*. February 20, 2023. Yahoo!news
14. Wong CKH, Lau KTK, Au ICH, Lau EHY, Poon LLM, Hung IFN, et al. Viral burden rebound in hospitalized patients with COVID-19 receiving oral antivirals in Hong Kong: a population-wide retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. Published February 13, 2023. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00873-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00873-8)
15. Mizrahi B, Sudry T, Flaks-Manov N, Yehezkelli Y, Kalkstein N, Akiva P, et al. Long covid outcomes at one year after mild SARS-CoV-2 infection: nationwide cohort study. *BMJ*. 2023;380:e072529. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2022-072529>
16. Marshall M. COVID and the brain: researchers zero in on how damage occurs. *Nature*. 07 July 2021;595:484-5. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01693-6>
17. Berg S. New study tallies excess physician deaths during early pandemic. *AMA MENU*. Feb. 7, 2023.
18. Kiang MV, Carlasare LE, Thadaney Israni S, Norcini JJ, Zaman JAB, Bibbins-Domingo K. Excess Mortality Among US Physicians During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Intern Med*. 2023 Feb 6. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.6308
19. Wang S, Li Y, Yue Y, Yuan C, Kang JH, Chavarro JE, et al. Adherence to Healthy Lifestyle Prior to Infection and Risk of Post-COVID-19 Condition. *JAMA Intern Med*. Published online February 06, 2023. doi:10.1001/jamainternmed.2022.6555
20. Yang Z-R, Jiang Y-W, Li F-X, Liu D, Lin T-F, Zhao Z-Y, et al. Efficacy of SARS-CoV-2 vaccines and the dose-response relationship with three major antibodies: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Microbe*. Published: February 26, 2023. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00390-1](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00390-1)
21. Irizar P, Pan D, Kapadia D, Bécares L, Sze S, Taylor H, et al. Ethnic inequalities in COVID-19 infection, hospitalization, intensive care admission, and death: a global systematic review and meta-analysis of over 200 million study participants. *eClinMed*. March 05, 2023. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101877>
22. Padilla T. Las vacunas cubanas y la inequidad mundial. *La Jornada*. 23 diciembre 2022. <https://www.jornada.com.mx/2022/12/23/opinion/012a2pol>
23. Toledo-Romaní ME, García-Carmenate M, Valenzuela-Silva C, Baldoquín-Rodríguez W, Martínez-Pérez M, Rodríguez-González M, et al. Safety and efficacy of the two doses conjugated protein-based SOBERANA-02 COVID-19 vaccine and of a heterologous three-dose combination with SOBERANA-Plus: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 clinical trial. *Lancet Reg Health Americas*. February 2023;18:100423. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100423>
24. Bénédicte G, Sara F, Paul L, Laetitia N, Anne D, Bertrand C, Muriel C, Karine C, Sébastien C, Claire C, Noémie R, Laure E, Kali S, Houssays M, Xavier L, Linda W, Odile L, Martine L; ANRS0001S COV-POPART study group. Early humoral response to COVID-19 vaccination in patients living with obesity and diabetes in France. The COVPOP OBEDIAB study with results from the ANRS0001S COV-POPART cohort. *Metabolism*. 2023 Jan 30 [Epub ahead print]. doi: 10.1016/j.metabol.2023.155412. PMID: 36731720
25. Margerison CE, Wang X, Gemmill A, Goldman-Mellor S. Changes in Pregnancy-Associated Deaths in the US During the COVID-19 Pandemic in 2020. *JAMA Netw Open*. 2023;6(2):e2254287. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.54287
26. Laguila Altoé A, Marques Mambriz AP, Maira Cardozo D, Zacarias J, Laguila Visentainer JE, Bahis-Pinto L. Vaccine Protection Through Placenta and Breastfeeding: The Unmet Topic in COVID-19 Pandemic. *Frontiers in Immunology*. June 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.910138
27. Villar J, Soto Conti CP, Gunier RB, Ariff S, Craik R, Cavoretto PI, et al. Pregnancy outcomes and vaccine effectiveness during the period of omicron as the variant of concern, INTERCOVID-2022: a multinational, prospective cohort study. *Lancet*. Published online January 17, 2023. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02467-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02467-9)
28. Whitaker M, Elliott J, Bodinier B, Barclay W, Ward H, Cooke G, et al. Variant-specific symptoms of COVID-19 in a study of 1 542 510 adults in England. *Nat Commun* 2022;13:6856.
29. Ellington S, Jatlaoui TC. COVID-19 vaccination is effective at preventing severe illness and complications during pregnancy. *Lancet*. January 17, 2023. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02613-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02613-7)
30. Calvert C, Brockway MM, Zoega H, Miller JE, Been JV, Amegah AK, et al. Changes in preterm birth and stillbirth during COVID-19 lockdowns in 26 countries. *Nat Hum Behav*. 2023;27 February 2023. <https://doi.org/10.1038/s41562-023-01522-y>
31. Dowse G, Perkins EJ, Stein HM, Chidini G, Danhaive O, Elsayed YN, et al.; ESPNIC COVID-19 Paediatric and Neonatal (EPICENTRE) Registry. Born into an isolating world: family-centred care for babies born to mothers with COVID-19. *EClinicalMedicine*. 2023 Feb;56:101822. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101822
32. Topol E. A break form Covid waves and a breakthrough for preventing Long Covid. *GroundTruths*. Mar 7, 2023.
33. Health and science. *Los Angeles Times*. February 25, 2023. [Latimes.com](https://www.latimes.com)