

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: 5 marzo 2022

Aceptado: 11 marzo 2022

Publicación en línea: 29 marzo 2022

Correspondencia:

José Pacheco-Romero

✉ jpachecoperu@yahoo.com

Citar como: Pacheco-Romero J. El enigma del coronavirus – Países mejor preparados para enfrentar la pandemia - La variante ómicron y mutaciones – ¿Nuevas vacunas? - La gestante, la placenta, el feto y neonato. Rev Peru Ginecol Obstet. 2022;68(1). DOI: 10.31403/rpgo.v68i2388

El enigma del coronavirus – Países mejor preparados para enfrentar la pandemia - La variante ómicron y mutaciones – ¿Nuevas vacunas? - La gestante, la placenta, el feto y neonato

The coronavirus conundrum - Countries better prepared to face the pandemic - The Omicron variant and mutations - New vaccines? - The pregnant woman, the placenta, the fetus and the neonate

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

DOI: 10.31403/rpgo.v68i2388

RESUMEN

Varios países occidentales han iniciado la vuelta a la vida prepandemia al disminuir el número de infectados severos y muertes a pesar de la gran infectividad de la variante ómicron B2. Esto ocurre en medio de reclamos de la población cansada de las restricciones por el COVID-19, los problemas económicos y laborales consecuentes y con un sector antivacuna con importante presencia. El SARS-CoV-2 no desaparecerá, se presentarán nuevas variantes y se deberá estar alerta a sus amenazas y diseñar nuevas vacunas. Sin embargo, el ser humano está aprendiendo las medidas para no infectarse, la importancia de la autoprotección y de la familia, y la vigilancia del virus. Se ha logrado vacunas aún imperfectas que requieren refuerzos en intervalos relativamente cortos. Pero, muchos países no están aún preparados para enfrentar la pandemia -ahora endemia-, por demasiada confianza a una eventual desaparición del virus, la falta de recursos humanos y económicos para una mejor atención en salud, corrupción. La mujer es más sensible a la infección viral y se está haciendo vacunar para evitar la infección grave y muerte. La evidencia encuentra que la gestante con COVID-19 sufre más abortos, partos pretérmino y muerte intrauterina y perinatal. La placenta es la unidad más comprometida en su defensa al feto. La placentitis resultante causa insuficiencia placentaria y lesión hipóxico-isquémica fetal. Los recién nacidos tienen protección dada por el pasaje de anticuerpos maternos, con mayor duración los originados por las vacunas. Aún queda mucho por conocer sobre el futuro de la infección por SARS-CoV-2. Pero ya es realidad un problema complejo e impactante producto de la infección - la prolongación de los daños multiorgánicos ocurridos, aún con enfermedad leve, principalmente en los sistemas cardiovascular, pulmonar y cerebral, así como la alteración de la salud mental y el acortamiento de la vida.

Palabras clave. Coronavirus SARS-Cov-2, COVID-19, Pandemia, Endemia, COVID prolongado, Gestante, Perú.

ABSTRACT

Several western countries have initiated the return to pre-pandemic life with the reduction in the number of severe infections and deaths despite of the high infectivity of the Omicron B2 variant. This is occurring amid complaints from the population tired of the restrictions due to COVID-19, the consequent economic and labor problems and with an antivaccine sector with an important presence. SARS-CoV-2 will not disappear, new variants will emerge, and it will be necessary to be alert to its threats and design new vaccines. However, human beings are learning the measures to prevent infection, the importance of self-protection and of the family, and the surveillance of the virus. Imperfect vaccines have been developed that require boosters at relatively short intervals. However, many countries are not yet prepared to face the pandemic - now endemic - due to overconfidence in the eventual disappearance of the virus, lack of human and economic resources for better health care, and corruption. Women are more sensitive to viral infection and is getting vaccinated to avoid serious infection and death. Evidence finds that pregnant women with COVID-19 suffer more miscarriages, preterm deliveries, and intrauterine and perinatal death. The placenta is the unit most compromised in its defense of the fetus. The resulting placentitis causes placental insufficiency and fetal hypoxic-ischemic injury. Newborns are protected by the passage of maternal antibodies, with a longer duration of those originated by vaccines. Much remains



to be known about the future of SARS-CoV-2 infection. But a complex and shocking problem resulting from the infection is already a reality – the prolongation of multi-organ damage, even with mild disease, mainly in the cardiovascular, pulmonary, and cerebral systems, as well as the alteration of mental health and shortening of life.

Key words: Coronavirus SARS-Cov-2, COVID-19, Pandemic, Endemic, Long-COVID, Gestation, Peru.

En las últimas semanas, el número de nuevos casos y muertes por coronavirus ha continuado disminuyendo en todo el mundo, y solo el Pacífico occidental ha registrado un aumento. Esto puede deberse a la mayor cantidad de personas que tienen anticuerpos provistos por las vacunas y por la propia infección viral. De acuerdo con estimados de los análisis de sangre que revelan los anticuerpos de la infección por coronavirus, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE. UU. consideran que más de 140 millones de estadounidenses (aproximadamente el 43% del país) han tenido coronavirus. Los análisis de sangre solo cuantifican los anticuerpos de la infección natural, incluida la asintomática. Los anticuerpos contra el virus son más bajos en los grupos de edad más avanzada: los niños tienen una seroprevalencia de aproximadamente el 58%, frente al 23% de los mayores de 65 años⁽¹⁾.

En el Reino Unido, el primer ministro Boris Johnson ha elogiado al pueblo británico por haber superado dos de los ‘años más oscuros’ desde la Segunda Guerra Mundial al bajar el telón de la era de las leyes de confinamiento COVID. Pero también eliminó todas las normas restantes y dijo que era demasiado pronto para declarar la victoria sobre COVID, ya que se avecinan más variantes⁽²⁾. Aunque este proceso se está produciendo con mucha expectativa en los países nórdicos, hay que tener en cuenta que no estamos entrando en la misma ‘normalidad’ que dejamos cuando empezó el nuevo coronavirus COVID-19. Muchos han perdido hasta familias enteras y sufren un dolor crónico por la pérdida de sus seres queridos, y otros han desarrollado un trastorno de estrés postraumático debido a las experiencias con la enfermedad. Muchas personas están cansadas del virus y protestan contra las restricciones que aún existen, lo que impulsa la decisión de los gobiernos de levantar las restricciones y volver a lo ‘normal’. Además, muchas personas han desarrollado resiliencia.

¿QUÉ PAÍSES ESTÁN MEJOR PREPARADOS PARA ENFRENTAR LA PANDEMIA?

Las tasas nacionales de infección y mortalidad por COVID-19 han variado drásticamente desde el inicio de la pandemia. Los factores que explicaron la mayor variación en las tasas de infección y mortalidad (TIM) por COVID-19 en 177 países durante el mismo periodo fueron el perfil de edad en el país (46,7% de la variación), el producto bruto interno-PBI per cápita (3,1% de la variación) y el IMC medio nacional (1,1% de la variación). El 44,4% (29,2 a 61,7) de la variación transnacional de la TIM no pudo explicarse. Las medidas de confianza en el gobierno y la confianza interpersonal, así como una menor corrupción gubernamental, tuvieron asociaciones mayores y estadísticamente significativas con las tasas de infección estandarizadas más bajas y con una mayor cobertura de la vacuna COVID-19. Si todos los países tuvieran un índice de masa corporal (IMC) nacional igual o inferior al del percentil 25, la TIM estandarizada se reduciría en un 11,1%. El aumento de la promoción de la salud para los principales riesgos modificables se asocia con una reducción de las muertes⁽³⁾.

En los últimos dos años se ha producido una fuerte protección contra este coronavirus gracias a las pruebas, la distribución de las vacunas, los nuevos tratamientos y la mejor comprensión científica de lo que puede hacer este virus. Un activo programa de vigilancia epidemiológica en zonas geográficas precisas consiste en la educación sobre el virus, un intenso plan de vigilancia genómica del virus en la comunidad -incluyendo estudio permanente de los alcantarillados-, fortalecimiento del programa de vacunación, uso juicioso de mascarillas y de pruebas de diagnóstico, preparación del sistema de salud para reaccionar ante las eventualidades, el uso rápido de medicamentos disponibles contra la infección, monitorear el número de casos, hospitalizaciones, admisiones a UCI y fallecimientos.

Pero, el retorno a la ‘normalidad’ prepandemia está trayendo como consecuencia la desprotección de las personas vulnerables, como aquellos con comorbilidad, los inmunodeprimidos, las personas con cáncer, entre otros. Para al menos 7 millones de personas inmunodeprimidas en Estados Unidos -una cifra que ya supera la población de 36 estados-, el fin de las protecciones



de salud pública significa que sus vidas se reducen aún más. Esta cifra no incluye a los millones de personas que padecen enfermedades que también dificultan la inmunidad, como el sida y al menos 450 trastornos genéticos. Cerca del 3% de los adultos estadounidenses toman medicamentos inmunosupresores, ya sea para tratar cánceres o trastornos autoinmunes o para evitar el rechazo de órganos o células madre trasplantados. En caso de que se infecten, su riesgo de hospitalización es mayor y su riesgo de muerte es uno de cada 10. Las políticas de trabajo flexible, la disponibilidad de pruebas y tratamientos y los permisos pagados cambiarán. Y quizás lo peor de todo es que las personas inmunodeprimidas empiezan a ser descartadas de plano por sus amigos, familiares y colegas⁽⁴⁾.

En un estudio basado en la población en el que participaron 358,487 pacientes adultos con cáncer en 2020, en Ontario (Canadá), al comienzo de la pandemia se produjo un descenso inmediato del 34,3% en el volumen medio estimado de detección de cáncer para el melanoma y los cánceres de cuello de útero, endocrinos y de próstata. Las tasas de incidencia aún no han retornado a los niveles prepandémicos⁽⁵⁾. Lo mismo está ocurriendo con las medidas de prevención en salud sexual y reproductiva y el acceso a anticonceptivos.

TIPOS DE PRUEBAS DEL SARS-CoV-2

Los tres tipos de pruebas COVID-19 siguen teniendo un papel crucial en la transición de la respuesta a la pandemia al control de la misma. Las pruebas moleculares, como la PCR, son muy sensibles y específicas para detectar el ARN viral, para confirmar el diagnóstico en individuos sintomáticos y para activar las medidas de salud pública. Las pruebas de detección rápida de antígenos detectan proteínas víricas y, aunque son menos sensibles que las pruebas moleculares, son más fáciles y rápidas de realizar, tienen un costo menor y detectan la infección en las personas con riesgo de transmitir el virus a otras. Por ello, las pruebas de detección rápida de antígenos pueden utilizarse para el cribado de personas con mayor riesgo de infección, para proteger a las personas clínicamente vulnerables, para garantizar la seguridad de los viajes y la reanudación de las actividades escolares y sociales, y para permitir la recuperación económica. Con el despliegue de la vacuna, las pruebas de an-

ticuerpos (que detectan la respuesta del huésped a la infección o a la vacunación) pueden ser herramientas de vigilancia útiles para informar sobre las políticas públicas, pero no deben utilizarse para proporcionar pruebas de inmunidad, ya que los correlatos de la protección siguen sin estar claros⁽⁶⁾.

VARIANTE ÓMICRON Y PROPIEDADES

La variante ómicron es una variante del SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19. Presente durante los últimos meses, la alteración de la vía de entrada de ómicron conduce a una replicación más rápida en el epitelio nasal, pero menor en los segmentos inferiores (pulmón). Las anteriores variantes del SARS-CoV-2 aisladas, como la delta, solo entran en las células de forma eficiente al unirse a ACE2, activando la fusión a través de la proteasa TMPRSS2 de la superficie celular. Esto les permite entrar en la superficie celular y evitar el endosoma, donde se enriquecen los potentes factores de restricción. Ómicron, por el contrario, es capaz de entrar en las células tanto de forma dependiente como independiente de TMPRSS2, habiendo evolucionado la capacidad de evitar la restricción endosómica. Las tasas de hospitalización parecen menores (entre 50% y 80% menos) y la inmunidad celular (linfocitos T CD4+ y CD8+) se conservaría tras la vacunación, permitiéndole hacer frente a la enfermedad grave⁽⁷⁾.

Y una nueva cepa de COVID apodada 'hermana del ómicron' se propaga un 33% más rápido, pero no es más grave. El sublinaje se conoce como BA.2. Los estudios iniciales realizados en Dinamarca, donde la subvariante se ha propagado rápidamente y constituye la mitad de todos los casos de ómicron, no muestran diferencias en el riesgo de hospitalización. A la BA.2 le falta una mutación clave que permite a los laboratorios descubrir y luego marcar los casos, lo que podría dificultar su seguimiento⁽⁸⁾. También posee propiedades inmunoelusivas que reducen aún más el efecto protector de la vacunación contra la infección. Pero tanto las personas vacunadas con el refuerzo como los totalmente vacunados tienen menos probabilidades de infectarse y transmitir cualquiera de las subvariantes⁽⁹⁾. Pocas personas han contraído la BA.2 después de la infección con la BA.1, lo que indica que la vacunación ofrece cierta protección.



La aparición de nuevas variantes con distintos grados de evasión inmunitaria es solo cuestión de tiempo. Los científicos están tratando de averiguar cuándo aparecerá la próxima variante de preocupación, si causará una enfermedad grave y cómo se enfrentará a nuestro arsenal de vacunas^(10,11).

FACTORES GENÉTICOS DE RIESGO DE COVID GRAVE

Una serie de variantes genéticas están relacionadas con un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 grave que requiere cuidados críticos u hospitalización. Un estudio utilizó la secuenciación del genoma completo en 7,491 casos de enfermedad crítica comparados con 48,400 controles para descubrir y replicar 23 variantes independientes que predisponen significativamente al COVID-19 crítico. Identificaron 16 nuevas asociaciones independientes, incluyendo variantes dentro de los genes implicados en la señalización del interferón (*IL10RB*, *PLSCR1*), la diferenciación de los leucocitos (*BCL11A*) y el estado de secreción del antígeno del tipo de sangre (*FUT2*). Había pruebas que implicaban a múltiples genes en la enfermedad crítica, incluida la expresión reducida de una flipasa de membrana (*ATP11A*) y el aumento de la expresión de mucina (*MUC1*). La aleatorización mendeliana aportó pruebas en apoyo de las funciones causales de las moléculas de adhesión de las células mieloides (*SELE*, *ICAM5*, *CD209*) y el factor de coagulación F8, todos los cuales son objetivos potencialmente farmacéuticos. Al menos dos mecanismos distintos pueden predisponer a una enfermedad potencialmente mortal: el fracaso en el control de la replicación viral o una mayor tendencia a la inflamación pulmonar y a la coagulación intravascular⁽¹²⁾.

REINFECCIONES CON COVID-19

Las pruebas recientes sugieren que la protección 'natural' contra el COVID-19 depende de muchos factores, como el momento en que se produjo la infección, la variante implicada, si la persona se ha reforzado o no y la fortaleza general de su sistema inmunitario⁽¹³⁾.

La infección natural con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) provoca una fuerte protección contra la reinfección con las variantes B.1.1.7 (alfa), B.1.351 (beta) y B.1.617.2 (delta). Sin embargo, la variante

B.1.1.529 (ómicron) alberga múltiples mutaciones que pueden mediar la evasión inmunológica. La eficacia de la infección previa para prevenir la reinfección se estimó en un 90,2% contra la variante alfa, un 85,7% contra la variante beta, un 92,0% contra la variante delta y un 56,0% contra la variante ómicron. La eficacia con respecto al COVID-19 grave, crítico o mortal se ha estimado en 69,4% contra la variante alfa, 88,0% contra la variante beta, 100% contra la variante delta y 87,8% contra la variante ómicron⁽¹⁴⁾.

VACUNACIÓN – EFECTIVIDAD Y DURACIÓN – INFECCIONES POSVACUNACIÓN

La vacunación ha sido asociada con una menor reducción de la transmisión de la variante delta que de la variante alfa y los efectos de la vacunación disminuyeron con el tiempo - en 12 semanas en los pacientes índice que habían recibido ChAdOx1 nCoV-19 y se atenuaron sustancialmente en quienes habían recibido BNT162b2. Los valores Ct de la PCR en el momento del diagnóstico del paciente índice solo explicaron parcialmente la disminución de la transmisión⁽¹⁵⁾.

La eficacia de la vacuna contra el COVID-19 más allá de los 6 meses sigue siendo incompleta. Un estudio investigó la eficacia de la vacunación contra el COVID-19 frente al riesgo de infección, hospitalización y muerte durante los primeros 9 meses después de la vacunación para la población total de Suecia. La cohorte incluyó a todos los individuos vacunados con dos dosis de ChAdOx1 nCoV-19, mRNA-1273 o BNT162b2, y a individuos emparejados no vacunados, hasta el 4 de octubre de 2021. Para el resultado de la infección por SARS-CoV-2 de cualquier gravedad, la eficacia de la vacuna BNT162b2 disminuyó progresivamente con el tiempo, desde el 92% a los 15 a 30 días hasta el 59% a partir del día 181. La disminución también fue ligeramente más lenta en el caso de la vacuna heteróloga ChAdOx1 nCoV-19 más una vacuna ARNm. Con respecto al COVID-19 grave, la eficacia de la vacuna pareció mantenerse mejor, aunque se hizo evidente cierta disminución después de 4 meses⁽¹⁶⁾.

Los estimados de la eficacia de la vacuna de ARNm contra el COVID-19 han disminuido debido a la decreciente inmunidad inducida por la vacuna a lo largo del tiempo, al posible aumento de la evasión inmunitaria por parte de las variantes del SARS-CoV-2 o a una combinación de estos y otros facto-



res. Los CDC recomiendan que todas las personas de ≥ 12 años reciban una tercera dosis (de refuerzo) de una vacuna de ARNm ≥ 5 meses después de recibir la segunda dosis de la vacuna de ARNm y que las personas inmunodeprimidas reciban una tercera dosis primaria. Todas las personas no vacunadas deben vacunarse lo antes posible y recibir una tercera dosis cuando sean elegibles⁽¹⁷⁾.

Conocemos que la variante B.1.1.159 (ómicron) del coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2, de reciente aparición, presenta un gran número de cambios (32) en su proteína de espiga con respecto a la del virus original (Wuhan-hu-1), sobre todo en el dominio de unión al receptor y en el dominio N-terminal, principales objetivos de los anticuerpos neutralizantes. Aunque los hallazgos indican que la variante ómicron muestra un grado sin precedentes de escape de los anticuerpos neutralizantes, también sugieren que reforzar y promover la maduración por afinidad de los anticuerpos en personas previamente infectadas o vacunadas con vacunas inmunógenas basadas en Wuhan-hu-1, proporcionará una protección adicional contra la infección con la variante ómicron y la enfermedad subsiguiente⁽¹⁸⁾.

Muchas personas siguen sin vacunarse. Un estudio utilizó los datos semanales disponibles al público de los CDC de 26 jurisdicciones estadounidenses, que incluyen las tasas de mortalidad por COVID-19 según la edad y el estado de vacunación, para estimar el número de muertes excesivas que podrían haberse evitado con la vacunación desde el 30 de mayo hasta el 4 de diciembre de 2021 entre las personas mayores de 18 años no vacunadas. Se estima que hubo un exceso de 83,400 muertes entre las poblaciones no vacunadas, el mayor número en las personas de 65 a 79 años (34,7%), seguidas por las de 50 a 64 años (31,1%). Extrapolado a la población estadounidense, los investigadores calcularon aproximadamente 135,000 muertes en exceso durante el periodo de estudio en personas de más de 18 años⁽¹⁹⁾.

En una evaluación transversal de 816 adultos sanos no vacunados (edad media, 48 años) reclutados en las redes sociales, los investigadores determinaron el estado de los anticuerpos derivados de la infección por el SARS-CoV-2 y no de la vacunación. Aunque las pruebas de inmunidad natural en adultos estadounidenses sanos no

vacunados hasta 20 meses después de la infección confirmada por COVID-19 son alentadoras, no está claro cómo estos niveles de anticuerpos se correlacionan con la protección contra futuras infecciones por SARS-CoV-2, en particular con las variantes emergentes. Además, los resultados sugieren que muchos pacientes que dicen 'sé que tuve COVID' -pero sin un diagnóstico confirmado no estaban infectados por el SARS-CoV-2⁽²⁰⁾.

Un estudio evaluó las tasas de incidencia y muerte por COVID-19 entre adultos no vacunados y totalmente vacunados con y sin dosis de refuerzo durante los períodos de aparición de las variantes delta y ómicron. El mayor impacto de las dosis de refuerzo contra la infección y la muerte, en comparación con la vacunación completa sin dosis de refuerzo, se registró entre las personas de 50 a 64 y ≥ 65 años. Las personas elegibles deben estar al día con las vacunas contra el COVID-19⁽²¹⁾. En el Perú, hasta el momento solo se ha vacunado el 38% de la población objetiva > 12 años con las tres dosis y 40% de los niños están vacunados. Se estima que el 80% de las muertes por COVID-19 han sido de adultos mayores; la mayor parte solo había recibido dos dosis de la vacuna⁽²²⁾.

Los investigadores consideran que el SARS-CoV-2 se está especializando mediante el aumento de la afinidad de la proteína de la espiga a su receptor, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Además de los aumentos de la infectividad y la transmisión, otra consecuencia importante son los anticuerpos neutralizantes; las muestras de suero tienen una capacidad reducida para bloquear la unión de la espiga a la ACE2 porque son superadas por el aumento de la afinidad del virus por la ACE2, proporcionando un 'escape de afinidad' en contraste con un escape de serotipo. Por consiguiente, las vacunas deben optimizarse teniendo en cuenta no solo la variación antigénica, sino también aumentando la afinidad de las respuestas de los anticuerpos⁽²³⁾.

FRECUENCIA DE INFECCIONES POR EL SARS-CoV-2 EN PERSONAS TOTALMENTE VACUNADAS

La frecuencia de las infecciones del SARS-CoV-2 en personas totalmente vacunadas aumentó con la aparición de la variante delta, especialmente cuando transcurrió más tiempo desde la finalización de la vacuna. Sin embargo, aún no



está claro si las infecciones intercurrentes dan lugar a una transmisión ulterior. En un estudio en el que participaron 125 pacientes, 72 vacunados y 53 no vacunados, para evaluar los niveles de virus infeccioso en individuos vacunados y no vacunados, la protección contra el virus infeccioso cultivable disminuyó significativamente a partir de los 5 meses después de completar un régimen de 2 dosis de vacunas de ARNm⁽⁷⁾.

Resumiendo, las vacunas no son 100 % efectivas para prevenir la infección, por lo que algunas de las personas totalmente vacunadas se infectarán por COVID-19 de todos modos.

TRATAMIENTO PARA LA INFECCIÓN COVID-19

Remdesivir, de laboratorios Gilead, fue el primer fármaco contra COVID-19 aprobado por la FDA de EE. UU. para uso de emergencia, en julio 2020. Esta molécula inhibe la replicación viral en los cultivos. Actualmente solo se le usa en los 7 días siguientes al inicio de los síntomas de pacientes con COVID-19 con necesidades de oxígeno de flujo bajo. Parece ser eficaz contra la variante ómicron⁽²⁴⁾.

El molnupiravir es un producto antiviral oral de molécula pequeña que es activo contra el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2. En un estudio aleatorizado con 1,433 participantes, el tratamiento temprano con molnupiravir redujo el riesgo de hospitalización o muerte en adultos de riesgo no vacunados con COVID-19⁽²⁵⁾. Molnupiravir, de laboratorios Merck, también es eficaz *in vitro* contra la variante ómicron.

Paxlovid de laboratorios Pfizer, inhibidor de la proteasa PF-07321332, administrada con ritonavir, reduce el riesgo de hospitalización y muerte en 89%, cuando se le usa en los tres días siguientes al inicio de los síntomas. La píldora Paxlovid está autorizada para uso de emergencia en niños de 12 años o más, y no hay tratamientos antivirales orales para niños más pequeños.

Los anticuerpos monoclonales (AMC) son inmunoglobulinas que se dirigen específicamente a la proteína de la espícula del virus, se acoplan y bloquean la unión del SARS-CoV-2 a los receptores celulares. Regdanvimab y la combinación de casirivimab e imdevimab recibieron la aprobación de la Agencia Europea de Medicamentos

(EMA); muestran reducción de la mortalidad a los 28 días, de progresión a ventilación mecánica y de hospitalización a una media de 4 días. Sotrovimab debería ser eficaz contra la variante ómicron. El tocilizumab es un AMC contra el receptor de la interleucina-6 (IL-6R) que ha mostrado el cese más temprano de la asistencia respiratoria y reducción de la mortalidad en pacientes COVID-19, especialmente con terapia de oxígeno de flujo bajo y alto, cuando es administrada 1 o 2 días después del ingreso hospitalario. Resultados similares se ha tenido con sarilumab⁽²⁴⁾. Los primeros datos de laboratorio apuntan a que el sotrovimab podría perder eficacia contra la variante BA.2, que se extiende rápidamente. Los organismos reguladores de EE. UU. han aprobado de urgencia otro AMC, el bebtelovimab, que inhibe tanto la cepa original ómicron como la BA.2 en ensayos de laboratorio⁽²⁶⁾. Recientemente, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha suspendido el uso de dos terapias con anticuerpos monoclonales contra COVID-19 -Regeneron Pharmaceuticals [casirivimab e imdevimab] y Eli Lilly [bamlanivimab y etesevimab]- porque son ineficaces contra la variante dominante ómicron⁽²⁷⁾.

La heparina no fraccionada tiene efectos anticoagulante, antiviral y antiinflamatorio, al neutralizar las quimiocinas, citocinas y otros. Los pacientes hospitalizados con COVID-19 deben recibir profilaxis antitrombótica con heparina de peso molecular bajo (enoxaparina, dalteparina, tinzaparina, certoparina, nadroparina), si no hay contraindicaciones, pues la tromboembolia arterial y venosa son complicaciones comunes de la infección por coronavirus. Es alternativa el fondaparinux. No administrar anticoagulación terapéutica sin indicación en pacientes en cuidados intensivos.

La dexametasona está indicada al aparecer o empeorar la dependencia de oxígeno. Es poco probable que el uso temprano sea beneficioso; mas bien, puede ser perjudicial.

En un estudio retrospectivo y no aleatorizado basado en un registro nacional sueco, se incluyeron 14,685 mujeres de entre 50 y 80 años y 11,923 (81%) en el grupo de control; 227 (2%) mujeres en el grupo 1 eran mujeres con cáncer de mama previamente diagnosticado y que recibían terapia endocrina ('niveles de estrógenos sistémicos disminuidos') y 2,535 (17%) mujeres



en el grupo 2 eran mujeres que recibían terapia hormonal sustitutiva (THS) ('niveles de estrógenos sistémicos aumentados'). En este estudio, la administración de suplementos de estrógenos en mujeres posmenopáusicas se asoció con una disminución del riesgo de muerte por COVID-19. Desde luego, se justifican más ensayos aleatorios de intervención⁽²⁸⁾.

Aunque las vacunas siguen siendo la forma más importante de frenar la pandemia, sigue existiendo una necesidad desesperada de mejores terapias para tratar a las personas que no pueden -o deciden no- acceder a las vacunas, cuyos sistemas inmunitarios no pueden responder plenamente a la vacunación o que experimentan infecciones posvacunación. En todo el mundo se están llevando a cabo cientos de ensayos de fármacos contra el COVID-19, y el programa ACTIV de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de EE. UU. ha incluido más de 30 estudios que buscan posibles tratamientos⁽²⁹⁾.

EL COVID PROLONGADO

Padecer COVID-19 con un curso clínico leve no evita la posibilidad de presentar complicaciones a largo plazo, ya que la enfermedad es una infección sistémica, con múltiples vías para producir daño a corto plazo. No solo ataca al sistema respiratorio, sino también otras áreas, como cerebro, corazón, hígado, intestino, testículos y ganglios linfáticos. En el estudio CoVHORT, limitado a pacientes que no requirieron hospitalización, se encontró 68% de prevalencia de uno o más síntomas de COVID-19 a los 30 días, la que aumentó a 77% a los 60 días. Estos hallazgos son consistentes con otras cohortes con mayor tiempo de seguimiento, que hallaron que 61% de los pacientes que tuvieron COVID-19 continuaba con síntomas hasta 6 meses después. La fatiga ha sido descrita en 14% a 70% de los pacientes hasta 6 meses después de la infección, y se asocia a mala calidad de vida y limitación en las actividades. Otras implicaciones son la anosmia y parosmia, con disminución en el deseo y posibilidad de comer, aumento o disminución de peso, disminución en las interacciones sociales⁽³⁰⁾.

Otros investigadores han utilizado una base de datos del seguro *Medicare Advantage* de los Estados Unidos para identificar a 88,000 pacientes de edad avanzada (edad, ≥ 65) con COVID-19; el 27% estuvieron hospitalizados. Un tercio de es-

tos pacientes buscó atención médica por problemas que surgieron durante el período postagudo (más de 20 días después del diagnóstico de COVID-19) o comenzaron durante el período agudo y continuaron en el período postagudo. En comparación con los controles emparejados por propensión, la proporción de pacientes con secuelas tardías fue un 11% mayor en el grupo de COVID-19 en general y un 24% mayor en el subgrupo de pacientes hospitalizados. Las diferencias de riesgo fueron mayores en el caso de la insuficiencia respiratoria (7,6%) y la hipertensión (4,4%); los cocientes de riesgo fueron mayores en el caso de la insuficiencia respiratoria, las afecciones tromboticas y la encefalopatía⁽³¹⁾. Además, en un estudio de cohortes prospectivo multicéntrico realizado en las UCI de 11 hospitales holandeses, se realizó un seguimiento durante 1 año de 452 pacientes con COVID-19, mayores de 16 años y vivos tras el alta hospitalaria: el 74,3% informó de síntomas físicos, el 26,2% síntomas mentales y el 16,2% síntomas cognitivos. Los problemas físicos nuevos más frecuentes fueron el debilitamiento (38,9%), la rigidez articular (26,3%), el dolor articular (25,5%), la debilidad muscular (24,8%) y la mialgia (21,3%)⁽³²⁾.

Por otra parte, existe un aumento sustancial y a largo plazo del riesgo de enfermedad cardiovascular, incluidos el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular, tras una infección por el SARS-CoV-2, incluso en el caso de una enfermedad leve. El riesgo es elevado incluso para los que tienen menos de 65 años y carecen de factores de riesgo, como la obesidad o la diabetes. Al comparar a más de 150,000 veteranos del sistema sanitario de Asuntos de Veteranos (VA) de EE. UU. y que sobrevivieron al menos 30 días tras contraer el COVID-19 en 2020 con dos grupos de personas no infectadas, las personas que se habían recuperado del COVID-19 mostraron un marcado aumento de 20 problemas cardiovasculares durante el año posterior a la infección. Por ejemplo, tenían un 52% más de probabilidades de sufrir un accidente cerebrovascular que el grupo de control contemporáneo⁽³³⁾. En otro estudio, los mismos investigadores descubrieron que los pacientes que se recuperaban de COVID-19 tenían un riesgo significativamente elevado de padecer los 28 trastornos de salud mental preespecificados (por ejemplo, trastornos de ansiedad, depresivos, de estrés y adaptación, trastornos por abuso de sustancias opiáceas y no opiáceas, deterioro neurocognitivo,



trastornos del sueño). Los riesgos para todos los diagnósticos fueron significativamente elevados en aquellos que no requirieron hospitalización por COVID-19 agudo y fueron aún más altos en aquellos que estuvieron hospitalizados. Los pacientes que se recuperaban de COVID-19 también tenían riesgos significativamente mayores que los que se recuperaban de la gripe estacional y los que tenían hospitalizaciones no relacionadas con el COVID-19⁽³⁴⁾.

Las vacunas reducen el riesgo de desarrollar COVID-19, pero los estudios no coinciden en su efecto protector contra el COVID prolongado. Las clínicas de rehabilitación neurológica solían tratar a unas 50 personas cada semana con afecciones como dolor crónico, enfermedad de Parkinson y lesiones deportivas. Después del COVID, ahora tratan a otras 50 a 100 personas cada semana con problemas como fatiga extrema, falta de aire, dificultad de concentración o cualquiera de los muchos otros síntomas del COVID prolongado. La vacunación podría reducir solo a la mitad el riesgo de COVID largo o no tener efecto alguno sobre él. La causa de COVID prolongado es tan poco clara como su definición. Una posibilidad es que un reservorio del coronavirus permanezca después de la infección aguda en diversos tejidos -como el intestino, el hígado o el cerebro- y siga causando daños. Otra posibilidad es que la amplia respuesta inmunitaria desencadenada por la infección inicial pueda generar anticuerpos y otras reacciones inmunológicas contra los propios tejidos del organismo. En ese caso, la vacunación reduce aún más (otra mitad) el riesgo de COVID prolongado en aquellos que desarrollan una infección inicial. En octubre 2021, la Oficina de Estadísticas Nacionales del Reino Unido, que recoge datos sobre el COVID largo, informó que la primera dosis de la vacuna contra el COVID-19 se asociaba a una disminución del 13% de los síntomas de COVID prolongado declarados por los propios afectados. La segunda dosis produjo un descenso adicional del 9% en relación con la primera⁽³⁵⁾.

Queda por explorar un nuevo informe sobre el COVID-19 persistente del Dr. Philip Wild, jefe de epidemiología clínica de la Universitätsmedizin Mainz, en Maguncia, Alemania, y director del estudio Mainz Gutenberg COVID-19. Él considera como desafío el discriminar si la constelación de más de 60 síntomas asociados al síndrome pos-COVID-19 -como fatiga, problemas de me-

moria o trastornos del sueño- tiene ese origen o causas diferentes, como se desprende del hecho de que muchos pacientes de una cohorte de más de 10,000 personas en Alemania también han presentado algunas de sus manifestaciones características pese a no tener antecedentes de contagio por el virus SARS-CoV-2⁽³⁶⁾.

VACUNACIÓN EN MUJERES SOMETIDAS A TRATAMIENTO DE FECUNDACIÓN ASISTIDA

En un estudio que incluyó un total de 400 pacientes -200 mujeres vacunadas y 200 mujeres no vacunadas de la misma edad- que se sometieron a fertilización *in vitro* (FIV) entre enero y abril de 2021, la vacuna de ARNm de COVID-19 no afectó la respuesta ovárica ni las tasas de embarazo en el tratamiento de FIV. Las mujeres deberían vacunarse contra COVID-19 antes de intentar concebir mediante tratamientos de FIV, dado el mayor riesgo de enfermedad grave en las mujeres embarazadas⁽³⁷⁾.

LA GESTANTE Y COVID-19 – LA PLACENTA – EL FETO Y RECIÉN NACIDO

Las mujeres embarazadas con COVID-19 tienen un mayor riesgo de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), ventilación mecánica y muerte en comparación con las embarazadas sin infección por SARS-CoV-2 y con las adultas no embarazadas con COVID-19. Aún se desconoce si la infección por SARS-CoV-2 aumenta específicamente el riesgo de morbilidad obstétrica grave. En un estudio de cohorte retrospectivo de 14,104 pacientes embarazadas y púerperas que dieron a luz entre marzo y diciembre de 2020 en 17 hospitales de EE. UU., con una edad media de 29,7 años, 2,352 pacientes tuvieron infección por SARS-CoV-2 (el 80,1% dio positivo en el tercer trimestre, el 17,6% en el segundo trimestre y el 2,3% en el primer trimestre) y 11,752 no la tuvieron. Un resultado compuesto de muerte materna o morbilidad grave relacionada con trastornos hipertensivos del embarazo, hemorragia posparto o infección distinta del SARS-CoV-2 se produjo con una frecuencia significativamente mayor en las personas con infección por SARS-CoV-2 en comparación con las personas sin infección por SARS-CoV-2 (13,4% frente a 9,2%, respectivamente). Las 5 muertes maternas ocurrieron en el grupo de SARS-CoV-2. La infección por SARS-CoV-2 no se asoció significativamente con el parto por cesárea (34,7% frente a 32,4%).



Hubo 14,471 neonatos (2,297 nacidos de pacientes con SARS-CoV-2 positivo durante el embarazo y 12,017 nacidos de pacientes sin SARS-CoV-2). La exposición al SARS-CoV-2 se asoció significativamente con el nacimiento prematuro con menos de 37 semanas de gestación y el ingreso en la UCIN. La mayoría de los nacimientos prematuros entre las pacientes con SARS-CoV-2 fueron por indicación médica o no resultaron de un parto prematuro espontáneo (58,8%). Entre los nacidos vivos del grupo expuesto con una prueba de SARS-CoV-2 (n = 1,323), el 1,2% de los neonatos dio positivo en la prueba de SARS-CoV-2 antes del alta⁽³⁸⁾.

De las 994,268 pacientes obstétricas de otro estudio de cohortes de EE. UU., 742,113 (74,6%) dieron a luz antes de la pandemia y 252,155 (25,4%) lo hicieron durante la pandemia de COVID-19. El porcentaje de hospitalizaciones cortas posparto aumentó entre todos los partos (28,7 a 44,5%), los partos vaginales (25,4 a 39,5%) y los partos por cesárea (35,3 a 55,1%). Aunque las hospitalizaciones posparto cortas fueron más comunes durante la pandemia de COVID-19, no hubo modificaciones en los reingresos en los análisis no ajustados (1,4% frente a 1,6%, diferencia estandarizada=0,009) o ajustados (aOR 1,02, intervalo de credibilidad del 99% 0,97 a 1,08) para todos los nacimientos o cuando se estratificaron por modo de parto. La hospitalización posparto breve -media menor de dos noches en los partos vaginales y media de tres noches en los partos por cesárea- fue significativamente más frecuente durante la pandemia de COVID-19 para las pacientes obstétricas, sin que se produjeran cambios en los reingresos hospitalarios dentro de las 6 semanas posteriores al alta de la hospitalización posparto. La pandemia del COVID-19 creó un experimento natural, que sugiere que una hospitalización posparto más corta puede ser razonable para las pacientes que se auto-identifican o que los profesionales de la salud identifican como apropiadas para el alta⁽³⁹⁾. Esta experiencia ha sido similar en las maternidades peruanas.

La muerte perinatal es un problema cada vez más importante a medida que la pandemia de COVID-19 continúa, pero el mecanismo de la muerte no está claro. El papel de la placenta en la muerte fetal y neonatal tras la infección materna por COVID-19 y la positividad confirmada de la placenta para el SARS-CoV-2 fue evaluada

mediante un análisis clínico-patológico realizado por un grupo multinacional de 44 especialistas perinatales de 12 países. Ellos determinaron los hallazgos patológicos de la placenta y la autopsia de 64 mortinatos y 4 muertes neonatales con placentas que dieron positivo para el SARS-CoV-2 tras el parto de madres con COVID-19. Las 68 placentas presentaban una mayor deposición de fibrina y necrosis del trofoblasto veloso y 66 tenían una intervillositis histiocítica crónica, los tres hallazgos que constituyen la placentitis por SARS-CoV-2. Sesenta y tres placentas mostraban un depósito masivo de fibrina perivillosa. La enfermedad placentaria destructiva grave de la placentitis por SARS-CoV-2 supuso una media del 77,7% de afectación tisular. Otros hallazgos incluyeron múltiples trombos intervillosos (37%) y villitis crónica (32%). La mayoría (63%) de las 30 autopsias no revelaron anomalías fetales significativas, salvo hipoxia y asfisia intrauterinas. En los 68 casos, se detectó el SARS-CoV-2 a partir de una muestra corporal en 16 de los 28 casos analizados, con mayor frecuencia a partir de hisopos nasofaríngeos. En cuatro mortinatos sometidos a autopsia se identificó el SARS-CoV-2 en sus órganos internos. En resumen, las anomalías patológicas que componen la placentitis por SARS-CoV-2 provocan una destrucción generalizada y grave de la placenta que da lugar a una malperfusión e insuficiencia placentaria. Es probable que la muerte intrauterina y perinatal sean consecuencia directa de la insuficiencia placentaria y de la lesión hipóxico-isquémica del feto. No hay pruebas de que la afectación del feto por el SARS-CoV-2 tenga un papel en la causa de estas muertes⁽⁴⁰⁾.

VACUNACIÓN DE LA GESTANTE

La vacunación contra COVID-19 durante el embarazo genera anticuerpos funcionales IgG anti-espiga (anti-S) en la circulación materna que son detectables en la sangre del cordón umbilical en el momento del nacimiento y pueden proteger al recién nacido y al lactante contra COVID-19. Los títulos de IgG anti-S en el cordón umbilical se correlacionan con los títulos maternos y son más altos después de la vacunación a finales del segundo y principios del tercer trimestre. Se ha estudiado la persistencia de las IgG anti-S maternas inducidas por la vacuna en la sangre del lactante y se ha comparado la persistencia de las IgG anti-S del lactante tras la vacunación materna frente a la infección natural. El estudio descu-



bió que la mayoría de los lactantes nacidos de madres vacunadas con COVID tenían anticuerpos anti-S persistentes a los 6 meses, en comparación con los lactantes nacidos de madres con infección por SARS-CoV-2. Es importante comprender la persistencia de los niveles de anticuerpos maternos en los lactantes porque las infecciones por COVID-19 en este grupo de edad representan una carga desproporcionada de la morbilidad pediátrica asociada al SARS-CoV-2 y porque actualmente no está previsto administrar las vacunas contra COVID-19 a los lactantes menores de 6 meses⁽⁴¹⁾.

Con relación a la vacunación contra COVID-19 (Pfizer-BioNTech, Moderna o Johnson & Johnson/Janssen) antes y durante el embarazo, 1,359 mujeres embarazadas que dieron a luz a las 34 semanas de gestación o más, incluidas 20 mujeres que recibieron una dosis de refuerzo, y 1,362 muestras de cordón umbilical se asociaron con niveles maternos detectables de IgG antiespiga en el parto. Entre las mujeres con antecedentes de infección por el SARS-CoV-2, la respuesta de los anticuerpos maternos y de la sangre del cordón umbilical conseguida con la vacunación al principio del embarazo fue comparable a la de la vacunación en el tercer trimestre en mujeres embarazadas sin antecedentes de infección por el SRAS-CoV-2. Una dosis de refuerzo en el tercer trimestre se asoció con niveles maternos de IgG antiespiga superiores a los de la vacunación en el tercer trimestre en mujeres con o sin antecedentes de infección por el SARS-CoV-2.⁽⁴²⁾

En 2021, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomendó dosis de refuerzo para las mujeres embarazadas y puérperas sobre la base de su mayor riesgo de complicaciones relacionadas con el COVID-19. Las mujeres embarazadas no vacunadas en los países de ingresos bajos y medios corren un riesgo mucho mayor de morir a causa de COVID-19, pero también son menos reacias a recibir la vacunación. Además, es probable que la reducción absoluta del riesgo después de un refuerzo sea pequeña para la mayoría de las mujeres embarazadas vacunadas que no tienen una comorbilidad. La elaboración de un perfil longitudinal de la inmunogenicidad inducida por los diferentes tipos de vacunas en las mujeres embarazadas es esencial para informar sobre el calendario de refuerzo. Mientras tanto, es

probable que las estrategias para una distribución más equitativa de las vacunas y la reducción de las dudas sobre la vacunación entre los no vacunados sean más eficaces para reducir las complicaciones del COVID-19 que ofrecer refuerzos a todas las mujeres embarazadas ya vacunadas⁽⁴³⁾.

MUERTE MATERNA EN EL PERÚ Y PANDEMIA COVID-19

La reducción de la mortalidad materna fue priorizada en el Perú mediante diversas estrategias, de manera de cumplir con el compromiso de los Objetivos de Desarrollo Sostenible 2016. Existió una tendencia decreciente de las muertes maternas (MM) hasta el 2019, con promedio de notificación semanal de 5,8 MM. Con el inicio de la pandemia por la COVID-19, a partir del 2020, se observó un incremento de MM, específicamente durante el II trimestre, notificándose 439 MM, lo que representó un incremento de 45,4% (+ 137) comparado al 2019, con un promedio de notificación semanal de 8,3 MM. Esto sobrepasó lo presentado en los últimos 8 años.

Ahora, el CDC del Ministerio de Salud (MINSa) ha informado que, durante el 2021 se notificaron 471 muertes maternas (MM), con incremento de 7,3% (+32) comparado al 2020 y menor cantidad de MM por semana en el último trimestre; 130 MM ocurrieron a causa de la enfermedad COVID-19⁽⁴⁴⁾. El promedio de notificación semanal (SE) de MM fue de 11,4 MM -mínimo 3 (SE 34) y máximo 22 (SE 09)-, incremento que sobrepasó lo presentado en los últimos 12 años. El 63% (297) de las MM notificadas ocurrieron en el I semestre, coincidentes con los picos de mortalidad por COVID-19 en mujeres. Ha ocurrido un exceso de 96 MM y 128 MM en los años 2020 y 2021, en comparación a la tendencia basal (50) de MM de los últimos años (2016 a 2019), con incremento de los trastornos hipertensivos y las hemorragias. Las MM a causa de COVID-19 fueron institucionales en 93,1%.

A mediados de junio 2021 se inició la inmunización a gestantes contra COVID-19 en el país. Como consecuencia, durante el III (6,3) y IV (7,1) trimestres del 2021 se notificaron menos MM por semana comparado al I (11,1) y II (11,8) trimestres, al disminuir las MM causadas por COVID-19 (-32,7%).



La edad promedio de las fallecidas fue 30,9 años, con un rango de 13 a 48 años. El grupo de edad de mujeres de 30 a 34 años (27,6%) fue el más afectado, mientras que el grupo de < 19 años (42; 8,9%) disminuyó comparado a lo observado en 2020. Con relación a la MM a causa de COVID-19, 5 (3,8%) muertes ocurrieron en mujeres < 19 años, 76 (58,5%) en mujeres de 20 a 34 años y 49 (37,7%) en mujeres > 35 años. El puerperio representó el momento con mayor número de MM (66,5%), con incremento de 5,5% comparado con el 2020. Las MM puerperales a causa de COVID-19 (80%) fue mucho mayor a lo observado en el 2020.

El 50,8% (226) de MM de 2021 ocurrieron por causas directas y el 49,2% (219) por causas indirectas. La proporción de las causas directas fue menor en comparación a lo observado en el 2020 (-5,3%) y al quinquenio 2015-2019 (-14,2%). Desde el inicio de la pandemia hasta el I semestre 2021, la infección por COVID-19 representó la principal causa de MM (40,4%), desplazando a las causas directas (hemorragia y trastornos hipertensivos). Sin embargo, en el II semestre, se produjo un incremento de las causas directas, que llegaron a representar el 68,4% de las MM en el país. Las hemorragias (23,4%) y los trastornos hipertensivos (22,8%) regresaron a ser las principales causas de MM a nivel nacional, desplazando a la enfermedad por COVID-19 (8,9%) al tercer lugar.

El 24,2% (114/471) de MM contaba con prueba confirmatoria reactiva positiva a la infección por COVID-19. De este grupo, 79 tuvieron como causa básica de defunción infección por COVID-19. Y, en relación con la muerte materna e inmunización, a partir de la SE 24 hasta la 52 de 2021 se notificaron un total de 203 MM, el 11,8% (24) fallecidas a causa de COVID-19; el 95,8% (23) no estaban inmunizadas contra el COVID-19 y 1 fallecida solo contaba con 1 dosis⁽⁴⁴⁾.

COLOFÓN

A inicios de marzo de 2022, el *Johns Hopkins Coronavirus Resource Center* nos indica que se ha sobrepasado la cantidad de 6 millones de muertos en el mundo por el virus SARS-CoV-2, cuando estamos iniciando el tercer año de su presencia⁽⁴⁵⁾. El mundo tardó siete meses en registrar su primer millón de muertes por el virus tras el inicio de la pandemia a principios de 2020. Cua-

tro meses más tarde había muerto otro millón de personas, y desde entonces ha muerto un millón cada tres meses, hasta que la cifra de muertos alcanzó los 5 millones a finales de octubre⁽⁴⁶⁾. Los infectados se acercan a los 450 millones y las dosis de vacunación administradas alcanzan los 10,600 millones⁽⁴⁵⁾.

Aunque las muertes por COVID-19 notificadas entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2021 ascendieron a un total de 5,94 millones en todo el mundo, los Colaboradores del Exceso de Mortalidad por COVID-19 estiman que 18,2 millones (intervalo de incertidumbre del 95%: 17,1 a 19,6) de personas murieron en todo el mundo a causa de la pandemia de COVID-19 (medida por el exceso de mortalidad) durante ese periodo. El número de muertes excesivas debidas a COVID-19 fue mayor en las regiones de Asia del Sur, el África del Norte y Medio Oriente, y Europa del Este. A nivel de países, las cifras más elevadas se estimaron en India (4,07 millones), Estados Unidos (1,13 millones), Rusia (1,07 millones), México (798,000), Brasil (792,000), Indonesia (736,000) y Pakistán (664,000)⁽⁴⁷⁾.

Concluimos este octavo fascículo sobre el enigma del coronavirus observando que la variante ómicron B2 ha resultado más infectante que los SARS-CoV-2 anteriores, pero causa menos hospitalizaciones por casos severos y muertes. La población en varias partes del mundo habría concientizado las medidas preventivas del contagio, la vacunación y su refuerzo y la adaptación a los cambios. Pero esto aún no ocurre con todos los países. La secuenciación del genoma completo nos puede ayudar a determinar las variantes genéticas relacionadas con un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 grave que requiere cuidados críticos u hospitalización, con tratamiento farmacológico específico que controle la replicación viral o la mayor tendencia a inflamación pulmonar y a coagulación intravascular. La preocupación es que esta enfermedad viral está dejando como secuela el COVID prolongado con problemas de salud física y mental de diversa magnitud, que afectan la vida personal, familiar y en sociedad, su trabajo y la reconstrucción del vivir, muchas veces llorando con resiliencia la pérdida de familiares y amigos. Los profesionales de la salud debemos prepararnos para atender estos nuevos enfermos y avizorar la nueva medicina basada en la genética, inmunología, anticoagulación apropiada y compasión.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Keating D. More than 140M Americans have had coronavirus, CDC estimates. *The Washington Post*. February 28, 2022.
2. Elsom J. Boris Johnson hails Britain's 'pride and hope' as he finally rips up Covid rules – but warns of worse variants to come. *The Sun*. 21 Feb 2022.
3. COVID-19 National Preparedness Collaborators. Pandemic preparedness and COVID-19: an exploratory analysis of infection and fatality rates, and contextual factors associated with preparedness in 177 countries, from Jan 1, 2020, to Sept 30, 2021. *Lancet*. February 01, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00172-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00172-6)
4. Yong E. The millions of people stuck in pandemic limbo. *The Atlantic*. February 16, 2022. <https://www.theatlantic.com/health/archive/2022/02/covid-pandemic-immunocompromised-risk-vaccines/622094/>
5. Eskander A, Li Q, Yu J, Hallet J, Coburn NG, Dare A, et al. Incident cancer detection during the COVID-19 pandemic. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Feb 1:1-9. doi: 10.6004/jccn.2021.7114
6. Peeling RW, Heymann DL, Teo Y-YT, Garcia PJ. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet*. February 19, 2022;399(10326):757-68. Published: December 20, 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02346-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02346-1)
7. Peña-Hernández MA, Klein J, Malik AA, Coppi A, Kalinich C, Vogels CBF, Silva J, Yale SARS-CoV-2 Genomic Surveillance Initiative, et al. Comparison of infectious SARS-CoV-2 from the nasopharynx of vaccinated and unvaccinated individuals. *medRxiv* 2021.12.28.21268460; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.28.21268460>
8. Cambridge E. New Covid variant dubbed 'Omicron's sister' is under investigation', health chiefs war. *The Sun*. 21 Jan 2022.
9. Cambridge E. Omicron's 'stealth sister' spreads 33% quicker and can evade vaccines but isn't more severe. *The Sun*. 10 Feb 2022.
10. Ledford H. The next variant: three key questions about what's after Omicron. *Nature News Explainer*. 28 February 2022.
11. Zhao X, Li D, Ruan W, Chen Z. Effects of a prolonged booster interval on neutralization of Omicron variant. *N Engl J Med*. 2022;386:894-6. DOI: 10.1056/NEJMc2119426
12. Kousathanas A, Pairo-Castineira E, Rawlik K, Stuckey A, Odhams CA, Walker S, et al. Whole genome sequencing reveals host factors underlying critical Covid-19. *Nature*. 7 March 2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04576-6>
13. Ramirez-Felman L. How strong is your immunity against Omicron? *Yahoo!news* February 14, 2022.
14. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Hasan MR, Ayoub HH, Qassim S, Coyle P, Yassine HM, et al. Protection against the Omicron variant form previous SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. February 9, 2022. DOI: 10.1056/NEJMc2200133
15. Eyre DW, Taylor D, Purver M, Chapman D, Fowler T, Pouwels KB, Walker AS, Peto TEA. Effect of Covid-19 vaccination on transmission of Alpha and Delta variants. *NEJM*. January 5, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2116597
16. Nordström P, Ballin M, Nordström A. Risk of infection, hospitalisation, and death up to 9 months after a second dose of COVID-19 vaccine: a retrospective, total population cohort study in Sweden. *Lancet*. February 4, 2022. 2 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00089-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00089-7)
17. Thompson MG, Natarajan K, Irving SA, Rowley EA, Griggs EP, Gaglani M, Klein NP, et al. Effectiveness of a third dose of mRNA vaccines against COVID-19-associated emergency department and urgent care encounters and hospitalizations among adults during periods of Delta and Omicron variant predominance - VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Jan 21;71(4):139-45. doi: 10.15585/mmwr.mm7104e3
18. Schmidt F, Muecksch F, Weisblum Y, Da Silva J, Bednarski E, Cho A, et al. Plasma neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron variant. *N Engl J Med*. February 10, 2022;386:599-601. DOI: 10.1056/NEJMc2119641
19. Jia KM, Hanage WP, Lipsitch M, Swerdlow DL. Excess COVID-19 associated deaths among the unvaccinated population ≥18 years old in the US, May 30 – December 4, 2021. *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2022.02.10.22270823>; this version posted February 13, 2022.
20. Alejo JL, Mitchell J, Chang A, Chiang TPY, Massie AB, Segev DL, Makary MA. Prevalence and durability of SARS-CoV-2 antibodies among unvaccinated US adults by history of COVID-19. *JAMA*. Published online February 03, 2022. doi:10.1001/jama.2022.1393
21. Johnson AG, Amin AB, Ali AR, Hoots B, Cadwell BL, Arora S, et al. COVID-19 incidence and death rates among unvaccinated and fully vaccinated adults with and without booster doses during periods of Delta and Omicron variant emergence - 25 U.S. Jurisdictions, April 4-December 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Jan 28;71(4):132-8. doi: 10.15585/mmwr.mm7104e2
22. Suárez Bosleman D. COVID-19. El lento avance de la tercera dosis es un riesgo. Solo el 38% de la población objetivo ha completado este esquema de vacunación. Los adultos mayores son los más perjudicados. *Diario El Comercio*. 11 marzo 2022.
23. Bachmann MF, Mohsen MO, Speiser DE. The future of SARS-CoV-2 vaccination. *N Engl J Med* March 3, 2022; 386:899-900. DOI: 10.1056/NEJMc2119437
24. Eppinger U. Dos años de COVID-19: ¿Qué fármacos se ha estudiado y cuáles ayudan realmente a los pacientes? *Medscape* 8 febrero 2022.
25. Bernal AJ, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalivhuck E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al., for the MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in non-hospitalized patients. *N Engl J Med*. Feb 10, 2022;386:509-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044
26. Kreier F. Will a rising Omicron variant scramble antibody treatments? *Nature* 23 February 2022.ACOG Today's Headlines. The FDA halted use of two COVID-19 monoclonal antibody therapies. *Good morning*, January 25, 2022
27. ACOG. The FDA halted use of two COVID-19 monoclonal antibody therapies. *Today's Headlines*, January 25, 2022.
28. Sund M, Fonseca-Rodríguez O, Josefsson A, Welen K, Connolly A-MF. Association between pharmaceutical modulation of



- oestrogen in postmenopausal women in Sweden and death due to COVID-19: a cohort study. *BMJ Open*. 2022;12:e053032. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053032
29. Ledford H. Hundreds of COVID trials could provide a deluge of new drugs. *Nature News Feature*. 01 March 2022.
30. Pérez-Cortés Villalobos A. La errónea concepción de que COVID-19 causada por ómicron es un resfriado común. *Medscape*. 7 de enero de 2022
31. Cohen K, Ren S, Heath K, Dasmariñas MC, Jubilo KG, Guo Y, Lipsitch M, Daugherty SE. Risk of persistent and new clinical sequelae among adults aged 65 years and older during the post-acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ*. 2022 Feb 9;376:e068414. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068414>
32. Heesakkers H, van der Hoeven JG, Corsten S, Janssen I, Ewalds E, Simons KS, et al. Clinical outcomes among patients with 1-year survival following intensive care unit treatment for COVID-19. *JAMA*. 2022;327(6):559–565. doi:10.1001/jama.2022.0040
33. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature Med*. 07 February 2022. <https://www.nature.com/articles/s41591-022-01689-3>
34. Xie Y, Xu E, Al-Aly Z. Risks of mental health outcomes in people with covid-19: cohort study. *BMJ*. 2022 Feb 16;376:e068993. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068993>
35. Ledford H. Do vaccines protect against long COVI? What the data say. *Nature*. Nov 2021;599:546-8. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-03495-2>
36. Loewy MA. "COVID-19 persistente" en personas que nunca se infectaron. En: COVID-19: el resumen semanal (11 al 17 de febrero de 2022). *Medscape*. 18 de febrero de 2022.
37. Avraham S, Kedem A, Zur H, Youngster M, Yaakov O, Yerushalmi GM, et al. COVID-19 vaccination and infertility treatment outcomes. *Fertil Steril*. 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.02.025>
38. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval GJ, Gobman WA, Saade GR et al; for the National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Association of SARS-CoV-2 infection with serious maternal morbidity and mortality from obstetric complications. *JAMA*. 2022 Feb 22;327(8):748-759. doi: 10.1001/jama.2022.1190
39. Handley SC, Gallagher K, Lindgren EJD, Lo JY, Burriss HH, Dysart KC, et al. Postpartum length of stay and hospital readmission before and during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Obstet Gynecol*. March 2022;139(3):381-90. doi: 10.1097/AOG.0000000000004687
40. Schwartz DA, Awad-Portari E, Babál P, Baldewijns M, Blomberg M, Bouachba A, et al. Placental tissue destruction and insufficiency from COVID-19 causes stillbirth and neonatal death from hypoxic-ischemic injury: a study of 68 cases with SARS-CoV-2 placentitis from 12 countries. *Arch Pathol Lab Med*. February 10, 2022. <https://doi.org/10.5858/arpa.2022-0029-SA>
41. Shook LL, Atyeo CG, Yonker LM, Fasario A, Gray KJ, Alter G, Edlow AG. Durability of anti-spike antibodies in infants after maternal COVID-19 vaccination or natural infection. *JAMA*. Published online February 07, 2022. doi:10.1001/jama.2022.1206
42. Yang YJ, Murphy EA, Singh SBA, Sukhu ACBS, Wolfe IBS, Aduerty SBA, et al. Association of gestational age at coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination, history of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, and a vaccine booster dose with maternal and umbilical cord antibody levels at delivery. *Obstet Gynecol*. March 2022;139(3):373-80. doi: 10.1097/AOG.0000000000004693
43. Kalafat E, Magee LA, con Dadelzen P, Heath P, Khalil A. COVID-19 booster doses in pregnancy and global vaccines equity. *Lancet*. February 18, 2022. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00166-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00166-0)
44. Ministerio de Salud Perú. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Informe Técnico N° 0116-2021. Situación Epidemiológica de la Mortalidad Materna en el Perú, hasta SE 39 – 2021. 12 oct 2021. Nota Informativa N° 483-2021-CDC/MINSA.
45. Ministerio de Salud Perú. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Informe Técnico N° 020-2022. Situación Epidemiológica de la Mortalidad Materna en el Perú, SE 052 – 2021. 28 ene 2022. Nota Informativa N° 079-2022-CDC/MINSA.
46. Rising D. Death toll surpasses 6 million for pandemic now in 3rd year. *yahoo!news*. March 7, 2022.
47. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. March 10, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02796-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02796-3)