

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 interés

Recibido: 5 junio 2022

Aceptado: 8 junio 2022

Publicación en línea: 24 junio 2022

Correspondencia:

José Pacheco-Romero

✉ jpachecoperu@yahoo.com

Citar como: Pacheco-Romero J. El enigma del coronavirus – Nuevas subvariantes de subvariantes del SARS-CoV-2 – COVID-19 y embarazo - ¿Existe algún lado bueno de la pandemia? Rev Peru Ginecol Obstet. 2022;68(2). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v68i2413>

El enigma del coronavirus – Nuevas subvariantes de subvariantes del SARS-CoV-2 – COVID-19 y embarazo - ¿Existe algún lado bueno de la pandemia?

The coronavirus conundrum - New subvariants of SARS-CoV-2 subvariants - COVID-19 and pregnancy - Is there a bright side to the pandemic?

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

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v68i2413>

RESUMEN

Desde fines del año 2020 se previó que el coronavirus SARS-CoV-2 se quedaría con nosotros de manera indefinida, pero había la esperanza que pudiéramos combatirla en algún momento con efectividad, de manera que no produjera la enfermedad severa y la muerte que veíamos en esos momentos. La pandemia ha continuado con este coronavirus que se modifica continuamente para ingresar con más facilidad al organismo humano. La variante ómicron infecta preferentemente las vías respiratorias superiores. Y algunas de sus mutaciones parecen afectar partes de la proteína de la espiga que se unen a la ACE2. Una de las últimas subvariantes de las variantes, la BA.212.1 infecta con mayor rapidez a un mayor número de personas, aunque los casos de infección severa y muertes han disminuido considerablemente. A continuación, se presenta un resumen de lo que se ha conocido en este primer trimestre del año 2022 sobre las particularidades del virus, la forma de infectar y sus consecuencias, la protección de la vacunación, lo nuevo sobre la gestante y su recién nacido y si existe algún lado bueno sobre la ocurrencia de la pandemia COVID-19.

Palabras clave. Coronavirus SARS-CoV-2, variantes, subvariantes, COVID-19, Gestante, Feto, Recién nacido.

ABSTRACT

Since the late 2020's it was anticipated that the SARS-CoV-2 coronavirus would stay with us indefinitely, but there was hope that we would be able to combat it at some point effectively so that it would not produce the severe illness and death that we were seeing at that time. The pandemic has continued with this coronavirus continually modifying itself to enter the human body more easily. The Omicron variant preferentially infects the upper respiratory tract. And some of its mutations appear to affect parts of the spike protein that bind to ACE2. One of the latest subvariants of the variants, BA.212.1, infects more people more rapidly, although cases of severe infection and deaths have declined considerably. The following is a summary of what has been known in this first quarter of the year 2022 about the particularities of the virus, how it infects and its consequences, the protection of vaccination, what's new about the pregnant woman and her newborn, and whether there is any good side to the occurrence of the COVID-19 pandemic.

Key words: SARS-CoV-2 coronavirus, variants, subvariants, Omicron COVID-19, Pregnant woman, Fetus, Newborn.

EVOLUCIÓN DEL SARS-CoV-2

El último lunes de mayo de 2022, la media de casos de COVID-19 de siete días en los Estados Unidos fue más de seis veces mayor que hace un año. Según el Centro de Recursos de Coronavirus de Johns Hopkins, la media de siete días fue 119,725 casos, cifra que se mantuvo en 17,887 casos el 28 de mayo del año 2021. Mientras tanto, la media de siete días de 470 muertes registradas en el Día de los Caídos de 2022 supuso un descenso respecto a las 637 del mismo día del año 2021⁽¹⁾.

Los Estados Unidos de América se encuentran ahora en medio de una nueva oleada relacionada con las variantes BA.2 y BA.2.12.1 de ómicron,



con más de 90,000 nuevos casos confirmados al día y un aumento del 20% en las hospitalizaciones. El número real de casos es probablemente inferior a 500,000 por día, pero muy superior a cualquiera de las oleadas anteriores en Estados Unidos, excepto con ómicron. Los CDC sugieren que la pandemia ha terminado. Hasta la semana pasada, el 43% de los nuevos casos eran atribuibles a BA.2.12.1, que está superando a BA.2 con su tasa de transmisión un 25% mayor. La BA.2.12.1 es distinta tanto de la ómicron BA.1 como de la BA.2; una mutación L452Q única y clave está presente en la espiga. Las múltiples subvariantes de ómicron compiten por una mayor evasión inmunológica; BA.2.12.1 (en paralelo a BA.4 y BA.5) tiene una sustancial ventaja de transmisión sobre BA.2. También ha disminuido la eficacia de las vacunas y los refuerzos, del 90-95% al 80% aproximadamente, así como la ocurrencia de hospitalización y muerte. Existe alta probabilidad de nuevas variantes más dañinas en los próximos meses. Aunque las vacunas y los fármacos contra el COVID son más eficaces que los de la gripe, el número de muertes, que ya supera las 175,000 en 2022, sigue siendo >10 veces superior al de la gripe estacional (unas 30,000 al año), lo que es totalmente inaceptable⁽²⁾.

Una proporción significativa de la transmisión de COVID-19 es asintomática o presintomática, potencialmente hasta el 60%, según un estudio de modelado de *JAMA Network Open* de 2021. Existe un mayor porcentaje de infecciones asintomáticas con ómicron que con las variantes anteriores, lo que se relacionaría con unos niveles base de inmunidad más elevados en la población cuando apareció dicha variante. Sin embargo, pueden infectar a otros, sobre todo ahora cuando los espacios que visita la gente no siempre están bien ventilados, y donde un gran número de individuos hablan en voz alta mientras comen⁽³⁾.

Un artículo reciente de la revista *Nature* se refiere a que probablemente sigan surgiendo millones de variantes cada día. Pero la mayoría de las mutaciones no mejoran la capacidad del virus para sobrevivir y reproducirse y son superadas por versiones más adecuadas. El comité de Pango utiliza un sistema jerárquico que indica la historia evolutiva de la variante siguiendo una secuencia alfabética de la A a la Z, luego de la AA a la AZ, de la BA a la BZ, y así sucesivamente. Separados por un punto, los números siguen

tes indican el orden de las ramas de ese linaje, por ejemplo, BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 y BA.5, las cinco primeras ramas del ancestro original de la ómicron. BA.2.12.1 es el duodécimo linaje que se ramifica a partir de BA.2 y la primera rama con nombre en ese duodécimo arbusto. Hasta ahora, solo cinco variantes han cumplido los criterios de la OMS para ser denominadas variantes preocupantes, al ser más transmisibles, virulentas o capaces de escapar a una respuesta inmunitaria que otras versiones. Esta secuenciación del SARS-CoV-2 casi no existe en algunas partes del mundo, y algunos países con brotes intensos han reducido la vigilancia genómica⁽⁴⁾.

El SARS-CoV-2 ha tenido miles de millones de oportunidades para reconfigurarse a medida que se extendía por el planeta, y sigue evolucionando, generando nuevas variantes y subvariantes. Dos años y medio después de que se extendiera por primera vez a los humanos, el virus ha cambiado repetidamente su estructura y su química. La última de las variantes y subvariantes del virus es la mal llamada BA.2.12.1, que forma parte de la variante ómicron. Es un 25% más transmisible que la subvariante BA.2. Ninguna vacuna o refuerzo puede crear un escudo perfecto contra la infección del SARS-CoV-2. Sin embargo, las vacunas reducen en gran medida el riesgo de enfermedad grave. Todas las vacunas utilizadas actualmente se basan en la secuencia genómica de la cepa original del virus de 2019, de Wuhan, China y, esencialmente, imitan la proteína de la espiga de esa versión del virus y desencadenan una respuesta inmune que es protectora cuando aparece el virus real. Pero las variantes pueden evadir muchos de los anticuerpos neutralizantes que son la primera línea de defensa del sistema inmunitario. Ómicron era más transmisible que delta, delta más que alfa y alfa más que las variantes anteriores que no tenían un nombre del alfabeto griego. Cuando una mutación ofrece alguna ventaja, el proceso de selección natural la favorecerá. Los científicos sudafricanos han identificado las subvariantes BA.4 y BA.5, que presentan mutaciones asociadas a la evasión inmunitaria. El número de casos está aumentando. Las subvariantes emergentes son expertas en eludir los anticuerpos neutralizantes en personas que se recuperaron de infecciones con la variante omicrónica original. Las subvariantes BA.4 y BA.5 tienen el potencial de dar lugar a una nueva ola de infecciones. Es decir, se está observando subvariantes de subva-



riantes. Cuando la variante ómicron arrasó con la población de Estados Unidos durante el invierno, casi como si fuera un virus completamente nuevo, el país estaba en gran parte vacunado. Y, sin embargo, aproximadamente 80 millones de personas se infectaron por primera vez en esa ola omicrónica. Las futuras variantes podrían ser más patógenas⁽⁵⁾. Las subvariantes BA.3 y BA.4 están circulando en el Perú.

Investigadores han buscado en PubMed, Embase y en la base de datos de la Biblioteca Cochrane todos los estudios que evaluaron la relación entre las troponinas cardíacas elevadas (cTns) y el riesgo de mortalidad a corto plazo por cualquier causa en pacientes con COVID-19. En comparación con los pacientes sin lesión miocárdica, el grupo con cTns elevadas se asoció con un aumento de la mortalidad a corto plazo (11 estudios, 29,128 sujetos, OR 3,17, IC del 95% 2,19 a 4,59, $p = 0,000$, $I^2 = 92,4\%$, p de heterogeneidad 0,00). Para el análisis dosis-respuesta, la elevación de la cTns 1 × percentil superior de referencia (URL) se asoció con un aumento de la mortalidad a corto plazo (OR 1,99; IC del 95%: 1,53 a 2,58; $p = 0,000$). La OR combinada de mortalidad a corto plazo por cada incremento de 1 × URL de cTns fue de 1,25 (IC del 95%: 1,22 a 1,28; $p = 0,000$). Los autores hallaron una relación dosis-respuesta positiva entre la lesión miocárdica y el riesgo de mortalidad por todas las causas a corto plazo, y proponen que la elevación de cTns $> 1 \times$ URL del percentil 99 se asocia con el aumento del riesgo de mortalidad a corto plazo⁽⁶⁾.

CON RELACIÓN AL COVID LARGO Y PERSISTENTE

Se ha implicado varios mecanismos fisiopatológicos en la patogénesis de las secuelas postagudas de la infección por SARS-CoV-2. En el Centro Clínico de los Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, Maryland, se inscribieron 189 adultos autorreferidos con infección por SARS-CoV-2 con al menos 6 semanas desde el inicio de los síntomas, 12% de los cuales fueron hospitalizados durante la enfermedad aguda. El grupo de control estaba formado por 120 personas sin antecedentes de COVID-19 y con anticuerpos negativos. En el momento de la inscripción, el 55% de la cohorte de COVID-19 y el 13% de los participantes de control manifestaron síntomas compatibles con el síndrome de estrés postraumático. Se observó un mayor riesgo de padecer secuelas postagudas en las mujeres y en aque-

llos con antecedentes de trastorno de ansiedad. Los participantes informaron una menor calidad de vida en las pruebas estandarizadas. Los hallazgos anormales en la exploración física y en las pruebas diagnósticas fueron infrecuentes. Los niveles de anticuerpos neutralizantes contra la proteína de la espiga fueron negativos en el 27% de la cohorte COVID-19 no vacunada y en ninguno de la cohorte COVID-19 vacunada⁽⁷⁾.

Un estudio clínico prospectivo que evaluó a pacientes entre 28 y 60 días después de la hospitalización por COVID-19 revela un aumento de la inflamación cardiorrenal, reducción de la función pulmonar y peores resultados clínicos autodeclarados en los pacientes en relación con los participantes de control. A los 28 a 60 días después del alta, los pacientes con COVID-19 mostraron mayor incidencia de afectación cardiorrenal y activación de la vía de la hemostasia, peor calidad de vida relacionada con la salud según las encuestas EQ-5D-5L, peor ansiedad y depresión según el cuestionario PHQ-4 y menor utilización máxima de oxígeno (y, por tanto, menor capacidad de ejercicio aeróbico). Uno de cada ocho pacientes posCOVID-19 (13%) tenía un diagnóstico de miocarditis altamente probable. Este resultado ilustra que la gravedad de la enfermedad multisistémica debida al COVID-19, más que la enfermedad preexistente, es uno de los factores más importantes que provocan el síndrome posCOVID-19. Durante el seguimiento (media de 450 días), el 15% de los pacientes originalmente hospitalizados por COVID-19 y el 7% de los participantes de control habían sido rehospitalizados o habían fallecido, y el 68% de los pacientes posCOVID-19 habían recibido atención secundaria ambulatoria, en comparación con el 26% de los participantes de control⁽⁸⁾.

Los investigadores suecos han identificado más de un millón de personas que dieron positivo en la prueba del SARS-CoV-2 entre febrero de 2020 y mayo de 2021. En ellos se ha estudiado la incidencia de la primera trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP) y hemorragia durante los 180 días siguientes. Los controles fueron una cohorte emparejada de 4 millones de personas que no tuvieron COVID-19. Tras el ajuste, los riesgos de TVP, EP y hemorragia fueron significativamente mayores en los 30 días posteriores al diagnóstico de COVID-19 en comparación con los no diagnosticados (cocientes de riesgo: 5, 33 y 2, respectivamente), riesgos que



permanecieron significativamente elevados durante 3, 6 y 2 meses, respectivamente, principalmente en los pacientes hospitalizados⁽⁹⁾.

Se ha investigado si la persistencia del antígeno del SARS-CoV-2 subyace al síndrome de COVID-19 postagudo. Se encontró la expresión del ARN del SARS-CoV-2 en la mucosa intestinal ~7 meses después de COVID-19 agudo leve en 32 de 46 pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria. La proteína de la nucleocápside viral persistió en 24 de 46 pacientes en el epitelio intestinal y en las células T CD8+. La expresión del antígeno del SARS-CoV-2 no era detectable en las heces y la persistencia del antígeno viral no estaba relacionada con la gravedad del COVID-19 agudo, el tratamiento inmunosupresor o la inflamación intestinal. Los resultados indican que la persistencia del antígeno del SARS-CoV-2 en los tejidos infectados sirve de base para el COVID-19 postagudo. El concepto de que la persistencia del antígeno viral instiga la perturbación inmunitaria y el COVID-19 postagudo requiere su validación en ensayos clínicos controlados⁽¹⁰⁾.

Pocos estudios longitudinales han informado sobre los efectos persistentes en la salud de COVID-19, pero con seguimiento limitado a un año después de la infección aguda. Se ha publicado un estudio de cohorte longitudinal y ambidireccional de personas que habían sobrevivido a la hospitalización con COVID-19 y que habían sido dados de alta. Se midieron los resultados de salud a los 6 meses (del 16 de junio al 3 de septiembre de 2020), 12 meses (del 16 de diciembre de 2020 al 7 de febrero de 2021) y 2 años (del 16 de noviembre de 2021 al 10 de enero de 2022) después de la aparición de los síntomas, con una prueba de distancia de marcha de 6 minutos, pruebas de laboratorio y una serie de cuestionarios sobre los síntomas, salud mental, calidad de vida relacionada con la salud, regreso al trabajo y si recibió atención médica después del alta. Un subgrupo de supervivientes de COVID-19 tuvo pruebas de función pulmonar e imágenes de tórax en cada visita. 2,469 pacientes con COVID-19 fueron dados de alta del Hospital Jin Yintan (Wuhan, China) entre el 7 de enero y el 29 de mayo de 2020; 1,192 supervivientes de COVID-19 completaron las evaluaciones en las tres visitas de seguimiento y fueron incluidos en el análisis final, 1,119 (94%) de los cuales asistieron a la entrevista cara a cara 2 años después de la infección. Independientemente de la gravedad

inicial de la enfermedad, los supervivientes de COVID-19 tuvieron mejoras longitudinales en la salud física y mental, y la mayoría volvió a su trabajo original en un plazo de 2 años. Sin embargo, la carga de secuelas sintomáticas siguió siendo bastante alta, y los supervivientes de COVID-19 tenían un estado de salud notablemente inferior al de la población general a los 2 años⁽¹¹⁾.

Los grupos de edad con menor cobertura de vacunación han experimentado el mayor aumento de seroprevalencia. La oleada de COVID-19 por ómicron de 2021 en EE. UU. tuvo un número de casos récord, pero ha faltado la declaración de las infecciones asintomáticas y del uso de pruebas en casa. Investigadores de los CDC de EE. UU. han utilizado una muestra representativa a nivel nacional de muestras de sangre analizadas en laboratorios comerciales por razones no relacionadas con el COVID-19, para estimar la proporción de personas con anticuerpos contra la nucleocápside del SARS-CoV-2, que indica una infección natural. El análisis de muestras de conveniencia de 45,000 a 75,000 especímenes cada 4 semanas entre septiembre de 2021 y febrero de 2022 halló que la seroprevalencia aumentó en grupos de toda edad del 34% en diciembre de 2021 al 58% en febrero de 2022. Los mayores aumentos se produjeron en niños (rango de edad, 0 a 11 años, del 44% al 75%) y adolescentes (rango de edad, 12 a 17, del 46% al 74%). En febrero de 2022, tres cuartas partes de los niños y adolescentes se habían infectado con el SARS-CoV-2, y aproximadamente un tercio de estas infecciones se produjeron durante la oleada ómicron⁽¹²⁾.

RECuento DE LOS MUERTOS GLOBALES DE COVID-19

La OMS ha estimado que entre enero de 2020 y diciembre de 2021 se produjeron en todo el mundo (en 194 países) entre 14 y 9 millones de muertes en exceso (rango de incertidumbre: 13,3 millones a 16,6 millones) por COVID-19. Esto representa más de 2,5 veces el número de muertes por COVID-19 notificadas. Fue mayor para los hombres (57% frente al 43% de mujeres) y más en los países de ingresos medios y bajos. El mayor número de muertes en exceso por cada 100,000 personas en 2020 y 2021 se produjo en el Perú (437), Rusia (367), Sudáfrica (200), India (171) Brasil (160), Turquía (156) y Estados Unidos (140). Entre los países con bajas tasas de exceso de mortalidad se en-



cuentran China, Australia, Japón y Noruega^(13,14). Las estimaciones mundiales de la OMS son inferiores a los 18,2 millones de muertes (17,1 millones a 19,6 millones) comunicados por el *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) y a los 17,7 millones de muertes (13,9 millones a 21,1 millones) estimados por *The Economist* para el mismo periodo. En cambio, los recuentos gubernamentales de las muertes mundiales por COVID-19 en 2020-2021 recogidos en *Coronavirus App* sugieren que la cifra es inferior a 6 millones. La diferencia de 3 millones de muertes entre los tres modelos no es trivial. En primer lugar, las lagunas en los datos reales de mortalidad persisten en el siglo XXI. En los análisis de la OMS de 194 países, no se disponía de datos de mortalidad para 85 países, 41 de los cuales están en África. En segundo lugar, la India es el país en el que se pierden más muertes por COVID-19 (2,5 millones a 4,5 millones). No se registran 3 de los 10 millones de muertes anuales de la India, y las mayores diferencias se dan en los estados más pobres y entre las mujeres. En tercer lugar, el bloqueo severo de Wuhan (China) a principios de 2020 provocó muy pocas muertes en el resto del país. Sin embargo, China se enfrenta ahora a una gran ola omicrónica, con un gran número de personas mayores no vacunadas o insuficientemente vacunadas, lo que en el caso de Hong Kong provocó picos bruscos pero breves en las tasas de mortalidad. En cuarto lugar, la mayor sorpresa en la mortalidad por COVID-19 podría provenir de África. Los datos preliminares sugieren que las poblaciones de muchos entornos urbanos de África, con diversas oleadas virales, presentan una seropositividad al SARS-CoV-2 superior al 60%, pero relativamente pocas muertes. Por último, de los 55 millones de personas que murieron en el mundo en 2019, casi 50 millones eran mayores de 15 años. Sin embargo, la mayoría de las encuestas demográficas se centran en las muertes infantiles y maternas, prestando poca atención a la mortalidad adulta⁽¹⁵⁾. Y recientemente los científicos que trabajan con la Organización Mundial de la Salud han corregido algunos errores sorprendentes en sus estimaciones de cuántas muertes ha causado la pandemia. En una revisión de un documento técnico sobre sus métodos, los investigadores redujeron la estimación de muertes relacionadas con la pandemia en Alemania en un 37%, situando su tasa de exceso de muertes por debajo de las del Reino Unido y España. También aumentaron su estimación para Suecia en un 19%⁽¹⁴⁾.

EXPECTATIVA DE VIDA LUEGO DE DOS AÑOS DE LA PANDEMIA

Muchos países han visto disminuir su esperanza de vida media durante la pandemia. Estados Unidos perdió más de 2 años de esperanza de vida media durante 2020-2021, lo mismo que Polonia, pero menos que Bulgaria, más que Chile, Grecia, Inglaterra y Gales, España, Italia. La esperanza de vida en algunos países se ha recuperado. Sin embargo, los cálculos de la esperanza de vida tienden a dar más peso a las muertes prematuras de los más jóvenes, porque en esos casos se pierden más años de vida. En Estados Unidos también se produjo un notable exceso de muertes en los grupos de edad más jóvenes. Las mayores incertidumbres en los estudios sobre el exceso de muertes no se dan en las naciones europeas con muchos datos, sino en los países que no publican datos puntuales sobre la mortalidad por todas las causas⁽¹⁴⁾.

Hasta finales de mayo 2022, se han producido más de 80 millones de casos de COVID-19 en los Estados Unidos, y la enfermedad ha cobrado la vida de más de un millón de personas. La mortalidad por COVID-19 es dos a tres veces mayor para los latinos que para los blancos no hispanos, y esta pandemia ha disminuido la llamada paradoja latina (o hispana) - el hecho de que durante años los latinos que viven en Estados Unidos han tenido una ventaja en la esperanza de vida sobre los blancos no hispanos. En 2019, los datos de los CDC mostraron que la esperanza de vida de los latinos era de 81,9 años, 3,1 años más que la de los blancos. Las muertes por COVID-19 acortaron la esperanza de vida en 2020 para todas las personas en Estados Unidos en algo más de un año -a unos 77,5 años- y la esperanza de vida de los latinos se desplomó en algo más de tres años hasta 78,8 años⁽¹⁶⁾.

EFICACIA DE LA VACUNACIÓN CONTRA EL COVID-19

Para conocer la eficacia del refuerzo homólogo y heterólogo de la vacuna contra el COVID-19, se realizó un análisis de casos y controles (prueba negativa) para evaluar la eficacia de cuatro regímenes de vacunación contra la infección sintomática por el SARS-CoV-2 durante un periodo en el que la variante ómicron era la predominante: a) una dosis única de Ad26.COVS.2, b) una dosis úni-



ca de Ad26.COVID-19 más una dosis de refuerzo de Ad26.COVID-19 (Ad26.COVID-19/Ad26.COVID-19), c) una dosis única de Ad26.COVID-19 más una dosis de refuerzo de vacuna de ARNm (Ad26.COVID-19/ARNm), y d) dos dosis de una vacuna de ARNm más una dosis de refuerzo de vacuna de ARNm (ARNm/ARNm/ARNm). En los regímenes que incluían una vacuna de ARNm, se utilizó la vacuna BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) o la vacuna ARNm-1273 (Moderna). La eficacia de la vacuna Ad26.COVID-19 (Johnson & Johnson-Janssen), en comparación con la no vacunación, contra la infección sintomática fue del 17,8% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 4,3 a 29,5) durante el periodo de 14 días a 1 mes desde la recepción de la última dosis y del 8,4% (IC del 95%, 1,5 a 14,8) durante el periodo de 2 a 4 meses desde la recepción de la última dosis. Los valores correspondientes para el régimen Ad26.COVID-19/Ad26.COVID-19 fueron 27,9% (IC del 95%, 18,3 a 36,5) y 29,2% (IC del 95%, 23,1 a 34,8); para el régimen Ad26.COVID-19/ARNm, 61,3% (IC 95%, 58,4 a 64,0) y 54,3% (IC 95%, 52,2 a 56,3); y para el régimen ARNm/ARNm/ARNm, 68,9% (IC 95%, 68,3 a 69,5) y 62,8% (IC 95%, 62,2 a 63,4). Estos resultados muestran que todos los regímenes que incluían una dosis de refuerzo, en comparación con la no vacunación, ofrecieron protección contra la infección sintomática por ómicron (los intervalos de confianza del 95% no incluían el 0). Sin embargo, la eficacia de la vacuna era mayor para los regímenes que incluían una dosis de refuerzo de una vacuna de ARNm y era menor para el régimen homólogo Ad26.COVID-19/Ad26.COVID-19⁽¹⁷⁾.

MORTALIDAD EN COVID-19 ENTRE LAS MUJERES QUE RECIBEN TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA

Datos observacionales recientes y limitados han sugerido que puede haber un efecto protector de los estrógenos en la gravedad de la enfermedad COVID-19. Se investigó la asociación entre la terapia de reemplazo hormonal (TRH) o el uso de la píldora anticonceptiva oral combinada (PAOC) y la probabilidad de muerte en mujeres con COVID-19 en los registros médicos informatizados del Centro de Investigación y Vigilancia del Real Colegio de Médicos Generales de Oxford. Se identificó una cohorte de 1,863,478 mujeres mayores de 18 años. Hubo 5,451 casos de COVID-19 dentro de la cohorte. La TRH se asoció con una reducción de la mortalidad por todas las causas en COVID-19 (OR ajustado 0,22; IC del 95%: 0,05 a 0,94). No se notificaron eventos de mortalidad por todas las causas en las mujeres a las que se les prescribió PAOC⁽¹⁸⁾.

COVID-19 Y EMBARAZO

Los futuros padres de todo el mundo han experimentado cambios en la forma de atención de los partos a causa del COVID-19, incluidas las restricciones al acceso a las salas de parto y la presencia de acompañantes durante el parto, así como los cambios en los planes para el parto. Un documento informa las experiencias de 477 familias en Inglaterra. La proporción de padres que informaron sobre intervenciones en el parto (por ejemplo, una cesárea de emergencia) fue mayor de lo que se había conocido anteriormente, al igual que las incertidumbres relacionadas con el parto y la mala comunicación, lo que provocó un aumento de los sentimientos de ansiedad y altos niveles de emociones negativas⁽¹⁹⁾.

Datos basados en el 99,9% de todos los 2021 registros de nacimiento recibidos y procesados por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud de los EE. UU. indican que el número provisional de nacimientos para Estados Unidos en 2021 fue de 3,659,289, un 1% más que en 2020 y primer aumento en el número de nacimientos desde 2014. La tasa general de fecundidad fue de 56,6 nacimientos por cada 1,000 mujeres de 15 a 44 años, un 1% más que en 2020 y el primer aumento de la tasa desde 2014. La tasa de fecundidad total fue de 1,663,5 nacimientos por cada 1,000 mujeres en 2021, un 1% más que en 2020. Las tasas de natalidad disminuyeron para las mujeres en los grupos de edad de 15 a 24 años, aumentaron para las mujeres en los grupos de edad de 25 a 49 años, y se mantuvieron sin cambios para las adolescentes de 10 a 14 años en 2021. La tasa de natalidad de las adolescentes de 15 a 19 años disminuyó un 6% en 2021, hasta 14,4 nacimientos por cada 1.000 mujeres; las tasas disminuyeron tanto para las adolescentes más jóvenes (de 15 a 17 años) como para las mayores (de 18 a 19 años). La tasa de partos por cesárea aumentó al 32,1% en 2021; la tasa de partos por cesárea de bajo riesgo también aumentó al 26,3%. La tasa de nacimientos prematuros aumentó un 4% en 2021, hasta el 10,5%, la tasa más alta registrada desde 2007. En resumen, en 2021 ha ocurrido el mayor número de nacimientos y aumento de la tasa general de fecundidad desde 2014, con incremento de las tasas de natalidad en las mujeres de 25 a 49 años y disminución en las adolescentes. Aumentaron las cesáreas y los nacimientos prematuros⁽²⁰⁾.



Se ha hallado que la inmunidad humoral materna después de la infección por SARS-CoV-2 disminuye durante el embarazo, lo que resulta en títulos de protección bajos o ausentes para una proporción significativa de pacientes. Una única dosis de refuerzo de la vacuna con ARNm BNT162b2 indujo en un estudio un fuerte aumento de los títulos de protección tanto para la madre como para el recién nacido, con síntomas leves tras la vacunación⁽²¹⁾.

En otro estudio se ha cuantificado cómo ciertas comorbilidades podrían afectar al riesgo de que se produzca un caso de COVID-19, definido como el hecho de contraer una infección por COVID-19 después de estar completamente vacunado. Se conoce que muchos de los grupos de personas con comorbilidades tienen un mayor riesgo de sufrir una infección intermitente. El estudio halló que las personas embarazadas tienen 1,91 veces más probabilidades de sufrir una infección, las personas con un trasplante de órgano sólido tienen 1,83 veces más probabilidades y las personas con una deficiencia del sistema inmunitario tienen 1,63 veces más probabilidades. Sin embargo, no se encontró que el cáncer o el síndrome de Down aumentasen el riesgo de una infección por COVID. Estos resultados apoyan la recomendación de los CDC de que los pacientes con una comorbilidad de alto riesgo -en este caso las gestantes- pueden necesitar un mayor control para prevenir la infección más allá de la vacunación, para minimizar el riesgo de una infección por COVID-19⁽²²⁾.

En un estudio de cohorte retrospectivo, 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). El estudio incluyó a 14,104 pacientes embarazadas y púerperas, con una edad media de 29,7 años, que dieron a luz entre marzo de 2020 y diciembre de 2020 en 17 hospitales de EE. UU. En general, 2,352 de las pacientes incluidas dieron positivo a la infección por SARS-CoV-2 con la prueba de ácido nucleico o antígeno, mientras las 11,752 pacientes restantes no lo dieron. Entre las positivas al SARS-CoV-2 en el embarazo, el 80,1% lo hicieron en el tercer trimestre y 4,4%

18 días después del parto. El resultado primario fue una combinación de muerte materna o morbilidad grave relacionada con trastornos hipertensivos del embarazo, hemorragia posparto o infección distinta del SARS-CoV-2. La infección por SARS-CoV-2 estuvo significativamente relacionada con el resultado primario: 13,4% frente al 9,2% de las pacientes sin resultado positivo. Las cinco muertes maternas se produjeron en el grupo de SARS-CoV-2. Por otra parte, la gravedad moderada o superior de COVID-19 se relacionó significativamente con el resultado primario, 26,1% frente a 9,2%, y con el parto por cesárea, 45,4% frente a 32,4%, respectivamente. La infección leve o asintomática no se asoció significativamente con el resultado primario o con la cesárea⁽²³⁾.

La infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo y la placentitis COVID se asocian a un mayor riesgo de mortinato. Se ha investigado la presencia de viremia materna en personas con infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo que tenían placentitis histológica frente a las que no tenían placentitis. Se realizó la qRT-PCR del SARS-CoV-2 en el plasma de 6 pacientes con placentitis COVID y 12 controles emparejados sin placentitis. La infección por SARS-CoV-2 se produjo entre el 4/2020 y 1/2021; la latencia entre el diagnóstico de SARS-CoV-2 y el parto fue de 0 a 76 días. Dos casos de placentitis demostraron viremia (1 mortinato y 1 niño sano), mientras que 12/12 controles fueron negativos. Las investigaciones futuras podrían considerar la viremia como un posible marcador de placentitis por COVID⁽²⁴⁾.

En comparación con los bebés nacidos antes de la pandemia de COVID-19, los nacidos durante la pandemia han presentado un menor desarrollo cerebral fetal, lo que se relacionó con los mayores niveles de angustia en las mujeres que dieron a luz durante la pandemia. El estudio con resonancia magnética reveló que la cohorte pandémica tenía volúmenes más pequeños de materia blanca fetal (media de mínimos cuadrados, 93,3 cm³ frente a 99,1 cm³; $p < 0,01$), hipocampo (media de mínimos cuadrados, 8,2 cm³ frente a 8,7 cm³; $p = 0,01$) y cerebelo (media de mínimos cuadrados, 1 cm³ frente a 1,1 cm³; $p < 0,01$) en comparación con el grupo prepandémico. Además, la superficie cortical de los cuatro lóbulos fue significativamente menor en el grupo pandémico. Los índices de giro local de



los cuatro lóbulos también fueron significativamente menores en la cohorte pandémica, lo que indica un menor plegamiento cortical. La cohorte pandémica también tenía profundidades sulcales significativamente menores en los lóbulos frontal, parietal y occipital en comparación con la cohorte prepandémica⁽²⁵⁾. ¿Deberíamos sugerir a las parejas jóvenes que desean tener descendencia considerar postergar la gestación hasta que conozcamos más sobre los resultados de la gestante infectada por el SARS-CoV-2 y su recién nacido?

Un estudio proveniente de Noruega reveló que, de 21,643 niños nacidos vivos, 9,739 (45,0%) eran hijos de mujeres que recibieron una segunda o tercera dosis de la vacuna COVID-19 durante el embarazo. La tasa de incidencia en los primeros 4 meses de vida de una prueba positiva para el SARS-CoV-2 fue de 5,8 por cada 10,000 días de seguimiento. Los bebés de madres vacunadas durante el embarazo tenían un menor riesgo de dar positivo en la prueba en comparación con los bebés de madres no vacunadas y un menor riesgo durante el periodo dominado por la variante delta (tasa de incidencia, 1,2 frente a 3,0 por 10,000 días de seguimiento; cociente de riesgos ajustado, 0,29; IC del 95%, 0,19 a 0,46) en comparación con el periodo ómicron (tasa de incidencia, 7,0 frente a 10,9 por 10,000 días de seguimiento; cociente de riesgos ajustado, 0,67; IC del 95%, 0,57 a 0,79). Los resultados de este estudio de cohortes sugieren un menor riesgo de dar positivo en la prueba del SARS-CoV-2 durante los primeros 4 meses de vida entre los bebés nacidos de madres que fueron vacunadas durante el embarazo. La vacunación materna contra el COVID-19 puede proporcionar una protección pasiva a los lactantes de corta edad, para los que actualmente no se dispone de vacunas contra el COVID-19⁽²⁶⁾.

La desinformación en torno a las vacunas COVID-19 ha sido generalizada. El último Monitor de Vacunas COVID-19 de la KFF descubre que 14% de los adultos y 24% de las mujeres embarazadas o que planean gestar creen que las gestantes no deben vacunarse contra el COVID-19. Mientras que la mayoría del público dice tener al menos algo de confianza en la seguridad de las vacunas COVID-19 para los adultos en general, menos de la mitad dicen estar 'muy confiados' de que la vacuna es segura para las embarazadas. Se recuerda que las gestantes fueron

excluidas de los ensayos iniciales de la vacuna COVID-19, y los CDC estiman que alrededor de tres de cada diez mujeres que gestan siguen sin vacunarse. Los CDC también recomiendan la vacuna COVID-19 para las que están amamantando, aunque 10% de los adultos y 17% de mujeres que gestan o planean gestar dicen haber oído y creen que no es seguro que las mujeres que están lactando se vacunen contra el COVID-19. Y otro 7% de los adultos y 16% de gestantes o de mujeres que planean gestar dicen haber oído y creen que se ha demostrado que las vacunas COVID-19 causan infertilidad⁽²⁷⁾.

VUELVEN LOS VIRUS QUE ESTABAN EN PAUSA DURANTE LA PANDEMIA COVID

Durante estos dos años, mientras la pandemia COVID perturbaba la vida en todo el mundo, otras enfermedades infecciosas se retiraron. Ahora, mientras el mundo disminuye rápidamente las medidas para frenar la propagación del COVID, los virus y bacterias que estaban en pausa están regresando y se comportan de manera inesperada. En los dos últimos inviernos las temporadas de gripe fueron más suaves, pero la gripe está aumentando, aún en países que gozan de la primavera. El adenovirus de tipo 41, que causaba brotes inocuos de enfermedades gastrointestinales, pudiera estar desencadenando hepatitis grave en niños pequeños sanos. El virus respiratorio sincicial (VRS), que causa enfermedades en invierno, provocó brotes de la enfermedad en niños en el verano pasado y a principios de otoño en Estados Unidos y Europa. Y ahora el virus de la viruela del mono, que generalmente solo se encuentra en África Occidental y Central, está provocando un brote sin precedentes en Europa, Norteamérica, Oriente Medio, Australia⁽²⁸⁾ y Sudamérica. A principios de junio, la OMS ha informado que se han confirmado 780 casos de viruela del mono en 27 países donde el virus no es endémico, y sostiene que el nivel de riesgo global es moderado. A pesar de la limitada información epidemiológica y de laboratorio, la OMS ha registrado la viruela del mono en el Reino Unido (207), España (156), Portugal (138), Canadá (58) y Alemania (57), y algunos casos en Argentina, Australia, Marruecos y Emiratos Árabes Unidos⁽²⁹⁾; probablemente los haya también en Brasil. La mayoría de los pacientes son varones de 20 a 55 años, especialmente en quienes tienen relaciones sexuales con otros varones. Países como



Canadá, Reino Unido y Estados Unidos han comenzado a aplicar una estrategia denominada 'vacunación en anillo' que intenta detener la propagación de la viruela del mono. Se trata de administrar vacunas contra la viruela -que podrían tener un 85% de eficacia contra la viruela del mono porque son virus relacionados- a personas que han estado expuestas por estrecho contacto con una persona infectada.

¿CONTINÚA EL MUNDO SIN ESTAR PREPARADO PARA LA PRÓXIMA PANDEMIA?

En mayo de 2021, el Panel Independiente para la Preparación y Respuesta ante una Pandemia hizo un llamamiento a la aplicación urgente de un paquete de intervenciones transformadoras para poner fin a la emergencia de la COVID-19 y convertirla en la última pandemia de tal devastación. Las recomendaciones del Panel abordaban las áreas de liderazgo al más alto nivel, equidad, nueva financiación, una OMS más fuerte, vigilancia moderna de la enfermedad y preparación nacional. Sin embargo, en el año transcurrido desde el lanzamiento del informe se comunicó que otros 2 a 8 millones de personas habían muerto a causa del COVID-19. El exceso de muertes por COVID-19 se sitúa entre 14 y 21 millones, crisis que ha debilitado la capacidad de los países para resistir otros problemas globales. Se estima que los impactos combinados de la pandemia, la invasión rusa de Ucrania y el aumento de la inflación en muchos países empujarán hasta 95 millones más de personas a la pobreza en 2022 en comparación con las proyecciones anteriores a la pandemia. Las consecuencias son más enfermedades y muertes, sistemas sanitarios al límite, profundización de las divisiones sociales, aumento de las desigualdades económicas y más pérdidas para los hogares. Los gobiernos deberían informar de forma transparente sobre la financiación de la investigación y el desarrollo, y condicionar la financiación pública a acuerdos que garanticen la transferencia de tecnología y la concesión voluntaria de licencias para asegurar una distribución equitativa. La coordinación nacional de la preparación para la pandemia debe ser supervisada por los jefes de estado y de gobierno, con una inversión nacional sostenida en salud pública y en los sistemas más amplios de protección sanitaria y social para la preparación y la respuesta, incluyendo políticas que aborden las desigualdades para proteger a los vulnerables⁽³⁰⁾.

A lo largo de seis oleadas de COVID-19 en Japón, a pesar de tener la población más envejecida del mundo y de estar densamente poblada, el número de casos y muertes per cápita ha sido significativamente menor que en otros países del G7. Japón tiene altas tasas de vacunación, especialmente entre las personas mayores, y el uso de mascarillas es común. La constitución japonesa prohíbe los cierres estrictos, y se han mantenido las actividades sociales y económicas. Al comienzo de la pandemia, más de 8,000 enfermeras de salud pública en 400 centros de salud pública realizaban un rastreo 'retrospectivo' de contactos para enfermedades como la tuberculosis, con el fin de identificar cómo se infectaban las personas, y ese sistema se adaptó rápidamente a COVID-19. A finales de febrero de 2020, los científicos habían identificado muchos grupos de transmisión y se dieron cuenta de que la mayoría de las personas infectadas no contagiaban a nadie más, pero, unos pocos infectaban a muchos. Se conocía que los virus respiratorios se transmiten principalmente a través de los aerosoles, lo que llevó a advertir sobre las '3C' (*sanmitsu*): entornos cerrados, condiciones de hacinamiento y entornos de contacto cercano. Se pidió a la gente que evitara los bares de karaoke, clubes nocturnos y las comidas en interiores, que fue cumplida en gran medida. Además, existen vacunas de refuerzo, antivirales, mejor atención clínica y medidas de salud pública, como monitores de CO2 para controlar la ventilación en los edificios públicos⁽³¹⁾.

Mientras tanto, y dado el aumento de infectados por COVID-19, el 31 de mayo el Departamento de Justicia de EE. UU. pidió a un tribunal federal de apelación que anulara la orden de abril de un juez del Tribunal de Distrito de EE. UU. que declaraba ilegal el mandato del gobierno de exigir mascarillas en los aviones, autobuses y centros de tránsito. Horas después de que el juez federal de Florida declarara ilegal el mandato, el gobierno de Biden dijo que dejaría de aplicarlo⁽³²⁾.

EL LADO POSITIVO DE LA PANDEMIA COVID-19

Al iniciar el tercer año de la pandemia, millones de personas han perdido la vida y hay una magnitud de enfermos con COVID prolongado. Viendo el desastre causado en los sistemas de salud, en la economía, en el empleo, en la vida familiar, en la educación de niños y jóvenes, es difícil pensar si esta pandemia ha dejado algo



positivo. Sin embargo, Topol ha hallado algo que transformará la capacidad de prevenir y tratar una amplia gama de enfermedades en las próximas décadas. Antes de COVID-19, la combinación de ARNm y nanopartículas nunca se había administrado a gran escala, pero ahora se han administrado más de 2,000 millones de dosis en más de 170 países de todo el mundo. La historia del ARNm y las nanopartículas se había ido construyendo a lo largo de muchas décadas, desde los años sesenta, pero los primeros ensayos clínicos se produjeron en torno a 2015 y la primera aprobación por parte de la Administración Federal de Medicamentos para las pruebas en enfermedades infecciosas más allá del SARS-CoV-2 fue en 2019. Así, la vacunación con ARNm + nanopartículas provocó resistencia a las garrapatas y evitó experimentalmente la infección por *B. burgdorferi*, el agente de la enfermedad de Lyme. El potencial de estas vacunas multivalentes de ARNm + nanopartículas para proteger contra el COVID, la gripe y el virus sincitial respiratorio también se ha puesto de manifiesto en los ensayos clínicos y constituirá la base de las vacunas pan-*sarbecovirus* y pan- β -coronavirus en desarrollo. Esta premisa de inducir la inmunidad contra una diana también se aplica al cáncer, con notable éxito de la inmunoterapia dirigida a formas específicas de cáncer, por vía intravenosa o directamente en el tumor. Del mismo modo, los trastornos genéticos serían objetivos de antígenos proteicos, con ensayos clínicos en afecciones como la fibrosis quística, la deficiencia de ornitina transcarbamilasa y la amiloidosis de transtiretina. También existen las llamadas vacunas tolerogénicas, con el efecto contrario, en un modelo experimental de esclerosis múltiple y con importantes implicancias para todas las enfermedades autoinmunes, como la diabetes de tipo 1, la artritis reumatoide y psoriásica, la esclerosis sistémica, el lupus eritematoso sistémico y varias otras. Topol afirma que, algún día, recordaremos la pandemia como un extraordinario renacimiento de la biomedicina, que ha dado lugar a una plataforma pluripotente validada con refinamientos y aplicaciones aparentemente ilimitadas⁽³³⁾.

Finalmente, la Universidad Católica de Lovaina en Bélgica ha anunciado que sus investigadores han logrado identificar la clave que permite al virus COVID-19 atacar las células, logrando ocluir la cerradura para bloquear los puntos de

unión de la proteína S del virus e impedir que interactúe con la célula, evitando así la infección. Esto abre la esperanza de una terapia antiviral administrada por aerosol en caso de infección o de contacto de riesgo. Este descubrimiento también es interesante para contrarrestar otros virus con factores de fijación similares^(34,35).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACOG. Data show US seven-day average of COVID-19 cases is six times what it was last year as summer begins. Today's Headlines. May 31, 2022.
2. Topol E. The Covid capitulation. Ground Truths. May 15, 2022. https://erictopol.substack.com/p/the-covid-capitulation?utm_campaign=post&s=r
3. Henderson J. Most COVID transmission is still asymptomatic. Medpage Today. Yahoo!news May 11, 2022.
4. Maxmen A. Why call it BA.2.12.1? A guide to the tangled Omicron family. Nature. 27 May 2022. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01466-9>
5. Achenbach J. Virus mutations aren't slowing down. New omicron subvariant proves it. The Washington Post May 1, 2022.
6. Li Y, Pei H, Zhou C, Lou Y. Myocardial Injury Predicts Risk of Short-Term All-Cause Mortality in Patients With COVID-19: A Dose-Response Meta-Analysis. Front Cardiovasc Med. 2022 May 2;9:850447. doi: 10.3389/fcvm.2022.850447
7. Sneller MC, Liang CJ, Marques AR, Chung JY, Shanbhag SM, Fontana JR, et al. A longitudinal study of COVID-19 sequelae and immunity: baseline findings. Ann Intern Med. [Epub 24 May 2022]. doi:10.7326/M21-4905
8. Morrow AJ, Sykes R, McIntosh A, Kamdar A, Bagot C, Bayes HK, et al; CISCO-19 Consortium, Mangion K, Berry C. A multisystem, cardio-renal investigation of post-COVID-19 illness. Nat Med. 2022 May 23. doi: 10.1038/s41591-022-01837-9
9. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Häggström Lundevaller E, Sund M, Conolly A-MF. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: Nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. BMJ. 2022 Apr 6; 377:e069590. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069590>
10. Zollner A, Koch R, Jukic A, Pfister A, Meyer M, Rössler A, Kimpel J, Adolph TE, Tilg H. Postacute COVID-19 is Characterized by Gut Viral Antigen Persistence in Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology. 2022 May 1:S0016-5085(22)00450-4. doi: 10.1053/j.gastro.2022.04.037
11. Huang L, Li X, Gu X, Zhang H, Ren LL, Guo L, et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalization with COVID-19: a longitudinal cohort study. Lancet Resp Med. Published: May 11, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00126-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00126-6)
12. Clarke KEN, Jones JM, Deng Y, Nycz E, Lee A, Iachan R, et al. Seroprevalence of infection-induced SARS-CoV-2 antibodies — United States, September 2021–February 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Apr 29, 2022;71(17):606-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7117e3>



13. Grimley N, Cornish J, Stylianou N. Covid: World's true pandemic death toll nearly 15 million, says WHO. BBC News. 5 May 2022.
14. Van Noorden R. COVID deaths tolls: scientists acknowledge errors in WHO estimates. *Nature*. 2022;606:242-24. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01526-0>
15. Jha P, Brown PE, Ansumana R. Counting the global COVID-19 dead. *Lancet*. Published May 06, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00845-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00845-5)
16. Castaneda R. Lives cut short: COVID-19's heavy burden on older Latinos. *U.S. News*. June 1, 2022.
17. Accorsi EK, Britton A, Shang N, Fleming-Dutra KE, Gelles RL, Smith ZR, et al. Effectiveness of homologous and heterologous Covid-19 booster. *NEJM*. May 25, 2022. DOI: 10.1056/NEJMc2203165
18. Dambha-Miller H, Hinton W, Wilcox CR, Joy M, Feher M, et al. Mortality in COVID-19 among women on hormone replacement therapy: a retrospective cohort study. *Fam Pract*. 2022 May 17;cmac041. doi: 10.1093/fampra/cmac041. Online ahead of print
19. Aydin E, Glasgow KA, Weiss SM, Khan Z, Austin T, Johnson MH, Barlow J, Lloyd-Fox S. Giving birth in a pandemic: women's birth experiences in England during COVID-19. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Apr 10;22(1):304. doi: 10.1186/s12884-022-04637-8
20. Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJK, Division of Vital Statistics, National Center for Health Statistics. Births: Provisional data for 2021. Report No. 20. May 2022.
21. Nevo L, Cahen-Peretz A, Vorontsov O, Frenkel R, Kabessa M, Cohen SM, et al. Boosting maternal and neonatal humoral immunity following SARS-CoV-2 infection using a single mRNA vaccine dose. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Apr 14:S0002-9378(22)00282-4. doi: 10.1016/j.ajog.2022.04.010
22. Little D, Barkley E, Kibitel J, Carrico N, McNitt J. Which comorbidities increase the risk of a COVID-19 breakthrough infection? Epic Research, March 31, 2022.
23. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, et al. Association of SARS-CoV-2 infection with serious maternal morbidity and mortality from obstetric complications. *JAMA*. 2022;327(8):748-59. doi:10.1001/jama.2022.1190
24. Mithal LB, Otero S, Simons LM, Hultquist JF, Miller ES, Ozer EA, Shanes ED, Goldstein JA. Low-level SARS-CoV-2 viremia coincident with COVID placentitis and stillbirth. *Placenta*. 2022 Apr;121:79-81. doi: 10.1016/j.placenta.2022.03.003
25. VanDewater K. Pandemic-induced distress in pregnancy alters fetal brain development. *Womens's Health & OB/GYN*. June 02, 2022.
26. Carlsen EØ, Magnus MC, Oakley L, Fell DB, Greve-Isdahl M, Kinge JM, Håberg SE. Association of COVID-19 vaccination during pregnancy with incidence of SARS-CoV-2 infection in infants. *JAMA Intern Med*. Published online June 01, 2022. doi:10.1001/jamainternmed.2022.2442
27. Sparks G, Lopes L, Montero A, Hamel L, Brodie M. KFF COVID-19 vaccine monitor: pregnancy misinformation – May 2022. May 27, 2022. https://www.kff.org/coronavirus-covid-19/poll-finding/kff-covid-19-vaccine-monitor-pregnancy-misinformation-may-2022/?_hsmi=2&_hsenc=p2ANqtz-TB4YzsFyL-OrXtCAQuBrBAbsT6mCj4q9B-DEGovjiXM6jk0GL3VfS1FqSy-9iqE-O3qVtB3ZYLbdavKWxBk3857jc6ivA
28. Branswell H. Viruses that were on hiatus during Covid are back – and behaving in unexpected ways. *STAT*. May 25, 2022.
29. Agencia AFP. Viruela del mono: la OMS informa de 780 casos de monkeypox en 27 países del mundo. *Diario El Comercio*, Lima, Peru. 5 June 2022.
30. Clark H, Cardenas M, Dybul M, Kazatchkine M, Liu J, Mili-band D, et al. Transforming or tinkering: the world remains unprepared for the next pandemic threat. *Lancet*. Published May 18, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00929-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00929-1)
31. Oshitani H. COVID lessons from Japan: the right messaging empowers citizens. 23 May 2022. *Nature*. 2022;605(589). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01385-9>
32. Shepardson D. U.S. asks court to reverse order lifting airplane mask mandate. *Reuters*. Yahoo!news. May 31, 2022.
33. Topol RE. The bright side of the Covid pandemic. *Ground Truths*. 30 May 2022. https://erictopol.substack.com/p/the-bright-side-of-the-covid-pandemic?utm_source=email&s=r
34. Topol RE. The bright side of the Covid pandemic. *Ground Truths*. 30 May 2022. https://erictopol.substack.com/p/the-bright-side-of-the-covid-pandemic?utm_source=email&s=r
35. Verschdelde S, Soumonis F. Researchers find a pathway to prevent COVID infection. *Medscape Medical News*. May 25, 2022.
36. Petitjean SLL, Chen W, Koehler M, Jimmich R, Yang J, Mohammed D, et al. Multivalent 9-0-acetylated-sialic acid glycoclusters as potent inhibitors for SARS-CoV-2 infection. *Nature Communications*. 10 May 2022. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30313-8> | www.nature.com/naturecommunications