

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: 24 mayo 2023

Aceptado: 29 mayo 2023

Publicación en línea: 5 julio 2023

Correspondencia:

José Pacheco-Romero

✉ jpachecoperu@yahoo.com

Citar como: Pacheco-Romero J. El enigma del coronavirus - Consecuencias de la infección por el SARS-CoV-2 en el ser humano - El cerebro - Gestante y recién nacido. *Rev peru ginecol obstet.* 2023;69(2). DOI: 10.31403/rpgo.v69i2513

El enigma del coronavirus – Consecuencias de la infección por el SARS-CoV-2 en el ser humano - El cerebro – Gestante y recién nacido

The coronavirus conundrum – Consequences of the SARS-CoV-2 infection in humans – The brain – Pregnant women and newborns

José Pacheco-Romero¹, MD, PhD, MSc, FACOG

DOI: 10.31403/rpgo.v69i2513

RESUMEN

El virus SARS-CoV-2 sigue replicándose. Sus nuevas variantes no estarían causando las muertes y hospitalizaciones graves de los años 2020 a 2022, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado el final del estado de emergencia sanitaria. Hasta el 24 de mayo de 2023, el tablero de coronavirus de la OMS señala más de 766 millones de casos confirmados, y cerca de 7 millones de muertes en el mundo, con mayor concentración en Europa, Pacífico Occidental y América (especialmente en los E.E. U.U. y Brasil). Europa y China se preparan para los nuevos avances del virus. Por ello se recomienda precaución sanitaria y cumplir con la vacunación y refuerzos, así como elaborar nuevas vacunas. Se comenta sobre la fragilidad de los ensayos aleatorios publicados en los primeros dos años de la pandemia, así como los recientes hallazgos de cuáles enfermos con COVID podrían desarrollar COVID prolongado. Es de importancia conocer los nuevos alcances sobre la afectación del coronavirus sobre la gestante, el feto y neonato y el seguimiento inicial de los últimos.

Palabras clave. Infecciones por coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, Replicación viral, Vacunas SARS-CoV-2, Cerebro, Gestante, Feto, Recién nacido

ABSTRACT

The SARS-CoV-2 virus continues to replicate. Its new variants would not be causing the deaths and serious hospitalizations of the years 2020-2022, so the World Health Organization (WHO) has declared the end of the state of health emergency. Until May 24, 2023, the WHO coronavirus dashboard shows more than 766 million confirmed cases, and about 7 million deaths in the world, with greater concentration in Europe, Western Pacific, and America (especially the U.S.A. and Brazil). Europe and China prepare for new virus breakthroughs. Therefore, health precaution is recommended, as well as compliance with vaccination and boosters, and the development of new vaccines. We comment on the fragility of randomized trials published in the first two years of the pandemic, as well as recent findings of which patients with COVID could develop long COVID. It is important to know the new scopes on the affectation of the coronavirus on the pregnant woman, the fetus and the neonate and the initial follow-up of the latter.

Key words: Coronavirus infections, SARS-CoV-2, COVID-19, Viral replication, SARS-CoV-2 vaccines, Cerebrum, Pregnant woman, Fetus, Newborn

El primer análisis revisado por expertos de los hisopos chinos confirma la presencia de ADN animal en las muestras del mercado de Wuhan que dieron positivo para el SARS-CoV-2⁽¹⁾. Después de la replicación del virus en miles de miles de variantes y subvariantes, la nueva subvariante COVID-19 denominada XBB.1.16 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue detectada por primera vez en el subcontinente indio a finales de enero de 2023, y luego en 29 países. Fue apodada informalmente como 'Arcturus', una variante preocupante o de interés para la OMS. XBB.1.16 es producto de la mezcla de las subvariantes BA.2.10.1 y BA.2.75. No se ha informado que XBB.1.16 hubiera aumentado los ingresos en las unidades de cuidados intensivos o las muertes, ni siquiera en los países en los que ha incrementado el número de casos⁽²⁾.



Hasta el 24 de mayo de 2023, el tablero de coronavirus de la OMS señala más de 766 millones de casos confirmados y cerca de 7 millones de muertes por el virus en el mundo, con mayor concentración en Europa y Pacífico Occidental, algo menos en América, especialmente en los E.E. U.U. y Brasil⁽³⁾. En el Perú, han fallecido más de 220 mil personas⁽⁴⁾.

Actualmente existen nuevos brotes de COVID-19 en toda Europa, con circulación persistente del virus y de nuevas subvariantes del ómicron, incluso durante este verano, una diferencia notable con el virus de la gripe u otras infecciones respiratorias estacionales. Es difícil evaluar la amplitud de las oleadas más recientes de COVID-19 por la fuerte reducción de las pruebas de diagnóstico. El exceso de mortalidad sigue siendo alto pues 467,921 personas fallecieron en Europa durante 2022. Los ingresos hospitalarios continúan y las infecciones persisten en personas inmunocomprometidas y con comorbilidades. Entre 3 y 20% de los afectados padecen de Covid prolongado. Se necesita nuevas estrategias e inversiones para afrontar al COVID-19 y desarrollar mayor resistencia a futuros patógenos respiratorios⁽⁵⁾. El último aumento de casos de COVID-19 en China no sorprende a los investigadores, quienes afirman que China verá un ciclo de infección cada seis meses ahora que se han eliminado todas las restricciones de COVID-19 y que dominan las variantes altamente infecciosas. No obstante, advierten de que las oleadas de infección conllevan el riesgo de que aparezcan nuevas variantes.

Ahora, las autoridades chinas se apresuran a distribuir vacunas para combatir una nueva oleada de casos de coronavirus que se espera alcance su punto álgido en junio e infecte hasta 65 millones de personas a la semana. Esto ocurrirá a medida que la nueva variante XBB.1.5 del virus evolucione para superar la inmunidad acumulada tras la abrupta salida de China de su estricto régimen de 'cero covid' el invierno pasado, lo que provocó que hasta el 85% de la población se infectara entonces. En Estados Unidos, la nueva variante provocó un repunte de las infecciones, pero aun así se declaró el fin de la emergencia de salud pública el 11 de mayo, aunque los expertos no descartan que nuevas variantes desencadenen otra oleada de infecciones en los próximos años. Aunque las autoridades chinas afirman que la nueva oleada será menos gra-

ve, los expertos en salud pública indican que se necesita un programa agresivo de refuerzo de vacunas y suministro inmediato de antivirales en los hospitales para evitar otro repunte de las muertes en la numerosa población anciana de China⁽⁶⁾.

Puede ser que la emergencia de salud pública por COVID-19 haya terminado, pero ciertos protocolos siguen vigentes. Los expertos afirman que las personas deben seguir aisladas durante al menos 5 días si dan positivo por COVID-19. Las personas que den positivo en las pruebas del virus deben seguir otros protocolos sanitarios, como el uso de mascarilla y la notificación a los contactos cercanos⁽⁷⁾. Las personas adultas mayores, los inmunocomprometidos y con comorbilidades y quienes no tengan sus vacunaciones completas, deberían usar mascarillas, lavarse las manos y practicar el distanciamiento en ambientes conglomerados.

SOBRE EL TRATAMIENTO

Respecto al tratamiento de la enfermedad viral, ha habido multitud de propuestas de manejo médico y de medicamentos a probar, la mayoría luego cambiados o retirados por su falta de resultados positivos evidentes. Destaca la recomendación de la OMS y la Administración Federal de Medicamentos de los EE. UU. para el uso de Paxlovid (nirmatrelvir y ritonavir). Un reciente ensayo emulado con molnupiravir y nirmatrelvir-ritonavir incluyó a pacientes hospitalizados con COVID-19 de 18 años o más entre el 16 de marzo y el 18 de julio de 2022 (n = 7,119). Molnupiravir y nirmatrelvir-ritonavir redujeron la mortalidad por todas las causas tanto en los pacientes hospitalizados vacunados como en los no vacunados. No se redujo significativamente el ingreso a cuidados intensivos o la necesidad de soporte ventilatorio⁽⁸⁾. Nuevos datos sugieren que los antivirales contra el SARS-CoV-2 podrían ser eficaces para prevenir el COVID prolongado. Los estudios de un equipo han sugerido que nirmatrelvir en combinación con ritonavir reducía el riesgo de COVID prolongado en un 26% y molnupiravir en 14%. En análisis exploratorios, ensitrelvir también reducía el riesgo de COVID prolongado. En conjunto, estos datos sobre nirmatrelvir, molnupiravir y ensitrelvir apuntan en dirección a que el uso de antivirales en la fase aguda de COVID-19 podría ser una estrategia importante para prevenir el COVID prolongado⁽⁹⁾.



RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

El uso frecuente de antibióticos en pacientes con COVID-19 puede exacerbar la resistencia a los antimicrobianos. Un estudio hizo una revisión sistemática y metaanálisis en la base de datos de investigación COVID-19 de la OMS de estudios de coinfecciones bacterianas (identificadas en las ≤ 48 h siguientes a la presentación) e infecciones secundarias (>48 h después de la presentación) en pacientes ambulatorios u hospitalizados con COVID-19. Se incluyeron 148 estudios de 362,976 pacientes entre diciembre de 2019 y mayo de 2021. La prevalencia de coinfección bacteriana fue del 5,3%, mientras que la prevalencia de infección bacteriana secundaria fue del 18,4%. Entre las personas con infecciones bacterianas, la proporción de infecciones resistentes a los antimicrobianos fue del 60,8% y la de cepas resistentes fue 37,5%, lo cual debe tenerse en consideración⁽¹⁰⁾.

VACUNAS

El Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico (SAGE, por sus siglas en inglés) sobre inmunización de la OMS ha revisado la hoja de ruta para priorizar el uso de las vacunas contra COVID-19, por el impacto provocado por la variante ómicron y el alto nivel de inmunidad de la población debido a la infección y la vacunación. El grupo de prioridad alta incluye a las personas mayores, a los adultos jóvenes que padecen comorbilidades como diabetes y cardiopatías, a personas con afecciones de inmunodeficiencia, como VIH/sida y receptores de trasplantes, los niños de 6 meses o más, gestantes y personal de salud de primera línea. El SAGE recomienda administrar una dosis de refuerzo adicional en 6 a 12 meses tras la última dosis, dependiendo de factores como la edad y las afecciones de inmunodeficiencia. Los niños con afecciones de inmunodeficiencia y con comorbilidades tienen mayor riesgo de sufrir la forma grave de COVID-19. La vacunación de las gestantes protege tanto a la madre como al feto y a su vez tiende a reducir la probabilidad de que los bebés sean hospitalizados a causa de COVID-19⁽¹¹⁾.

Las tendencias actuales sugieren que solo alrededor del 73% de los habitantes de la Unión Europea (mayores de 15 años) fueron inmunizados, con más de 104 millones de personas que aún deben ser inmunizadas. La reticencia para

vacunarse es un impedimento clave para llevar a cabo programas de inmunización en el marco de una pandemia⁽¹²⁾.

Han aparecido varias subvariantes B.1.1.529 (ómicron) del coronavirus 2 que se han convertido en cepas dominantes, como BF.7, BQ.1, BQ.1.1 y XBB. Estas variantes contienen más mutaciones en el dominio de unión al receptor de la proteína espiga que las cepas BA.2 y BA.5. Dichas subvariantes ómicron han mostrado escape a la inmunidad humoral provocada por vacunas basadas en secuencias de cepas prototipo, como la vacuna inactivada y ZF2001, por lo que se necesitan vacunas Covid-19 de nueva generación y actualizadas para mejorar la protección y el control de la pandemia⁽¹³⁾.

FRAGILIDAD DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS PUBLICADOS PARA COVID-19

La interpretación de los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) para COVID-19, que han sido publicados rápidamente y en grandes cantidades en revistas médicas hasta principios de agosto de 2021, representa un reto durante una pandemia. Se ha revisado ciertas características de 47 ECA para COVID-19: 36 (77%) eran estudios de los efectos de fármacos de tratamiento, 5 (11%) estudios de vacunas y 6 (13%) de otras intervenciones, con un total de 138,235 participantes. La mediana (IQR) del índice de fragilidad de los ensayos incluidos fue de 4 (1 a 11). Las medianas (IQR) de los índices de fragilidad de los ECA de fármacos de tratamiento, vacunas y otras intervenciones fueron 2,5 (1 a 6), 119 (61 a 139) y 4,5 (1 a 18), respectivamente. El índice de fragilidad de más de la mitad de los estudios fue inferior al 1% de cada tamaño de muestra, aunque el índice de fragilidad como proporción de eventos que necesitan cambiar sería mucho mayor. Es decir, se requeriría un número relativamente pequeño de eventos (una mediana de 4) para cambiar los resultados de los ECA COVID-19 de estadísticamente significativos a no significativos. La mayoría de los ensayos de vacunas COVID-19 tenían un índice de fragilidad grande, mientras que la mayoría de los ECA que estudiaban fármacos de tratamiento y otras intervenciones tenían un índice de fragilidad muy pequeño. Además, el índice de fragilidad entre la mayoría de los estudios fue inferior al 1% del tamaño de cada muestra. Estos hallazgos sugieren que los profesionales sanitarios y los responsa-



bles políticos no deberían confiar demasiado en los resultados individuales de los ECA para el COVID-19⁽¹⁴⁾.

COVID PROLONGADO - SECUELAS POSTAGUDAS DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 - ESTADO POST-COVID-19

Como primer paso para proporcionar un marco para otras investigaciones, se ha elaborado una definición de secuelas postagudas de la infección por SARS-CoV-2 (PASC, por sus siglas en inglés) basada en los síntomas de un estudio prospectivo de cohortes. Un total de 9,764 participantes de la cohorte de adultos RECOVER (89% infectados por SARS-CoV-2, 71% mujeres, 16% hispanos/latinos, 15% negros no hispanos, mediana de edad 47 años [IQR, 35-60]) cumplieron los criterios de selección. Las odds ratio ajustadas fueron de 1,5 o superiores (participantes infectados frente a no infectados) para 37 síntomas. Los síntomas que contribuyeron a la puntuación PASC incluyeron malestar postejercicio, fatiga, niebla cerebral, mareos, síntomas gastrointestinales, palpitaciones, cambios en el deseo o la capacidad sexual, pérdida o cambios en el olfato o el gusto, sed, tos crónica, dolor torácico y movilidad anormal. Entre los 2,231 participantes infectados por primera vez el 1 de diciembre de 2021 o después e inscritos en los 30 días siguientes a la infección, 224 (10%) tuvieron PASC a los 6 meses⁽¹⁵⁾.

Más de 3 años después del inicio de la pandemia de COVID-19, los mecanismos que dilucidan la aparición de síntomas persistentes de la enfermedad (COVID prolongado) en el 10% a 30% de los individuos siguen siendo inciertos. Pueden estar relacionados con anomalías en el sistema inmunitario y la presencia persistente del virus en las mucosas del organismo. Este cuadro de secuelas postagudas del SARS-CoV-2 persiste durante meses. Se ha evaluado la respuesta inmunitaria en individuos convalecientes con PASC en comparación con participantes convalecientes asintomáticos y no infectados, seis meses después de su diagnóstico de COVID-19. El estudio indica que el PASC se define por una disfunción inmunológica persistente hasta seis meses después de la infección por el SARS-CoV-2, incluyendo la alteración de los parámetros inmunitarios de la mucosa, redistribución de las células T CD8+β7Integrina+ de la mucosa e IgA, lo que indica la posible persistencia vírica así como la afectación de las mucosas⁽¹⁶⁾.

Según datos del estudio CircCOVID del Reino Unido, la mala calidad del sueño y el sueño irregular podrían ser factores importantes de la disnea en pacientes hospitalizados anteriormente por COVID-19. El estudio realizado conjuntamente por investigadores de la Universidad de Leicester (Reino Unido), otros 20 institutos británicos y la Universidad de Helsinki (Finlandia) también mostró que las alteraciones del sueño tras la hospitalización por COVID se asociaban a disnea y a una menor función pulmonar. Un análisis más detallado reveló que los efectos de las alteraciones del sueño sobre la disnea estaban parcialmente mediados por la ansiedad y la debilidad muscular⁽¹⁷⁾.

Desde el estudio del Biobanco del Reino Unido que mostró atrofia cerebral, pérdida de materia gris y deterioro cognitivo en unas 400 personas que habían contraído COVID en comparación con controles emparejados, mediante resonancias magnéticas pre-COVID de referencia y ~3 años después, ha habido gran preocupación por el impacto de este virus en el cerebro. Dos nuevos estudios, el de Múnich (marcada acumulación de la proteína de la espiga del SARS-CoV-2 en las meninges del cráneo y el tejido cerebral, que no se encuentra en los controles) y el de Hamburgo (hallazgos de RM relacionados con dos importantes marcadores neuroinflamatorios de la sustancia blanca del cerebro: el agua libre extracelular y la difusividad media), muestran los mecanismos inflamatorios persistentes en el tejido cerebral, incluso en pacientes con COVID leve. Son estudios de personas con COVID, no específicamente de pacientes con COVID prolongado. Pero, numerosos estudios documentan los efectos cerebrales del COVID prolongado, desde la pérdida de células de soporte en el cerebro denominadas células gliales (microglías, astrocitos y oligodendrocitos) hasta la muerte prematura de las neuronas que conduce a signos de demencia precoz en demasiados pacientes con COVID prolongado, incluso jóvenes que tuvieron síntomas leves⁽¹⁸⁾.

Los datos de la encuesta electrónica COVID-2 sugieren que las personas con una enfermedad reumática tienen el doble de probabilidades que las que no la padecen de experimentar efectos a largo plazo tras contraer COVID-19. La prevalencia del estado posCOVID-19, término por el que aboga la OMS para describir el COVID de larga duración, fue del 10,8% entre las personas con



enfermedades reumáticas autoinmunes (AIRD's, por sus siglas en inglés) frente al 5,3% de las que no padecían alguna afección autoinmune (designadas como 'controles sanos'). El OR fue 2,1 y el valor $p=0,002^{(19)}$.

RESULTADOS MATERNO-PERINATALES

Durante la pandemia de COVID-19 se redujo la utilización de las unidades de atención de urgencias por motivos obstétricos y ginecológicos. Una revisión sistemática ha incluido todos los estudios que evaluaron a mujeres que acudieron al servicio de urgencias de obstetricia y ginecología durante la pandemia de COVID-19 por cualquier motivo. Durante el confinamiento se registró un aumento de la proporción de hospitalizaciones por motivos obstétricos y ginecológicos, especialmente por síntomas de parto y trastornos hipertensivos⁽²⁰⁾.

Desde el inicio de la pandemia de COVID-19 a mediados de marzo de 2020 hasta mediados de febrero de 2023, se notificaron casi 103 millones de casos y 1,1 millones de muertes en los Estados Unidos. Durante el periodo temprano de la pandemia, 45,425 (17,6 por 1000) gestantes tuvieron el diagnóstico de COVID-19 al momento del parto y 1,704 hospitales (63,3%) atendieron a gestantes con infección por COVID-19 en el parto. Las características asociadas con la infección por COVID-19 fueron la edad más temprana, un período de estudio más tardío, la raza negra y de hispanos, los ingresos familiares más bajos, la obesidad, comorbilidad médica, falta de vivienda, la región noreste, una edad gestacional más temprana y el ingreso en hospitales urbanos de mayor tamaño. Estas gestantes en el momento del parto tenían más probabilidades de desarrollar morbilidad materna grave en comparación con las que no la tenían (46,4 frente a 18,8 por 1,000; aOR: 2,60). Tuvieron mayor riesgo de traqueostomía, síndrome de dificultad respiratoria, ventilación, infarto agudo de miocardio, sepsis, *shock*, paro cardiaco y coagulopatía, con riesgo de mortalidad 14 veces superior en comparación con las que no la presentaban (64,0 frente a 4,3 por 100,000 partos), con mediana de tiempo hasta el fallecimiento de 16 días. La tasa de letalidad por COVID-19 disminuyó con el tiempo de 232,9 a 79,1 por 100,000 partos⁽²¹⁾.

Un informe actualiza uno anterior que mostraba las tasas de mortalidad materna para 2018-2020.

En 2021, 1,205 mujeres murieron por causas maternas en los Estados Unidos, en comparación con 861 en 2020 y 754 en 2019. La tasa de mortalidad materna para 2021 fue de 32,9 muertes por 100,000 nacidos vivos, en comparación con una tasa de 23,8 en 2020 y 20,1 en 2019. En 2021, las tasas para las mujeres negras fueron significativamente más altas que aquellas para las mujeres blancas e hispanas. La tasa de mujeres de 40 años o más era 6,8 veces superior a la de mujeres menores de 25 años⁽²²⁾.

En un amplio estudio de cohortes retrospectivo, la recepción de la serie de vacunación primaria con ARNm COVID-19 se asoció a una menor tasa de resultados adversos del embarazo, como muerte perinatal, parto prematuro, neonatos con peso muy bajo al nacer e ingreso en la UCIN⁽²³⁾.

Al determinar la asociación entre los síntomas de infección por COVID-19 y los resultados materno-perinatales adversos en 272 gestantes de un hospital de referencia, el 50,3% presentaban síntomas de infección. De ellas, el 35,7% de las gestantes y el 16,5% de los recién nacidos tuvieron un resultado adverso. Aumentó el riesgo de complicaciones maternas en conjunto, la rotura prematura de membranas y la preeclampsia, así como el riesgo de complicaciones perinatales y de sufrimiento fetal agudo⁽²⁴⁾.

En un estudio israelí del 1 de febrero de 2020 al 31 de enero de 2022, se analizaron 84 pacientes: 34 pacientes en un grupo sin parto, cuatro en el posparto, 32 en parto-crítico y 14 en parto-no-crítico. En las pacientes que se sometieron al parto durante su estancia en la UCI, el resultado materno se deterioró tras el parto entre las parturientas críticas en comparación con las no críticas, que mejoraron tras el parto⁽²⁵⁾.

Según un reciente estudio publicado en *Cureus*, la infección por COVID-19 puede estar asociada a mortalidad materna durante el embarazo, pero no a morbimortalidad infantil. Los riesgos en el embarazo fueron máximos durante la pandemia de COVID-19. Anteriormente, el embarazo era considerado un estado de inmunocompromiso, pero ahora se le considera un estado de modulación inmunitaria. De los 3,421 ingresos obstétricos y 2,132 partos registrados durante ambas oleadas, hubo 123 ingresos y 85 partos COVID-positivos durante la oleada 1, en com-



paración con 101 ingresos y 73 partos durante la oleada 2, con una incidencia de infección por COVID en el embarazo de 6,54. Las comorbilidades obstétricas fueron 46% en la oleada 1 y 78% en la oleada 2, especialmente la anemia con 16% y la hipertensión inducida por el embarazo con 19%. En el ciclo 2 se registraron 21 ingresos en UCI, el 90% de los cuales requirieron soporte ventilatorio, el 76% soporte inotrópico y el 71% anticoagulación. En este ciclo se registraron 20 muertes en la UCI, mientras que durante el ciclo 1 solo se registró una muerte. Infección por COVID-19 se observó en 1 neonato en la oleada 1 y en 4 neonatos en la oleada 2, lo que indicó un riesgo bajo de compromiso para el neonato⁽²⁶⁾.

Desde el brote inicial del COVID-19 ha surgido una nueva población de niños expuestos en el útero a la infección materna, cuyos resultados en materia de salud se desconocen en gran medida. Un estudio de cohortes longitudinal ha aprovechado un registro biológico perinatal prospectivo de 149 lactantes expuestos en el útero a COVID-19 y 127 controles no expuestos. Los lactantes con exposición in útero a COVID-19 mostraron un menor peso al nacer y un aumento de peso acelerado en el primer año de vida, lo que puede ser precursor de patologías cardiometabólicas posteriores⁽²⁷⁾.

En estudios anteriores sobre la respuesta inmunitaria materna y placentaria se han encontrado respuestas específicas del sexo al COVID-19. Sin embargo, los datos han sido limitados debido a la falta de información sobre la respuesta inmunitaria materna y placentaria. Para determinar los riesgos específicos por sexo de la exposición a COVID-19 in útero, unos investigadores realizaron un estudio con datos de 8 hospitales del este de Massachusetts. Una cohorte pandémica consistió en nacidos vivos del 1 de marzo de 2020 al 31 de mayo de 2021, mientras que la cohorte de comparación consistió en nacidos vivos del 1 de enero al 31 de diciembre de 2018. También se analizó una tercera cohorte formada por nacidos vivos del 1 de marzo al 31 de diciembre de 2019, para el análisis de sensibilidad. Este estudio de cohortes de 18,355 lactantes nacidos después de febrero de 2020 halló que los hijos varones, pero no las hijas, de madres con un resultado positivo en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa del SARS-CoV-2 durante el embarazo tenían más probabilidades de tener un diagnóstico de problema en el neurodesarrollo en los primeros

12 meses después del parto, incluso después de tener en cuenta el parto prematuro⁽²⁸⁾. En otro estudio, unos investigadores describen a dos bebés con convulsiones, cabeza pequeña y retraso del desarrollo nacidos de madres que habían contraído COVID-19 durante el embarazo⁽²⁹⁾.

Mientras tanto, durante la pandemia, muchas clínicas de fertilidad experimentaron un aumento del interés por los procedimientos de congelación de óvulos. Según un informe reciente de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, el número de ciclos de congelación de óvulos en Estados Unidos aumentó más de un 31% un año después del inicio de la pandemia de COVID-19, pasando de 16,786 ciclos en 2020 a 24,558 en 2021. Los ciclos de congelación de óvulos se dispararon un 31% en 2021. 89,208 bebés nacieron con tecnología de reproducción asistida según los últimos datos de la Sociedad de Tecnología de Reproducción Asistida (SART, por sus siglas en inglés) y las tasas de partos múltiples continúan disminuyendo⁽³⁰⁾. Es interesante conocer que, desde el nacimiento del primer niño probeta en 1978, han nacido más de 10 millones de niños por fertilización in vitro (FIV) en todo el mundo; se calcula que hasta 7,7% de los niños en Europa y 4,7% en los EE. UU. nacen por FIV. Las tasas de embarazo por FIV han mejorado enormemente desde la década de 2010 por mejor crioconservación y cultivo de los blastocitos. Y los riesgos perinatales para los niños han disminuido por la indicación de la transferencia de un solo embrión durante el procedimiento, lo que ha declinado la incidencia de partos múltiples⁽³¹⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lewis D, Kozlov M, Lenharo M. COVID-origins data from Wuhan market published: what scientists think. *Nature*. 2023 Apr;616(7956):225-6. doi: 10.1038/d41586-023-00998-y
2. DeLaire M. What we know about the new Omicron subvariant, Arcturus. *CTV News*. April 14, 2023.
3. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 24 May 2023. <https://covid19.who.int/>
4. Marín Jiménez A. Coronavirus en Perú. Así evoluciona la pandemia en el país. *La República Data*. 24 mayo 2023.
5. Flahault A, Calmy A, Costagliola D, Drapkina O, Eckerle I, Larson HJ, et al. No time for complacency on COVID-19 in Europe. *Lancet*. May 22, 2023. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01012-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01012-7)
6. Kuo L. China prepares for new wave of covid cases from XBB variant. *The Washington Post*. yahoo!news. May 24, 2023.
7. Hui A. Do you still need to isolate if you have COVID? *Yahoo!life*. May 18, 2023.



8. Wan EYF, Yan VKC, Mok AHY, Wang B, Xu W, Cheng FWT, et al. Effectiveness of Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir in Hospitalized Patients With COVID-19: A Target Trial Emulation Study. *Ann Intern Med.* 2023 Apr;176(4):505-14. doi: 10.7326/M22-3057
9. Al-Aly Z. Prevention of long COVID: progress and challenges. *Lancet Infect Dis.* 2023 May 5:S1473-3099(23)00287-6. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00287-6
10. Langford BJ, So M, Simeonova M, Leung V, Lo J, Kan T, et al. Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe.* 2023 Mar;4(3):e179-e191. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00355-X
11. Organización Mundial de la Salud. El SAGE actualiza la guía de vacunación contra la COVID-19. 28 de marzo de 2023. Comunicado de prensa.
12. Rahman IU, Austin A, Nelson N. Willingness to COVID-19 vaccination: Empirical evidence from EU. *Heliyon.* May 02, 2023;9(5):E15776. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15776>
13. Li D, Duan M, Xiang X, Gao P, Xu K, Gao GF. Neutralization of BQ.1, BQ.1.1, and XBB with RBD-Dimer Vaccines. *N Engl J Med.* 2023;388:112-5. DOI: 10.1056/NEJMc2216233
14. Itaya T, Isobe Y, Suzuki S, Koike K, Nishigaki M, Yamamoto Y. The Fragility of Statistically Significant Results in Randomized Clinical Trials for COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2022 Mar 1;5(3):e222973. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.2973
15. Thaweethai T, Jolley SE, Karlson EW, Levitan EB, Levy B, McCormsey GA, et al. Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA.* Published online May 25, 2023. doi:10.1001/jama.2023.8823
16. Santa Cruz A, Mendes-Frias A, Azarias-da-Silva M, André S, Oliveira AI, Pires O, Mendes M, et al. Post-acute sequelae of COVID-19 is characterized by diminished peripheral CD8+ β T integrin+ T cells and anti-SARS-CoV-2 IgA response. *Nat Commun.* 2023 Mar 30;14(1):1772. doi: 10.1038/s41467-023-37368-1
17. Jackson C, Stewart ID, Plekhanova T, Cunningham PS, Hazel AL, Al-Shehly B, et al. Effects of sleep disturbance on dyspnoea and impaired lung function following hospital admission due to COVID-19 in the UK: a prospective multicentre cohort study. *Lancet. Respiratory Med.* April 15, 2023. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00124-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00124-8)
18. Topol E. The Brain and Long Covid. *Ground Truths.* May 28, 2023.
19. Freeman S. Long-COVID Rate May Be Higher With Rheumatic Diseases. *Univadis from Medscape.* 23 May 2023.
20. Carbone L, Raffone A, Travaglino A, Saccone G, Di Girolamo R, Neola D, et al. The impact of COVID-19 pandemic on Obstetrics and Gynecology hospitalization rate and on reasons for seeking emergency care: a systematic review and meta-analysis. *J Maternal-Fetal Neonatal Med.* 2023;36(1):2187254. DOI: 10.1080/14767058.2023.2187254
21. Matsuo K, Green JM, Herrman SA, Mandelbaum RS, Ouzounian JG. Severe Maternal Morbidity and Mortality of Pregnant Patients With COVID-19 Infection During the Early Pandemic Period in the US. *JAMA Netw Open.* 2023 Apr 3;6(4):e237149. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.7149
22. Hoyert DL. Maternal mortality rates in the United States, 2021. *NCHS Health E-Stats.* 2023. DOI: <https://dx.doi.org/10.15620/cdc:124678>
23. Morgan JA, Biggio JR Jr, Martin JK, Mussarat N, Elmayan A, Chawla HK, et al. Pregnancy Outcomes in Patients After Completion of the mRNA Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination Series Compared With Unvaccinated Patients. *Obstet Gynecol.* 2023 Mar 1;141(3):555-62. doi: 10.1097/AOG.0000000000005072
24. Angulo-Fernandez K, Olivera-Rojas A, Mougnot B, Herrera Añazco P. Association between symptoms of COVID-19 infection and adverse maternal-perinatal outcomes in pregnant women at a referral hospital. *Rev peru med exp salud publica [internet].* 2023 Mar. 28 [cited 2023 May 23];40(1):34-41. <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/11205>
25. Fatnic E, Blanco NL, Cobiletchi R, Goldberger E, Tevet A, Galante O, et al; OB-COVICU study group. Outcome predictors and patient progress following delivery in pregnant and postpartum patients with severe COVID-19 pneumonitis in intensive care units in Israel (OB-COVICU): a nationwide cohort study. *Lancet Respir Med.* 2023 Feb 3:S2213-2600(22)00491-X. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00491-X. Epub ahead of print. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2023 Apr;11(4):e38. PMID: 36746165
26. Tapasvi I, Sethi A, Tapasvi C, Grover S, Rajora P. To compare the maternal and fetal outcomes of COVID-19-affected expectant mothers during the first and second COVID-19 waves: data from a tertiary care referral hospital in Punjab. *Cureus.* 2023;15(3):e36319. doi:10.7759/cureus.36319
27. Ockene MW, Russo SC, Lee H, Monthé-Drèze C, Stanley TL, Ma IL, et al. Accelerated Longitudinal Weight Gain Among Infants With In Utero COVID-19 Exposure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Mar 29;dgad130. doi: 10.1210/clinem/dgad130
28. Edlow AG, Castro VM, Shook LL, Haneuse S, Kaimal AJ, Perlis RH. Sex-specific neurodevelopmental outcomes among offspring of mothers with SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *JAMA Netw Open.* 2023;6(3):e234415. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.4415
29. Benny M, Bandistra ES, Saad AG, et al. Maternal SARS-CoV-2. placental changes and brain injury in 2 neonates. *Pediatrics.* 2023;151(5):e2022058271
30. American Society of Reproductive Medicine. Society for Assisted Reproductive Technology ASRM/SART. Egg freezing cycles jumped 31% in 2021. ASRM/SART Press Release. Mar 30, 2023.
31. Bergh C, Lundin K. No benefit to pregnancy or livebirth by time-lapse-based embryo selection in IVF. *Lancet.* April 20, 2023;401(10386):1401-3. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00219-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00219-2)