

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIOS DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MEDICO CIRUJANO

**Infección por Coronavirus SARS-CoV-2 en la Segunda mitad del embarazo
y riesgo de Distrés Respiratorio del Recién Nacido: Revisión Sistemática**

Área de Investigación:

Educación en Ciencias de la Salud

Autora:

Carrasco Díaz, Clara Elizabeth

Jurado Evaluador:

Presidente: Hashimoto Pacheco, Humberto

Secretario: Cisneros Infantas, Luz

Vocal: Nombra Lossio, José

Asesor:

Capristán Díaz, Edwin Arturo

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7373-1777>

Trujillo – Perú
2022

Fecha de sustentación: 2022/06/21

DEDICATORIA

A Dios, por darme vida, salud y haberme guiado a lo largo de este camino dándome la fortaleza para no decaer ante las adversidades.

A mi abuelito Rosas, quien fue mi compañero durante gran parte de este camino y hoy me guía con el mismo amor desde el cielo.

A mis padres, Jesús y Roxana, porque sin ellos no lo habría logrado, por su amor incondicional y esfuerzo diario para ayudarme a conseguir este sueño.

A mis hermanos, Patty y Erick, por ser mis mejores compañeros, mi ejemplo a seguir y siempre confiar en mí.

A mis sobrinos, Paolo y Mía, por llenarme los días de alegría y ser mi motivación.

A mis abuelitas, Marilú y Clara, por su amor incondicional.

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor, Dr. Edwin Capristán, por su constante apoyo en el desarrollo de esta investigación.

Al Dr. Franco Larco, por ayudarme en todo el proceso, por no dejarme decaer y ser mi ejemplo.

A mis docentes, familiares y amigos que formaron parte de este largo, pero hermoso camino.

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
I. INTRODUCCIÓN	6
II. MATERIALES Y METODOS	12
III. RESULTADOS	16
IV. DISCUSIÓN	22
V. CONCLUSIONES	25
VI. RECOMENDACIONES	25
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	26
ANEXOS	32

RESUMEN

Introducción: En la actualidad, la evidencia de transmisión intrauterina de SARS-CoV-2 de la madre al feto y la asociación con el distrés respiratorio del recién nacido es escasa.

Objetivos: Determinar si existe asociación entre la infección por SARS-CoV-2 en la segunda mitad del embarazo y el distrés respiratorio del recién nacido.

Métodos: Revisión sistemática de estudios primarios en las bases de datos MEDLINE/PUBMED, EBSCO, SCOPUS, SciELO, Science Direct, LILACS, y Google Académico. Para sintetizar los datos se utilizó el Forest plot del meta-análisis tomando la razón de riesgos como índice del tamaño del efecto, ponderado mediante el método de Mantel-Haenszel y asumiendo un modelo de efectos fijos mediante el programa RevMan (Review Manager 5.3).

Resultados: Se obtuvo 251 artículos que fueron analizados según el diagrama PRISMA 2020. Se revisaron 18 estudios de forma independiente y se seleccionaron 5 estudios relevantes para el análisis. La prevalencia de distrés respiratorio del recién nacido de madres infectadas por SARS-CoV-2 en la segunda mitad del embarazo fue de 2,6 % (72) en una población de 2759 gestantes. Los estudios incluidos no mostraron una heterogeneidad considerada ($I^2=26\%$). Se determinó un riesgo relativo de la infección por SARS-CoV-2 durante la gestación para distrés respiratorio del recién nacido de 1.97 (IC 95%: 1.41 – 2.76) aunque no se asoció de manera significativa ($p = 0.25$).

Conclusión: No existe asociación significativa entre la infección por SARS-CoV-2 en la segunda mitad del embarazo y el distrés respiratorio del recién nacido.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; Embarazo; Recién Nacido; Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido (Fuente: Decs BIDEME)

ABSTRACT

Introduction: Currently, the evidence of intrauterine transmission from mother to fetus and its association with respiratory distress in the newborn is scarce.

Objectives: To determine if there is an association between SARS-CoV-2 infection in the second half of pregnancy and the respiratory distress in the newborn.

Methods: Systematic review of primary studies in the MEDLINE/PUBMED, EBSCO, SCOPUS, SciELO, Science Direct, LILACS, and Google Scholar databases. To synthesize the data, the Forest plot of the meta-analysis was used, taking the risk ratio as an index of the effect size, weighted using the Mantel-Haenszel method and assuming a fixed effects model using the RevMan program (Review Manager 5.3).

Results: 251 articles were obtained that were analyzed according to the PRISMA 2020 diagram. 18 studies were reviewed independently and 5 relevant studies were selected for analysis. The prevalence of respiratory distress in the newborn of mothers infected with SARS-CoV-2 in the second half of pregnancy was 2.6% (72) in a population of 2,759 pregnant women. The included studies did not show considerable heterogeneity ($I^2=26\%$). A relative risk of SARS-CoV-2 infection during pregnancy for newborn respiratory distress of 1.97 (95% CI: 1.41 – 2.76) was determined, although it was not significantly associated ($p = 0.25$).

Conclusion: There is no significant association between SARS-CoV-2 infection in the second half of pregnancy and respiratory distress in the newborn.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Pregnancy; Newborn; Newborn Respiratory Distress Syndrome (Source: MeSH PUBMED)

I. INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 es el nuevo coronavirus causante de la enfermedad catalogada internacionalmente por consenso como COVID-19 (1,2). Debido a su origen reciente, nuestro conocimiento es muy limitado respecto a sus posibles implicaciones durante el embarazo. Por ello, el conocimiento sobre la transmisión vertical al recién nacido aún sigue siendo incierto, todo ello debido además a que se han descritos y reportado muy pocos casos, así como los resultados descritos en una serie de casos en neonatos menores de 28 días parecen contradictorios (2,3).

En la actualidad, la evidencia de la transmisión vertical de la madre al feto o de la transmisión durante el parto de la madre al recién nacido es muy escasa. Así mismo, existen limitaciones asociadas con la sensibilidad y especificidad de las pruebas de diagnóstico utilizadas y también se ha cuestionado la clasificación de los pacientes basada en los resultados de las pruebas (3,4).

Se ha planteado que la gestante puede infectarse en cualquier momento durante el embarazo y el impacto en el feto cuando la infección materna ocurre en la primera mitad del embarazo puede ser diferente que cuando ocurre en las dos semanas previas al parto. La infección durante el primer o segundo trimestre tiene el potencial de causar aborto espontáneo, parto prematuro, defectos de nacimiento o posiblemente otras características de la infección congénita (4,5). En la infección materna tardía de la gestación, es decir, en la segunda mitad del embarazo debemos considerar la posibilidad de que el recién nacido pueda tener una infección activa y, en consecuencia, un riesgo de resultados adversos y un riesgo para los trabajadores de la salud (5,6).

A nivel internacional, en Australia, se han reportado nueve series y dos informes de una serie de 65 casos de infección materna por SARS-CoV-2 y 67 recién nacidos. En dichos casos se encontró sufrimiento fetal en el 30% de gestantes y 37% de las mismas tuvieron complicaciones como parto prematuro. Las complicaciones más frecuentes reportadas en los neonatos fueron neumonía o dificultad respiratoria (18%), coagulación intravascular diseminada (3%), asfixia

(2%) y sólo 2 muertes neonatales. Así mismo, se ha reportado que cuatro recién nacidos (3 con neumonía) fueron positivos para SARS-CoV-2 a pesar de los estrictos procedimientos de control y prevención de infecciones durante el parto y la separación de la madre y los recién nacidos, lo que significa que no se puede excluir la transmisión vertical (7).

En Estados Unidos, se ha reportado en una serie de casos que describen a 18 gestantes con COVID-19 diagnosticados en el tercer trimestre y los resultados clínicos fueron similares a las pacientes no gestantes. Sin embargo, se reportó que en algunos casos los neonatos presentaron sufrimiento fetal y parto prematuro. Todos los embarazos, excepto 2, fueron cesáreas y no se observó evidencia de transmisión en el útero (8).

Los hallazgos clínicos en mujeres embarazadas con COVID-19 no son significativamente diferentes en comparación con otros pacientes, y las mujeres gestantes con COVID-19 no tienen un riesgo mayor de desarrollar complicaciones como neumonía crítica en comparación con las mujeres no gestantes (8,9). Aunque no está muy claro la transmisión vertical de madre a hijo, la infección materna puede causar problemas graves como trabajo de parto prematuro y sufrimiento fetal. No hay datos sobre las complicaciones de la infección por SARS-CoV-2 antes del tercer trimestre, pero se ha sugerido que la infección por COVID-19 es una indicación de parto si es necesario para mejorar la oxigenación materna (9,10).

El receptor humano ACE2, que transporta el virus al interior de las células huésped, se expresa ampliamente en la placenta. En particular, se ha identificado ACE2 en las vellosidades (sincitiotrofoblastos, citotrofoblastos, endotelio vascular de las vellosidades, músculo liso de las vellosidades primarias), en los trofoblastos extravellosos y en las células de la decidua. Su expresión aumenta junto con el trimestre de gestación, pudiendo transferir el virus por vía transplacentaria al feto mucho más durante la última etapa de la gestación (11,12). Esto justificaría la falta de informes que describan los resultados negativos de la infección materna en etapas iniciales de la gestación, aunque todavía no podemos excluir que existan.

Recientemente, un grupo multidisciplinario de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso un sistema de clasificación para definir mejor la transmisión vertical del SARS-CoV-2, ya que permite la comparación de datos de diferentes estudios y comprender las consecuencias clínicas para los recién nacidos (12,13). La infección intraútero se puede definir como confirmada sólo si se cumplen las siguientes premisas: "evidencia de infección materna" en cualquier momento durante el embarazo, "exposición fetal in útero" (cuando al menos una muestra neonatal es positiva para SARS-CoV-2 a las 24 horas de nacido y "Persistencia del SARS-CoV-2 o respuesta inmune en el recién nacido" (al menos una muestra neonatal positiva a las 24-48 h de edad) (13,14).

Actualmente, la prueba molecular de hisopado nasofaríngeo se considera la más confiable para el diagnóstico, incluso en el recién nacido (con muy alta sensibilidad y especificidad), si la técnica de muestreo y el proceso analítico son correctos. Un solo resultado positivo de RT-PCR en una muestra respiratoria de un recién nacido puede tener varios significados: indica la replicación viral activa, o la presencia de fragmentos virales adquiridos durante el paso a través del canal del parto o por contacto ambiental externo poco después del nacimiento, o contaminación de la superficie que no necesariamente da lugar a una infección neonatal sintomática o no (14,15). Los reportes describen en su mayoría que el diagnóstico sucede durante tercer trimestre de gestación, correspondiendo generalmente a casos asintomáticos o leves y con resultados perinatales como bajo peso al nacer, Apgar menor de 7 a los cinco minutos, prematuridad y óbito fetal (16,17).

Vivanti y cols. Presentaron un estudio de caso completo que demuestra la transmisión transplacentaria del SARS-CoV-2 con manifestación clínica en el recién nacido, consistente con los signos y síntomas neurológicos de COVID-19. La placenta, mostró signos de inflamación intervellosa aguda y crónica compatible con el estado inflamatorio materno sistémico severo desencadenado por la infección por SARS-CoV-2. Como la RT-PCR en el tejido placentario fue positiva para el SARS-CoV-2, y las muestras de sangre materna y neonatal también fueron positivas, la transmisión se produjo claramente a través de la placenta. La combinación de estos datos y los hallazgos clínicos confirman que la transmisión transplacentaria es posible en las últimas semanas de embarazo,

aunque no excluyen una posible transmisión y consecuencias fetales más temprano durante el embarazo (18).

Kirtsman y cols. Publicaron otro caso probable de infección congénita por SARS-CoV-2 en un recién nacido vivo. La infección congénita está respaldada por los siguientes hallazgos: el recién nacido no estuvo en contacto con secreciones vaginales; las membranas estaban intactas antes del nacimiento; y no hubo contacto piel a piel con la madre antes de la recolección del primer hisopado nasofaríngeo neonatal. Las características clínicas del caso descrito fueron compatibles con la evolución de un recién nacido prematuro tardío, excepto por niveles elevados de enzimas hepáticas. Finalmente, determinaron que este caso fue probable en contraposición a un caso confirmado debido a la falta de detección de las dianas del gen SARS-CoV-2 en el tejido del cordón umbilical, así como a la falta de disponibilidad de sangre del cordón umbilical para las pruebas de SARS-CoV-2 (19).

Gale y cols. Realizaron una cohorte prospectiva basada en una población del Reino Unido de neonatos con infección confirmada por SARS-CoV-2 en los primeros 28 días de vida que recibieron atención hospitalaria entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020. Determinaron la incidencia de infección confirmada por SARS-CoV-2, enfermedad grave y proporciones de neonatos con sospecha de infección adquirida vertical y nosocomial. Encontraron 66 casos con infección confirmada por SARS-CoV-2 (incidencia 5,6 por 10000 nacidos vivos), de los cuales 28 (42%) casos infección grave (incidencia 2,4), 16 (24%) casos nacieron prematuros, 17 (26%) casos con antecedente de infección materna confirmada. Se consideró que 2 (3%) tenían una posible infección adquirida verticalmente (muestra positiva para SARS-CoV-2 dentro de las 12 horas posteriores al nacimiento, donde la madre también fue positiva) y 8 (12%) casos tenían sospecha de infección nosocomial (20).

Raschetti y cols. Reportaron en el 2020 un metaanálisis de 176 casos publicados de infecciones neonatales por SARS-CoV-2 confirmados por prueba molecular positiva y/o la presencia de IgM específica. Según su reporte, determinaron que el 70% y el 30% de las infecciones se deben a la transmisión ambiental y vertical, respectivamente. Así mismo, determinaron que el 55% de

los recién nacidos infectados desarrollaron COVID-19 y los síntomas más frecuentes fueron fiebre (44%), manifestaciones gastrointestinales (36%), respiratorias (52%) y neurológicas (18%) (21).

Con la rápida propagación mundial del SARS-CoV-2 aún están pendientes resolver algunas interrogantes sobre la transmisión intrauterina de la madre al feto en mujeres embarazadas como: ¿Los síntomas de la COVID-19 en las mujeres embarazadas son diferentes de los de las mujeres no embarazadas? ¿Cuál es la prevalencia de la mortalidad materna y neonatal? ¿Causa complicaciones en el embarazo o parto prematuro? y ¿En qué momento la COVID-19 se transmite al bebé?

Dada la importancia del tema y la falta de evidencia clínica suficiente, el presente estudio plantea revisar y evaluar la evidencia publicada hasta la actualidad respecto a la asociación entre la infección por SARS-CoV-2 en la segunda mitad del embarazo y el distrés respiratorio del recién nacido.

1. Enunciado del problema

¿Existe asociación entre la infección por SARS-CoV-2 en la segunda mitad del embarazo y el distrés respiratorio del recién nacido?

2. Objetivos

2.1. Objetivo General

Determinar si existe asociación entre la infección por SARS-CoV-2 en la segunda mitad del embarazo y el distrés respiratorio del recién nacido.

2.2. Objetivos Específicos

- Calcular la prevalencia de la Infección por SARS-CoV-2 en la segunda mitad del embarazo.
- Calcular la prevalencia de infección por SARS-CoV-2 del recién nacido con antecedente materno de infección por SARS-CoV-2 en la segunda mitad del embarazo.

- Calcular la prevalencia del distrés respiratorio del recién nacido con antecedente materno de infección por SARS-CoV-2 en la segunda mitad del embarazo.
- Relacionar la prevalencia de infección por SARS-CoV-2 en la segunda mitad del embarazo con la prevalencia del distrés respiratorio del recién nacido.

3. Hipótesis

Hipótesis Nula (H_0):

No existe asociación entre la infección por SARS-CoV-2 en la segunda mitad del embarazo y el distrés respiratorio del recién nacido.

Hipótesis Alternativa (H_1):

Si existe asociación entre la infección por SARS-CoV-2 en la segunda mitad del embarazo y el distrés respiratorio del recién nacido.

II. MATERIAL Y METODOS

2.1 Tipo y diseño del estudio: Revisión Sistemática y Metaanálisis.

2.2 Población diana: Estudios primarios encontrados durante la búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos: MEDLINE/PUBMED, EBSCO, SCOPUS, SciELO, Science Direct, LILACS y Google Scholar que evalúan la relación entre la infección por coronavirus SARS-CoV-2 en la segunda mitad del embarazo y el distrés respiratorio del recién nacido.

2.3 Población de estudio: Estudios originales encontrados publicados entre el año 2020 y 2021 mediante la estrategia de búsqueda avanzada en las siguientes bases de datos: MEDLINE/PUBMED, EBSCO, SCOPUS, SciELO, Science Direct, LILACS y Google Scholar que evaluaron la relación entre la infección por coronavirus SARS-CoV-2 en la segunda mitad del embarazo y el distrés respiratorio del recién nacido y que cumplieron con los criterios de selección.

2.4 Criterios de selección:

2.4.1 Criterios de inclusión:

- Estudios originales en cualquier idioma.
- Estudios de cohortes y ensayos clínicos aleatorizados.
- Estudios que se fueron publicado entre el 2020 y el 2021.
- Estudios en los que se tomaron pruebas de RT-PCR y/o prueba rápida positiva para SARS-CoV-2 a las gestantes y a los neonatos.
- Estudios en los que el Distrés Respiratorio del Recién Nacido no tenía otra causa identificable.
- Estudios en los que se hizo seguimiento a los neonatos hasta los 28 días de nacido.
- Estudios disponibles a texto completo.

2.4.2 Criterios de exclusión:

- Estudios de reporte o serie de casos.
- Estudios no disponibles a texto completo.
- Estudios no realizados en humanos.

2.4.3 Intervención:

- Infección por SARS-CoV-2 en la segunda mitad del embarazo.

2.4.4 Desenlace:

- Distrés Respiratorio del Recién Nacido.

2.5 Definición operacional de variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPOS DE VARIABLE	ESCALA	INDICE
Variables Principales				
Infección por SARS-CoV-2 en la segunda mitad del embarazo.	Gestantes sintomáticas y asintomáticas de 22 semanas o más hospitalizadas y con RT-PCR y/o prueba rápida positiva para SARS-CoV-2.	Cualitativa	Nominal	Si () No ()
Distrés Respiratorio del Recién Nacido.	Clínicamente se manifiesta por taquipnea y retracciones leves que están presentes desde el nacimiento.	Cualitativa	Nominal	Si () No ()
Variables secundarias				
Edad materna	Número de años de la madre al momento del parto	Cuantitativa	Razón	Madre añosa: >35 años Madre joven :18 a 35 años Madre adolescente: <18 años
Edad gestacional al parto	Se mide en semanas, desde el primer día del último ciclo	Cuantitativa	Razón	Segunda mitad del embarazo \geq 22 semanas

	menstrual de la mujer hasta la fecha del parto			
--	--	--	--	--

2.6 Procedimientos y técnicas:

2.6.1 Métodos de búsqueda

Para llevar a cabo la búsqueda organizada de artículos relacionados al tema del presente estudio se empleó las siguientes bases de datos: MEDLINE/PUBMED, EBSCO, SCOPUS, SciELO, Science Direct, LILACS y Google Académico. El análisis fue realizado por el investigador principal, quien estuvo a cargo de revisar de forma independiente el título, resumen o ambos, de todos los artículos destacados. Todos los artículos relevantes para la investigación fueron seleccionados y buscados como texto completo. Ante la situación de discrepancia sobre la selección o utilización de algún artículo, se debatió y se llevó a un consenso teniendo en cuenta la opinión del segundo investigador (ASESOR). Los artículos encontrados fueron almacenados en el software de internet <https://www.mendeley.com> cual se utilizó para la citación de las referencias bibliográficas.

2.6.2 Selección de los estudios

Todos los artículos obtenidos que cumplieron con los criterios de selección, objetivos del estudio, población estudiada, diseño de investigación, tamaño de muestra, medición de desenlaces, entre otros con estructuras similares fueron descargados y unidos en un solo fichero. Posteriormente, se procedió a la extracción de datos mediante el diagrama de flujo PRISMA 2020. Esta acción fue realizada por el investigador principal teniendo en cuenta que la información recopilada sea relevante para el tema en estudio. En la situación de alguna discrepancia sobre la selección o utilización de algún artículo, se debatió y se buscó un consenso teniendo en cuenta la opinión del segundo investigador (ASESOR). Los metadatos de los artículos obtenidos durante la búsqueda avanzada en cada una de las bases de datos mencionadas, fueron analizados a través del software Rayyan QCRI (<http://rayyan.qcri.org>) para eliminar duplicidad de estudios encontrados.

2.6.3 Extracción y manejo de datos

Para el registro de los datos relevantes provenientes de los estudios seleccionados y examinados, se utilizaron tablas organizadas en el software Microsoft Excel 2013.

- a) **Evaluación del riesgo de sesgo:** el análisis del sesgo se realizó de manera independiente y un segundo colaborador (ASESOR) evaluó discrepancias en los análisis de algunos artículos. Para el análisis de los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) se utilizó la herramienta de la colaboración Cochrane para análisis del riesgo de sesgo, la cual incluye 6 criterios y califica desde “bajo riesgo”, “alto riesgo” o “riesgo poco claro” de sesgo. La herramienta que se utilizó para evaluar calidad metodológica de los estudios de observacionales fue la Escala de Newcastle – Ottawa (NOS).
- b) **Medidas del efecto:** El efecto de la intervención se determinó mediante el riesgo relativo considerando un intervalo de confianza al 95%. En el caso de que algún estudio presentó el efecto de su intervención como Hazard Ratios, se utilizó la conversión a odds ratios.
- c) **Evaluación de la heterogeneidad:** Se evaluó a través del estadístico I^2 cuyos valores entre 0-40% podrían no ser considerado importantes, 30-60% considerados como heterogeneidad moderada, 50-90% heterogeneidad considerada significativa y de 75-100% como heterogeneidad considerable.
- d) **Evaluación del reporte de sesgos:** Se realizó mediante el análisis del gráfico de funnel plot de sesgo de publicación científica.

2.6.4 Síntesis de datos

Para sintetizar los datos se utilizó el Forest plot del meta-análisis tomando la razón de riesgos como índice del tamaño del efecto, ponderado mediante el método de Mantel-Haenszel y asumiendo un modelo de efectos fijos mediante el programa RevMan (Review Manager 5.3).

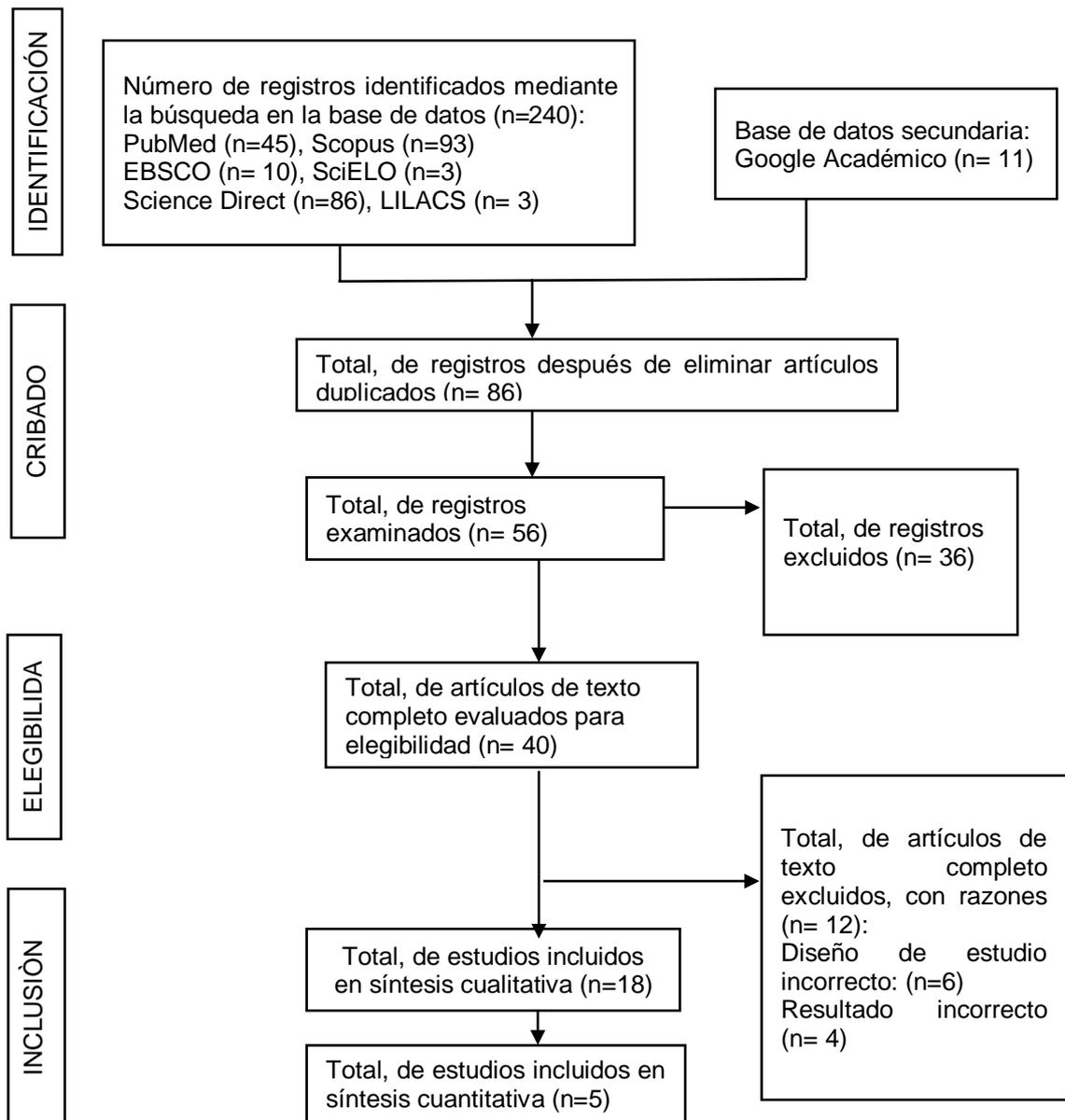
- 2.7 **Aspectos éticos:** El protocolo fue presentado al Comité de Ética e Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego para su aprobación. Así mismo se realizó respetando el principio de la transparencia, la veracidad y las recomendaciones para la investigación biomédica según el Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú.

III. RESULTADOS

3.1 Resultados de la búsqueda:

Se realizó la búsqueda avanzada en las bases de datos siguientes (MEDLINE/PUBMED, EBSCO, SCOPUS, SciELO, Science Direct, LILACS, Google Académico) obteniendo 251 artículos que fueron sometidos a un análisis minucioso siguiendo el diagrama PRISMA 2020 (Figura 1). Luego de la eliminación de estudios duplicados, se revisaron 18 estudios de forma independiente el título y resumen de cada estudio. Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 5 estudios relevantes para el análisis.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de la selección de estudios clínicos que relacionan la infección por SARS-CoV-2 en el embarazo y el riesgo de distrés respiratorio del recién nacido.



3.2 Características de los estudios incluidos:

En la revisión sistemática de los 5 estudios analizados que incluyeron 85735 gestantes, se identificaron como estudios prospectivos y fueron ejecutados en Estados Unidos, Francia y Reino Unido. Los estudios contaban con características en común, como ser realizados en gestantes confirmados para infección por SARS-CoV-2 mediante RT-PCR positiva. Sin embargo, tres estudios presentaron una diferencia en la edad gestacional de su población estudiada, y otros dos, en el número de recién nacidos tamizados para infección por SARS-CoV-2.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Autor	Tipo de Estudio	País	Número de Gestantes	Infección por SARS-CoV-2	Distrés Respiratorio del Recién Nacido
Antoun L, 2020	Cohorte	Reino Unido	79	29 % (23)	4,4 % (1)
Brandt J, 2021	Casos y controles	EE.UU.	183	33,3 % (61)	8,2 % (5)
Angelidou A, 2021	Cohorte	EE.UU.	250	31,6 % (79)	12.9 % (33)
Norman M, 2021	Cohorte	EE.UU.	84719	2,7 % (2286)	1,3 % (29)
Hcini N, 2021	Cohorte	Francia	507	27 % (137)	3,1 % (4)

En el estudio de Antoun et al., reportaron que de una población de 6779 gestantes atendidas entre febrero y abril del 2020, 79 casos con sospecha de infección por SARS-CoV-2. Al realizar la prueba RT-PCR resultaron 23 (29%) casos confirmados, de las cuales la mayoría 13 (57%) presentó síntomas leves. Así mismo, la edad materna promedio fue de 29 años (16-40) y la edad gestacional promedio fue de 33.1 semanas (29 a 36 semanas). Los resultados a nivel perinatal mostraron que 19 (95%) presentaron Apgar 8 a 9 al minuto y a los 5 minutos; y sólo 1 caso (4.4%) presentó distrés respiratorio que llegó a requerir oxigenoterapia y ninguno resultó con RT-PCR positiva (22).

Respecto al trabajo publicado por Brandt et al, en el que incluyeron 183 gestantes (61 casos con infección por SARS-Cov-2 y 122 controles) se determinó que las asociaciones de COVID-19 y los efectos adversos maternos y neonatales, mostraron OR no ajustados de 2,7 (IC del 95%, 1.0 a 10.0) y 1.4 (IC del 95%, 0.6 a 3.6), respectivamente. Después de ajustar para edad materna avanzada, obesidad, raza, y comorbilidades, los resultados mostraron un OR 3,4 (IC del 95%, 1.2 a 13.4) y 1.7 (95% CI, 0.8 a 4.8), respectivamente. Es decir, los efectos no eran significativos en resultados neonatales, pero si a nivel materno (23).

En el estudio de Angelidou et al., que incluyeron a 250 gestantes (255 neonatos) determinaron que 170 (68%) fueron asintomáticas y sólo 79 (31.6

%) presentaron síntomas a su ingreso y fueron confirmadas con RT-PCR positiva para infección por SARS-CoV-2. Tamizaron con RT-PCR a 225 recién nacidos (88,2%) y sólo 5 (2,2%) tuvieron resultados positivos, determinado una tasa de positividad del 2,2 % (IC 95 %:1,0-5,1). Así mismo, encontraron que 33 (12,9 %) neonatos presentaron distrés respiratorio al nacimiento y sólo 4 casos no presentaron una causa identificable. Los recién nacidos con resultados positivos en la prueba tenían más probabilidades de nacer de madres con COVID-19 sintomático (OR, 1,84; IC del 95 %, 0,51-6,58; P = 0,35), menos probabilidades de nacer por vía vaginal (OR, 0,39; IC del 95 %, 0,12-1,22; P = 0,11) pero ninguno de estos resultados fue estadísticamente significativo (24).

En el estudio de Norman et al. tipo cohorte prospectivo incluyó a 84719 gestantes, de las cuales el 2,7 % (2286) se confirmó infección por SARS-CoV-2 en el embarazo. Éste número de gestantes, tuvieron 2323 (2,6 %) recién nacidos, de los cuales 642 (28 %) tuvieron madres con resultado positivo en el momento del parto y 68 (2,9 %) dentro de la semana posterior al parto. Después de emparejar las características maternas, la positividad de la prueba SARS-CoV-2 materna se asoció significativamente con la probabilidad de presentar un mayor riesgo de cualquier trastorno respiratorio neonatal (2,8 % frente a 2,0 %; OR=1,42, IC 95 %, 1,07-1,90) y algunos otros trastornos neonatales, morbilidades, pero no mortalidad neonatal (0,30 % frente a 0,12 %; OR= 2,55, IC 95 %, 0,99-6,57) (25).

En el estudio de Hcini et al, incluyeron 507 gestantes de las cuales 137 (27 %) estaban infectadas por SARS-COV-2. Las pacientes infectadas por SARS-CoV-2 tenían más probabilidades de tener una hemorragia posparto, de recibir transfusión y hospitalización en UCI que las no infectadas. Las muertes fetales intrauterinas fueron más frecuentes en las madres infectadas en comparación con los controles (5,1 % frente a 1,1 %, RR 4,7 [IC 95 % 1,4-45,9]. Entre los 127 recién nacidos (108 de madres infectadas) ninguno dio positivo para SARS-CoV-2 pero luego de 24 horas de nacidos si se confirmó la infección por RT-PCR sólo en 4 (13,7 %) neonatos (26).

3.3 Características de los estudios excluidos:

Después de lectura completa de los artículos y el análisis sistemático de los resultados se excluyó 13 artículos, ya que según la pregunta clínica difieren en los resultados esperados.

Tabla 2. Características de los estudios excluidos

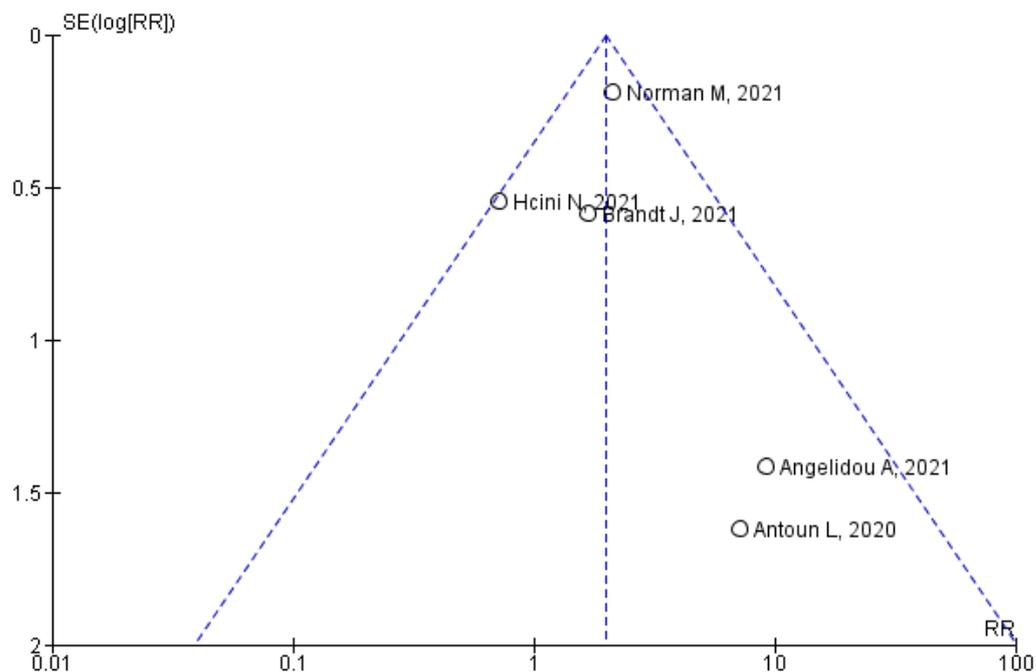
Autor	Tipo de estudio	País	Motivo de Exclusión
Solís-García, 2021	Longitudinal	España	El desenlace no concuerda con el tema de estudio.
Chen, 2021	Transversal	China	Diseño no relevante el artículo de revisión no puede incluirse en el estudio.
Liu, 2020	Longitudinal	China	Diseño no relevante el artículo de revisión no puede incluirse en el estudio.
Yang, 2020	Longitudinal	China	El desenlace no concuerda con el tema de estudio.
Verma, 2020	Transversal	EE.UU	Diseño no relevante el artículo de revisión no puede incluirse en el estudio.
Schoenmakers, 2020	Longitudinal	Países Bajos	El desenlace no concuerda con el tema de estudio.
Correia, 2020	Longitudinal	Portugal	Diseño no relevante el artículo de revisión no puede incluirse en el estudio.
Hu, 2021	Longitudinal	China	Diseño no relevante el artículo de revisión no puede incluirse en el estudio.
Mendoza, 2021	Transversal	México	Diseño no relevante el artículo de revisión no puede incluirse en el estudio.

Polcer, 2020	Transversal	Suecia	Diseño no relevante el artículo de revisión no puede incluirse en el estudio.
Munir, 2020	Longitudinal	Pakistán	Diseño no relevante el artículo de revisión no puede incluirse en el estudio.
Mustafa, 2020	Transversal	Asia	El desenlace no concuerda con el tema de estudio.
Mark, 2021	Transversal	Estados Unidos	Diseño no relevante el artículo de revisión no puede incluirse en el estudio.

3.4 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos:

La Figura 2 simboliza el riesgo de sesgo, por medio de los parámetros estimados se evidencia que no existe riesgo de sesgo de publicación para los estudios incluidos en el análisis.

Figura 2. Funnel plot simétrico: No existe sesgo de publicación.



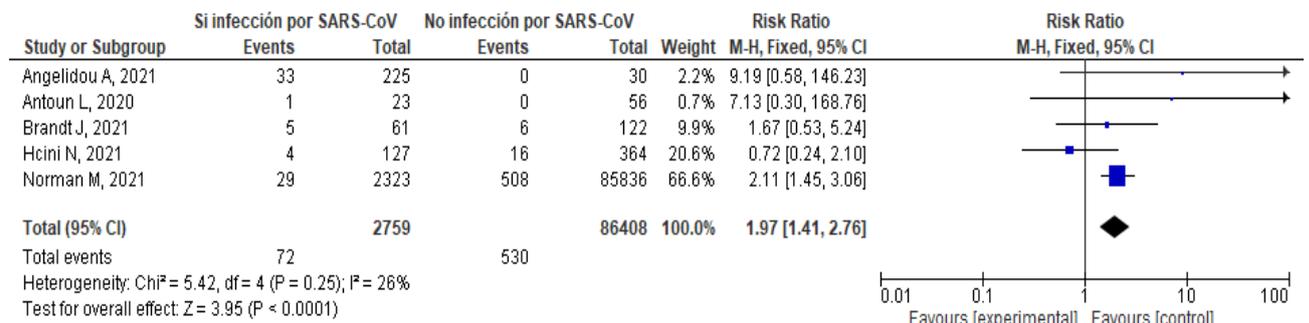
3.5 Comparación de infección por SARS-CoV-2 vs no infección por SARS-CoV-2 y el riesgo de distrés respiratorio del recién nacido:

La prevalencia de distrés respiratorio del recién nacido de madres infectadas por SARS-CoV-2 en la segunda mitad del embarazo fue de 2,6 % (72) en

una población de 2759 gestantes. Por otro lado, la prevalencia de distrés respiratorio del recién nacido de madres no infectadas por SARS-CoV-2 en la segunda mitad del embarazo fue de 0,6 % (530) en una población de 86408 gestantes (Figura 3).

En el análisis global de los estudios incluidos en la presente revisión no mostró una heterogeneidad considerada ($I^2=26\%$). Respecto a la asociación entre las variables de estudio se determinó un riesgo relativo de la infección por SARS-CoV-2 durante la gestación para distrés respiratorio del recién nacido de 1.97 (IC 95%: 1.41 – 2.76, $p = 0.25$). Sin embargo, este riesgo no fue significativo y además se encontró a favor de la no exposición, por lo cual se interpreta que no existe asociación significativa entre la infección por SARS-CoV-2 en la segunda mitad del embarazo y el riesgo de distrés respiratorio del recién nacido (Figura 3).

Figura 3. Comparación de Si infección por SARS-CoV-2 vs No infección por SARS-CoV-2 y riesgo de Distrés Respiratorio del Recién Nacido.



Fuente: Base de datos Ad hoc

IV. DISCUSIÓN

Los resultados de esta revisión demuestran que la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo suele tener una prevalencia variable entre 2% a 33% y tiene curso evolutivo similar que las no gestantes de la misma edad. Estos hallazgos son inferiores a los encontrados por Cabero-Pérez et al., quienes encontraron que el 77% (IC 95% 73,1-80,6), una revisión de 33 estudios que incluyó 496 gestantes que presentaron una prueba positiva para infección por SARS-CoV-2 (40). Sin embargo, dicha revisión fue realizada con estudios en su mayoría realizados en China y el periodo de estudio considerado fue hasta abril del 2020, el cual presentaba una alta prevalencia de infección a nivel mundial.

Respecto a la infección por SARS-CoV-2 en los recién nacidos de gestantes con antecedente de infección durante la segunda mitad del embarazo, el presente estudio determinó una muy baja prevalencia. Estos resultados son similares a los reportados por el estudio de Cabero-Pérez et al., quienes determinaron una prevalencia de 3,4 % (IC95%:1,8-5,8) en su revisión de 33 estudios que incluyó 381 partos. También, nuestros hallazgos son similares a los encontrados por Deniz et al., en una revisión de 50 estudios que incluyó 606 neonatos, de los cuales sólo el 2.8 % (17) dieron positivo para infección por SARS-CoV-2 (41). Así mismo, concuerdan con el trabajo realizado por Kotlyar et al., en una revisión de 38 estudios que incluyó a 936 neonatos nacidos de madres infectadas por SARS-CoV-2, de los cuales el 3.2% (IC 95%: 2.2 - 4.3) fueron considerados de infección por posible transmisión vertical (42). Sin embargo, las revisiones mencionadas tienen en común la variabilidad del tiempo en que fueron tomadas las pruebas confirmatorias de la infección, ya que, si el hisopado neonatal se hace muy precoz o tardíamente, la sensibilidad puede ser menor a la deseada. Por lo tanto, ante la duda del momento exacto de la hipotética infección neonatal intrauterina, lo óptimo sería tomar la muestra de forma seriada. Al respecto, algunas investigaciones han tratado de complementar los estudios con muestras en líquido amniótico, sangre de cordón, estudio de placenta o por leche materna, para corroborar la hipótesis acerca del momento de la transmisión, si ocurre antes del parto o posparto pero no se ha registrado transmisión vertical tras el

análisis microbiológico del neonato, líquido amniótico, sangre de cordón, placenta o leche materna (43, 44).

Las características clínicas de los neonatos nacidos de madres infectadas por SARS-CoV-2 es muy variable, pero la mayoría presenta sintomatología leve. Respecto al síndrome de distrés respiratorio en la presente revisión se encontró una prevalencia muy baja. Estos resultados presentan similitud a los encontrados en un estudio transversal realizado a nivel local en un hospital público, donde se incluyeron 613 neonatos de madres infectadas por SARS-CoV-2, de los cuales sólo el 0,2 % (1) presentó una valoración de Apgar ≤ 3 a los 5 minutos, con diagnóstico de asfixia perinatal (45). Sin embargo, no concuerdan con lo reportado por Crespo-Marques et al., en su estudio de cohorte que incluyeron a 75 gestantes infectadas por SARS-CoV-2 en su mayoría durante el tercer trimestre (66.7%) y el análisis de 50 neonatos de los cuales sólo el 2% (4) resultados positivos a las pruebas de tamizaje y ningún caso presentó puntaje Apgar < 7 a los 5 minutos (46). Respecto a esta sintomatología de los recién nacidos de madres con COVID-19 después del nacimiento, la mayoría de estudios reportan que nacen pretérmino, mediante cesárea y que los síntomas son leves (47). Las razones de la cesárea, generalmente, incluyen incertidumbre sobre el riesgo de transmisión intraparto de madre a hijo por parto vaginal, preeclampsia severa, sufrimiento fetal y cesárea previa. Por lo tanto, los recién nacidos con parto prematuro o mediante cesárea tienen un mayor riesgo de presentar síndrome de distrés respiratorio y es difícil determinar si los síntomas observados se deben al antecedente materno o a la infección por SARS-CoV-2 perinatal (48,49).

La principal limitación del presente estudio es que no se encontró ensayos clínicos aleatorizados que cumplan con los criterios de inclusión. Esto puede ser debido a que durante la búsqueda de artículos no se tuvo acceso a grandes bases de datos que requerían suscripción pagada. Por otro lado, los estudios encontrados durante el periodo de estudio fueron limitados y además la mayoría no consideraron la variable desenlace dentro de sus objetivos principales. Otra limitación es que sólo se ha podido evaluar la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo y la presencia de síndrome de distrés respiratorio del recién nacido, dejando abierta la posibilidad de transmisión horizontal durante el parto. Por lo

tanto, no está claro que nuestros resultados puedan extrapolarse a la población en general y se requiere mayores estudios en los que se evalúe la infección por SARS-CoV-2 y el riesgo de distrés respiratorio del recién nacido considerando otras variables perinatales y más bases de datos.

V. CONCLUSIONES

Existe alta prevalencia de la infección por SARS-CoV-2 en la segunda mitad del embarazo.

La prevalencia de infección por SARS-CoV-2 del recién nacido con antecedente materno de infección por SARS-CoV-2 en la segunda mitad del embarazo es muy baja.

La prevalencia del distrés respiratorio del recién nacido con antecedente materno de infección por SARS-CoV-2 en la segunda mitad del embarazo es baja.

No existe asociación significativa entre la infección por SARS-CoV-2 en la segunda mitad del embarazo y el riesgo de distrés respiratorio del recién nacido.

VI. RECOMENDACIONES

Se requiere mayores estudios tipo revisiones sistemáticas y metaanálisis en los que se evalúe la asociación entre la infección por SARS-CoV-2 en la segunda mitad del embarazo y el distrés respiratorio del recién nacido, considerando otras variables perinatales y otras bases de datos que no pudieron aplicarse en esta investigación.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Elósegui, J. H., García, A. C., Riskey, A. F., Quintana, M. B., Montes, J. E. ¿Existe transmisión materno-fetal del SARS-CoV-2 durante la gestación? *Revista Clínica Española*, 2021;221(2):93-96.
2. Torres, J. R. A., Batista, B. A., Cutiño, M. P., Prieto, M. R. Infección por el virus SARS-CoV-2 y sus consecuencias en embarazadas y recién nacidos. *Revista Cubana de Pediatría*, 2020; 92.
3. Rodríguez-Belvis, M. V., Benítez, E. M., Tirado, D. G., Álvarez, M. H., Jiménez, D. G. Infección por SARS-CoV-2 en neonatos menores de 28 días. Serie de casos multicéntrica. In *Anales De Pediatría (Barcelona, Spain: 2003)*. Elsevier.2020
4. Díaz, C. A., Maestro, M. L., Pumarega, M. T. M., Antón, B. F., Alonso, C. R. P. Primer caso de infección neonatal por SARS-CoV-2 en España. In *Anales De Pediatría (Barcelona, Spain: 2003;92(4):237)*. Elsevier.2020
5. Carvalho, W. B. D., Gibelli, M. A. C., Krebs, V. L. J., Calil, V. M. L. T., Nicolau, C. M., Johnston, C. Neonatal SARS-CoV-2 infection. *Clinics*, 2020:75.
6. Shah, P. S., Diambomba, Y., Acharya, G., Morris, S. K., Bitnun, A. Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates.2020
7. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Jun;39(6):469-477.
8. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 May;222(5):415-426. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32105680; PMCID: PMC7093856.
9. Maleki Dana P, Kolahdooz F, Sadoughi F, Moazzami B, Chaichian S, Asemi Z. COVID-19 and pregnancy: a review of current knowledge. *Infez Med*. 2020 Jun 1;28(suppl 1):46-51. PMID: 32532938.
10. Rajewska A, Mikołajek-Bedner W, Lebdowicz-Knul J, Sokołowska M, Kwiatkowski S, Torbé A. COVID-19 and pregnancy - where are we now? A review. *J Perinat Med*. 2020 Jun 25;48(5):428-434. doi: 10.1515/jpm-2020-0132. PMID: 32452195.

11. Panahi L, Amiri M, Pouy S. Risks of Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Pregnancy; a Narrative Review. *Arch Acad Emerg Med.* 2020 Mar 23;8(1): e34. PMID: 32232217; PMCID: PMC7092922.
12. Auriti C, De Rose DU, Mondì V, Stolfi I, Tziolla C, On Behalf of The Study Group Of Neonatal Infectious Diseases. Neonatal SARS-CoV-2 Infection: Practical Tips. *Pathogens.* 2021 May 17;10(5):611. doi: 10.3390/pathogens10050611. PMID: 34067588; PMCID: PMC8157198.
13. Kalinka J, Wielgos M, Leszczynska-Gorzela B, Piekarska A, Huras H, Sieroszewski P, Czajkowski K, Wysocki J, Lauterbach R, Helwich E, Mazela J. COVID-19 impact on perinatal care: risk factors, clinical manifestation and prophylaxis. Polish experts' opinion for December 2020. *Ginekol Pol.* 2021;92(1):57-63. doi: 10.5603/GP. a2021.0023. PMID: 33576491.
14. Rashidian T, Sharifi N, Fathnezhad-Kazemi A, Mirzamrajani F, Nourollahi S, Ghaysouri A. Death of a neonate with suspected coronavirus disease 2019 born to a mother with coronavirus disease 2019 in Iran: a case report. *J Med Case Rep.* 2020 Oct 6;14(1):186. doi: 10.1186/s13256-020-02519-1. PMID: 33023635; PMCID: PMC7537954.
15. Hercilla-Vaquez L., Vargas-Zafra, L. La salud pública y el cuidado materno fetal y neonatal en la pandemia por el virus SARS-CoV-2. *Revista Internacional de Salud Materno Fetal*, 2020;5(2), e1-3.
16. Muñoz Taya, R., Campos Del Castillo, K., Coronado Arroyo, J. C., Huerta Sáenz, I. H. SARS-CoV-2 en la segunda mitad del embarazo: resultados materno-perinatales. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 2020; 66(3).
17. Huerta I, Elías Estrada, J. C., Campos Del Castillo, K., Muñoz Taya, R., Coronado, J. C. Características materno perinatales de gestantes COVID-19 en un hospital nacional de Lima, Perú. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 2020;66(2).
18. Vivanti J., Vauloup-Fellous, C., Prevot, S., Zupan, V., Suffee, C., Do Cao, J., et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nature communications*. 2020; 11(1):1-7.
19. Kirtsman M., Diambomba, Y., Poutanen, S. M., Malinowski, A. K., Vlachodimitropoulou, E., Parks, W. T., et al. Probable congenital SARS-CoV-

- 2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *Cmaj*.2020; 192(24): E647-E650.
20. Gale C., Quigley, M. A., Placzek, A., Knight, M., Ladhani, S., Draper, E. S., et al. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. *The Lancet Child & Adolescent Health*.2021;5(2), 113-121.
21. Raschetti, R., Vivanti, A. J., Vauloup-Fellous, C., Loi, B., Benachi, A., De Luca, D. Synthesis and systematic review of reported neonatal SARS-CoV-2 infections. *Nature communications*.2020;11(1):1-10.
22. Antoun L, Taweel NE, Ahmed I, Patni S, Honest H. Maternal COVID-19 infection, clinical characteristics, pregnancy, and neonatal outcome: A prospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020. Sep;252:559-562. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.07.008. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32732059; PMCID: PMC7362841.
23. Brandt JS, Hill J, Reddy A, Schuster M, Patrick HS, Rosen T, Sauer MV, Boyle C, Ananth CV. Epidemiology of coronavirus disease 2019 in pregnancy: risk factors and associations with adverse maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Apr;224(4):389.e1-389.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.043. Epub 2020 Sep 25.
24. Angelidou A., Sullivan K., Melvin R., Shui E., Goldfarb T., Bartolome R., Belfort M. Association of maternal perinatal SARS-CoV-2 infection with neonatal outcomes during the COVID-19 pandemic in Massachusetts. *JAMA network open*.2021; 4(4):e217523-e217523.
25. Norman M, Navér L, Söderling J, Ahlberg M, Hervius Askling H, Aronsson B, Byström E, Jonsson J, Sengpiel V, Ludvigsson JF, Håkansson S, Stephansson O. Association of Maternal SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy With Neonatal Outcomes. *JAMA*. 2021 May 25;325(20):2076-2086. doi: 10.1001/jama.2021.5775.
26. Hcini N., Maamri, F., Picone, O., Carod, J. F., Lambert, V., Mathieu, M., et al. Maternal, fetal and neonatal outcomes of large series of SARS-CoV-2 positive pregnancies in peripartum period: A single-center prospective comparative study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*.2021;257:11-18.

27. Solís-García, G., Gutiérrez-Vélez, A., Chamorro, I. P., Zamora-Flores, E., Vigil-Vázquez, S., Rodríguez-Corrales, E., Sánchez-Luna, M. Epidemiología, manejo y riesgo de transmisión de SARS-CoV-2 en una cohorte de hijos de madres afectas de COVID-19. In *Anales de Pediatría* 2021;94,3:173-178
28. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, Li J, Zhao D, Xu D, Gong Q, Liao J, Yang H, Hou W, Zhang Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020 Mar 7;395(10226):809-815. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3. Epub 2020 Feb 12. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. PMID: 32151335; PMCID: PMC7159281.
29. Liu W, Wang J, Li W, Zhou Z, Liu S, Rong Z. Clinical characteristics of 19 neonates born to mothers with COVID-19. *Front Med*. 2020 Apr;14(2):193-198. doi: 10.1007/s11684-020-0772-y. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32285380; PMCID: PMC7152620.
30. Yang P, Wang X, Liu P, Wei C, He B, Zheng J, Zhao D. Clinical characteristics and risk assessment of newborns born to mothers with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020 Jun;127:104356. Doi 10.1016/j.jcv.2020.104356. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32302955; PMCID: PMC7194834.
31. Verma S, Bradshaw C, Auyeung NSF, Lumba R, Farkas JS, Sweeney NB, Wachtel EV, Bailey SM, Noor A, Kunjumon B, Cicalese E, Hate R, Lighter JL, Alessi S, Schweizer WE, Hanna N, Roman AS, Dreyer B, Mally PV. Outcomes of Maternal- Newborn Dyads After Maternal SARS-CoV-2. *Pediatrics*. 2020 Oct;146(4):e2020005637. doi: 10.1542/peds.2020-005637. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32737153.
32. Schoenmakers S, Snijder P, Verdijk RM, Kuiken T, Kamphuis SSM, Koopman LP, Krasemann TB, Rousian M, Broekhuizen M, Steegers EAP, Koopmans MPG, Fraaij PLA, Reiss IKM. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Placental Infection and Inflammation Leading to Fetal Distress and Neonatal Multi-Organ Failure in an Asymptomatic Woman. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021 May 28;10(5):556-561. doi: 10.1093/jpids/piaa153. PMID: 33367801; PMCID: PMC7798999.

33. Correia CR, Marçal M, Vieira F, Santos E, Novais C, Maria AT, Malveiro D, Prior AR, Aguiar M, Salazar A, Gouvêa Pinto C, Carvalho Rodrigues L, Pessanha MA, Borges V, Isidro J, Gomes JP, Duarte S, Vieira L, Costa I, Alves MJ, Calhau C, Guiomar R, Tuna ML. Congenital SARS-CoV-2 Infection in a Neonate With Severe Acute Respiratory Syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Dec;39(12):e439-e443. doi: 10.1097/INF.0000000000002941. PMID: 33060519.
34. Hu X, Gao J, Wei Y, Chen H, Sun X, Chen J, Luo X, Chen L. Managing Preterm Infants Born to COVID-19 Mothers: Evidence from a Retrospective Cohort Study in Wuhan, China. *Neonatology*. 2020;117(5):592-598. doi: 10.1159/000509141. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32799197; PMCID: PMC7845432.
35. Mendoza-Hernández M, Huerta-Niño de Rivera I, Yoldi-Negrete M, Saviñon-Tejeda P, Franco-Cendejas R, López-Jácome LE, Navarro-Castellanos I. Probable Case of Vertical Transmission of SARS-CoV-2 in a Newborn in Mexico. *Neonatology*. 2021 May 6:1-4. doi: 10.1159/000514710. Epub ahead of print. PMID: 33957638. *neonate*. *Indian J Med Sci*. 2010 Dec;64(12):549-52. PMID: 21258158.
36. Polcer, R. E. A., Jones, E., Pettersson, K. A case series on critically ill pregnant or newly delivered patients with covid-19, treated at Karolinska University hospital, stockholm. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*, 2021.
37. Munir, S. I., Ahsan, A., Iqbal, S., Aslam, S., Tahira, T., Alqai, S. Fetomaternal Outcome in Women with COVID-19 in a COVID Designated Hospital in Lahore, Pakistan. *Biomedica*, 2020;36.
38. Mustafa, F. N., Yasmin, N., Islam, M., Mehzabin, S., Siddique, S., Alam, S. Pregnancy outcome in covid-19 positive women in a covid dedicated hospital. *Journal of Dhaka Medical College*. 2020: 29(2):153-157.
39. Mark EG, McAleese S, Golden WC, Gilmore MM, Sick-Samuels A, Curless MS, Noguee LM, Milstone AM, Johnson J. Coronavirus Disease 2019 in Pregnancy and Outcomes Among Pregnant Women and Neonates: A Literature Review. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 May 1;40(5):473-478.
40. Cabero-Pérez, M. J., Gómez-Acebo, I., Dierssen-Sotos, T., Llorca, J. Infección por SARS-CoV-2 en el embarazo y posibilidad de transmisión al

- neonato: una revisión sistemática. *Medicina de Familia. SEMERGEN*.2020; 46, 40-47.
41. Deniz, M., Tezer, H. Vertical transmission of SARS CoV-2: a systematic review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*.2020:1-8.
42. Kotlyar, A. M., Grechukhina, O., Chen, A., Popkhadze, S., Grimshaw, A., Tal, O., Tal, R. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*,2021; 224(1), 35-53.
43. Arroyo-Sánchez Abel Salvador, Marruffo Chirinos María Fernanda, Mendiburu Egúsqüiza Tania, Paredes Rodríguez Brenda. Gestantes con enfermedad por coronavirus 2019 y transmisión vertical intrauterina: una revisión sistemática. *Rev. peru. ginecol. obstet.* [Internet]. 2020 Jul [citado 2022 Abr 13]; 66(3): 00011. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322020000300011&lng=es. <http://dx.doi.org/10.31403/rpgo.v66i2277>.
44. Rodríguez-Blanco, N., Vegara-Lopez, I., Aleo-Giner, L., Tuells, J. Revisión exploratoria sobre series de casos de coronavirus (SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2) y sus resultados obstétricos y neonatales. *Revista Española de Quimioterapia*,2020; 33(5), 313.
45. Huatuco-Hernández Jorge A., Paredes-Villanueva Fredy J., Quispe-Cuestas Mick I., Fiestas-Pflücker Germán A., Nuñez-Rodas Maritza, Salazar-Cuba Xanadú et al . Características maternas y resultados perinatales en mujeres peruanas infectadas con COVID-19: un estudio observacional y transversal. *Rev. Cuerpo Med. HNAAA* [Internet]. 2021 Jul [citado 2022 Abr 13]; 14(3): 344-351. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2227-47312021000400015&lng=es. Epub 26-Nov-2021. <http://dx.doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.143.1276>.
46. Crespo-Marques M., Branco, R., Carvalho, M. M. D., Matos, T., Nazaré, A. Characteristics and Outcomes of Pregnant women infected with SARS-CoV-2. *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa*,2021; 15(3), 251-258.
47. GESTACOVİD, G. COVID 19 y embarazo en Chile: Informe preliminar del estudio multicéntrico GESTACOVİD. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*,2020; 85(suppl 1), S75-S89.

48. Chi, H., Chiu, NC, Tai, YL, Chang, HY, Lin, CH, Sung, YH, ... y Lin, CY. Características clínicas de los recién nacidos de madres con enfermedad por coronavirus-2019: una revisión sistemática de 105 recién nacidos. Revista de Microbiología, Inmunología e Infecciones.2021; 54 (1), 69-76.
49. Von Dadelszen, P., Magee, L. A. Infección por SARS-CoV-2 en el embarazo: una revisión sistemática y metaanálisis de las características clínicas y los resultados del embarazo.2020(preprint)

ANEXO N° 1: ESTRATEGIA DE BUSQUEDA SISTEMÁTICA

PREGUNTA PICO	P (POBLACIÓN)	RECIEN NACIDO
	I (INTERVENCIÓN)	INFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN EL EMBARAZO
	C (COMPARACIÓN)	NO INFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN EL EMBARAZO
	O (OUTCOME)	DISTRÉS RESPIRATORIO DEL RECIÉN NACIDO
TÉRMINOS DECS	COVID-19	COVID-19
	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2
	Infecciones por Coronavirus	Coronavirus Infections
	Embarazo	Pregnancy
	Recién Nacido	Infant, Newborn
	Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido	Respiratory Distress Syndrome, Newborn
TÉRMINOS MESH PUBMED	Infant	Newborn
	SARS-CoV-2 Virus	COVID-19
	Pregnancy	Pregnancy Trimesters
	respiratory distress syndrome, infant	Respiratory Distress Syndrome, Newborn

ANEXO 02: RESULTADOS DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Base de datos	Términos de búsqueda	Resultados
BÚSQUEDA PUBMED	(((SARS-CoV-2 Virus) OR (COVID-19)) AND ((Pregnancy) OR (Pregnancy Trimesters)) AND ((respiratory distress syndrome, infant)) OR (Respiratory Distress Syndrome, Newborn)))	45
BÚSQUEDA EBSCO	1. sars-cov-2 or covid-19 2. pregnancy or pregnant or prenatal or antenatal or perinatal 3. respiratory distress syndrome in newborns 4. S1 AND S2 AND S3	10
BÚSQUEDA SCOPUS	1. TITLE-ABS-KEY (“Pregnancy”) 2. TITLE-ABS-KEY (“SARS-CoV-2” OR “COVID-19”) 3. TITLE-ABS-KEY (“respiratory distress syndrome in newborns”) 4. #1 AND #2 AND #3	93
BÚSQUEDA LILACS	"COVID-19" [Palabras] and "síndrome de dificultad respiratoria" [Palabras] and "recién nacido" [Palabras]	3
BÚSQUEDA Science Direct	(SARS-CoV-2 OR COVID-19) AND (Pregnancy) AND (respiratory distress syndrome) AND (Newborn)	86
BÚSQUEDA SciELO	(SARS-CoV-2*) OR (COVID-19*) AND (Pregnancy*) AND (respiratory distress syndrome*) AND (Newborn*)	3
BÚSQUEDA Google Académico	"COVID-19" + "embarazo" + "recién nacido" + "síndrome de dificultad respiratoria"	11