

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: 15 setiembre 2022

Aceptado: 25 setiembre 2022

Publicación en línea: 30 setiembre 2022

Correspondencia:

José Pacheco-Romero

✉ jpachecoperu@yahoo.com

Citar como: Pacheco-Romero J. El enigma del coronavirus – ¿El final de la pandemia COVID-19? – La mujer, la gestante y el feto – Vacunas – Futuro. Rev Peru Ginecol Obstet. 2022;68(3). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v68i2445>

El enigma del coronavirus – ¿El final de la pandemia COVID-19? – La mujer, la gestante y el feto – Vacunas – Futuro

The coronavirus conundrum - The end of the COVID-19 pandemic? - The woman, the pregnant woman and the fetus - Vaccines - Future

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

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v68i2445>

RESUMEN

El Director General de la OMS Tedros Adhanom Ghebreyesus ha dicho recientemente que 'El fin de la pandemia está cerca. Todavía no hemos llegado, pero el final está a la vista'. Y el presidente de los EE. UU. Joe Biden, con alrededor de 400 muertes por día en los EE. UU., ha repetido dicha aseveración. Por lo que podemos leer en la literatura, aún no estaríamos en tal situación y pudiera haber un buen trecho por recorrer. Si bien se conoce más acerca del virus y su capacidad de transformación en variantes y subvariantes de manera de ingresar con más facilidad al huésped, algunas de estas transformaciones son motivo de preocupación. Hacemos una revisión somera sobre lo aprendido sobre la morbimortalidad por el SARS-CoV-2, cómo ha empeorado la salud de las mujeres, algunas alteraciones en el esperma, las defensas ante el virus, las reinfecciones, su accionar malsano sobre la gestante, el feto y el neonato, las vacunas y refuerzos y una visión de lo que nos espera.

Palabras clave. Coronavirus SARS-CoV-2, COVID-19, Mujer, Embarazo, Feto, Neonato, Placenta, Vacunas.

ABSTRACT

WHO Director-General Tedros Adhanom Ghebreyesus has recently said that 'The end of the pandemic is near. We are not there yet, but the end is in sight'. And U.S. President Joe Biden, with about 400 deaths per day in the U.S., has repeated that assertion. From what we can read in the literature, we are not there yet and there may be a long way to go. Although more is known about the virus and its ability to transform into variants and subvariants in order to enter the host more easily, some of these transformations are cause for concern. We make a brief review of what we have learned about morbidity and mortality due to SARS-CoV-2, how women's health has worsened, some alterations in sperm, defenses against the virus, reinfections, its unhealthy action on the pregnant woman, the fetus and the newborn, vaccines and boosters, and a vision of what lies ahead.

Key words: Coronavirus SARS-CoV-2, COVID-19, Female, Pregnancy, Fetus, Neonate, Placenta, Vaccines.

MORBIMORTALIDAD OCASIONADA POR EL SARS-CoV-2

Las infecciones mundiales por el SARS-CoV-2 diarias han fluctuado entre 3 y 17 millones de nuevas infecciones al día, entre abril de 2020 y octubre de 2021, alcanzando un máximo a mediados de abril de 2021, principalmente como resultado de los aumentos en la India. Entre el inicio de la pandemia y el 14 de noviembre de 2021, se estimó que hubo un total de 3,80 mil millones de infecciones y reinfecciones combinadas por el SARS-CoV-2, y se estimó que 3,39 mil millones (43,9% de la población mundial) se habían infectado una o más veces. La subregión de ingresos altos fue la que tuvo menos infecciones (239 millones) La proporción acumulada de la población alguna vez infectada varió mucho entre países y territorios, con tasas superiores al 70% en 40 países e inferiores al 20% en 39 países⁽¹⁾.

En el primer año de la pandemia de COVID-19 (hasta abril de 2021), muchos gobiernos toleraron tasas de infección progresivamente más



altas antes de aplicar órdenes de 'permanecer en casa' en las oleadas sucesivas, tal vez debido a la preocupación por los costos económicos de la inmovilización o porque estaban desensibilizados ante la gran cantidad de casos. Por el contrario, unos pocos gobiernos -sobre todo los que habían eliminado el SARS-CoV-2 a nivel local como Australia y China- activaron las medidas de inmovilización, obteniendo recuentos progresivamente más bajos⁽²⁾.

Los Estados Unidos de América representan poco más del 4% de la población mundial, pero son responsables de cerca del 16% de las muertes del mundo por COVID-19. Entre las muchas razones están la falta de aprovechamiento de las vacunas que salvan vidas, la resistencia a precauciones sencillas como el uso de mascarillas en espacios concurridos y los altos índices de condiciones de salud como la enfermedad arterial coronaria y la obesidad⁽³⁾. Además, la pandemia ha hecho que los nativos americanos se queden más atrás que otros grupos raciales/étnicos importantes en términos de esperanza de vida. La pérdida estimada en la esperanza de vida al nacer es entre 1 y 3 años en el mundo. Pero, para los nativos americanos durante los dos años de pandemia de COVID-19 esta pérdida ha sido de 4,5 años en 2020 y 6,4 años en 2021 en relación con 2019, a pesar de tener las tasas de vacunación más altas que las de otros grupos raciales/étnicos⁽⁴⁾.

La orfandad y la muerte de cuidadores asociadas al COVID-19 ha dejado a unos 10,5 millones de niños desprovistos de sus padres y cuidadores. Solo dos países, Perú y los Estados Unidos, se han comprometido a abordar la orfandad asociada al COVID-19. Las respuestas urgentes a la pandemia pueden combinar la vacunación equitativa con programas que cambien la vida de los niños afectados para ayudarlos a mitigar las consecuencias adversas duraderas, un imperativo de salud pública. Destacan tres componentes esenciales: (1) prevenir la muerte de los cuidadores acelerando la vacunación, la contención y el tratamiento; (2) preparar a las familias para que proporcionen un cuidado alternativo seguro y enriquecedor; y (3) proteger a los niños huérfanos mediante ayuda económica, prevención de la violencia, apoyo a la crianza de los hijos y garantía del acceso a la escuela⁽⁵⁾.

Los CDC han manifestado que la mayor parte de la transmisión del SARS-CoV-2 se produce al principio de la enfermedad, uno o dos días antes de la aparición de los síntomas y durante los dos o tres días posteriores. Sin embargo, no hay datos que respalden cinco días o algo menos de diez días de aislamiento. La propia investigación de Barczak, publicada en el servidor de preimpresión medRxiv, sugiere que una cuarta parte de las personas que han contraído la variante ómicron del SARS-CoV-2 podrían seguir siendo infecciosas después de ocho días⁽⁶⁾.

En un estudio de 1,238 mujeres de diez países latinoamericanos, con edad entre 40 y 64 años, 304 (24,6%) tuvieron un historial positivo para COVID-19. El estado posmenopáusico y los antecedentes familiares de demencia fueron más frecuentes entre las mujeres que habían tenido COVID-19, y la infección fue menos frecuente entre las usuarias actuales o en el pasado de terapia hormonal de la menopausia y en quienes tenían menos contacto físico⁽⁷⁾.

UNA ENCUESTA REVELA QUE LA SALUD DE LAS MUJERES EMPEORÓ EN 2021

Según una encuesta de Gallup, COVID-19 trajo en el 2021 para las mujeres de todo el mundo más problemas de salud que el 2020. Las mujeres estuvieron más estresadas, preocupadas, tristes y enfadadas en 2021 que en cualquier otro momento de la última década, Ningún país obtuvo más de 70 puntos sobre 100, con Taiwán, Letonia, Austria y Dinamarca en los primeros puestos. Tres países obtuvieron menos de 40 puntos: Afganistán, Congo y Venezuela. Estados Unidos quedó en el puesto 23, con 61 puntos sobre 100⁽⁸⁾.

COVID-19 Y EL SEMEN

El semen no es infeccioso con el SARS-CoV-2 una semana o más después de la infección por COVID-19 (media, 53 días). Sin embargo, hay que advertir a las parejas que desean gestar que la calidad del esperma tras la infección por COVID-19 puede ser subóptima. El tiempo de recuperación estimado es de 3 meses, pero se están realizando más estudios de seguimiento para confirmarlo y determinar si se produjeron daños permanentes en una minoría de hombres⁽⁹⁾.



DEFENSAS DEL SER HUMANO ANTE EL SARS-CoV-2

En un estudio de cohorte retrospectivo en la Clínica Mayo se analizaron muestras de 455 participantes con COVID-19. La cohorte control estuvo formada por 182 muestras de plasma anónimas, emparejadas por edad y sexo, almacenadas antes de la pandemia de COVID-19 y disponibles en el biorrepositorio de la Clínica. Se hizo un perfil a profundidad de citoquinas circulatorias y otras proteínas, lípidos y metabolitos de ambas cohortes. Se determinó los biomarcadores aplicando un clasificador AutoGluon-tabular a un conjunto de datos multiómicos, produciendo un conjunto apilado de algoritmos de aprendizaje automático de última generación. También se llevó a cabo una proteómica global y una glicoproteómica en un subconjunto de muestras de pacientes pre-COVID-19 emparejadas. Se cuantificó 1,463 citoquinas y proteínas circulatorias, junto con 902 lípidos y 1,018 metabolitos. Mediante el desarrollo de un modelo de predicción basado en el aprendizaje automático, se descubrió un conjunto de 102 biomarcadores que predecían los resultados graves y clínicos del COVID-19 mejor que el conjunto tradicional de citocinas. Estos biomarcadores predictivos incluían varias citocinas nuevas y otras proteínas, lípidos y metabolitos. Se concluyó que una firma molecular multiómica en el plasma de los pacientes con COVID-19 antes de ser ingresados en el hospital puede ser explotada para predecir un curso más severo de la enfermedad⁽¹⁰⁾.

RESULTADOS CLÍNICOS DE LA REINFECCIÓN POR SARS-CoV-2

La primera infección por el SARS-CoV-2 se asocia a un mayor riesgo de muerte aguda y postaguda y de secuelas en los sistemas de órganos pulmonares y extrapulmonares. Ante la inquietud de que una reinfección se suma al riesgo incurrido tras la primera infección, se revisó las bases de datos sanitarias del Departamento de Asuntos de Veteranos de EE. UU. para construir una cohorte de personas con primera infección (n = 257,427), reinfección (2 o más infecciones, n = 38,926) y un grupo de control no infectado (n = 5'396,855). Se halló que, en comparación con las personas con la primera infección y el grupo de control no infectado, la reinfección aportó riesgos adicionales de mortalidad por todas las causas, hospitalización y resultados de salud

adversos en el sistema pulmonar y en varios sistemas orgánicos extrapulmonares (trastornos cardiovasculares, trastornos de la coagulación y hematológicos, diabetes, fatiga y trastornos gastrointestinales, renales, de salud mental, musculoesqueléticos y neurológicos). Los riesgos eran evidentes en aquellos que no estaban vacunados o que tenían 1 o más vacunas antes de la segunda infección, y la mayoría seguían siendo evidentes a los 6 meses después de la reinfección. El riesgo y la carga aumentaron de forma gradual según el número de infecciones. Por ello, la reducción de la carga global de muerte y enfermedad debida al SARS-CoV-2 requerirá estrategias de prevención de la reinfección⁽¹¹⁾.

EL BURNOUT DE LOS MÉDICOS AUMENTÓ EN 2021

Un estudio publicado en *Mayo Clinic Proceedings* halló que alrededor del 63% de los médicos encuestados experimentaron al menos una manifestación de agotamiento en 2021, con gran aumento desde el 38% en 2020 y siendo la cantidad más alta en una década. El agotamiento emocional y la despersonalización fueron más altas en 2021, mientras disminuyó la satisfacción del equilibrio entre el trabajo y la vida personal. Las puntuaciones de depresión se mantuvieron relativamente estables. Las mujeres han sido más afectadas por este agotamiento que ocurrió en un contexto de otros factores de estrés como la violencia armada, las preocupaciones económicas y los obstáculos para el cuidado de los niños⁽¹²⁾.

COVID-19 EN GESTANTES Y SUS FETOS Y NEONATOS

COMPLICACIONES DE LA GESTACIÓN POR COVID-19

En un estudio transversal del Centro Nacional de Estadísticas de Salud de los CDC de los EE. UU. con datos de todos los nacimientos vivos en los Estados Unidos desde el 1 de enero de 2018 hasta el 31 de diciembre de 2020, el peso gestacional y el aumento excesivo de peso gestacional aumentaron durante la pandemia de COVID-19, especialmente en gestantes menores de 25 años, de raza negra no hispana, solteras y con obesidad antes del embarazo⁽¹³⁾.

Las gestantes tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones graves a causa de la infección COVID-19, como lesiones miocárdicas, arritmias



e insuficiencia cardíaca, incluyendo la necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica y necesidad de soporte de oxigenación por membrana extracorpórea en comparación con las mujeres no embarazadas en edad reproductiva. Por ello se las debe distinguir de complicaciones únicas del embarazo asociadas al COVID-19 como la preeclampsia, la cardiomiopatía periparto y las disecciones coronarias espontáneas⁽¹⁴⁾.

El COVID-19 ha sido asociado a los trastornos hipertensivos del embarazo. La relación es biológicamente plausible, ya que el COVID-19 provoca lesión endotelial e inflamación multiorgánica. En un ensayo se realizaron pruebas serológicas de SARS-CoV-2 en 6,192 (92,7%) mujeres embarazadas, y 568 (9,2%) fueron seropositivas. No pareció haber asociación entre la infección por el SARS-CoV-2 y la presencia de trastornos hipertensivos del embarazo. Solo el 2% de las gestantes seropositivas tuvieron una enfermedad moderada o grave⁽¹⁵⁾.

MUERTE MATERNA

Como ha ocurrido en muchos países del mundo, en los EE. UU. las muertes maternas aumentaron sustancialmente (33,3%) después de marzo de 2020, cuando se inició la infección COVID-19, una cifra más alta que el estimado de exceso de muertes global asociada con la pandemia. Los aumentos en las muertes maternas pueden implicar afecciones directamente relacionadas con el COVID-19 (infección respiratoria o viral) o afecciones exacerbadas por el COVID-19 u otras alteraciones de la atención médica, como diabetes o enfermedades cardiovasculares⁽¹⁶⁾.

En gestantes atendidas en 463 hospitales estadounidenses durante la pandemia de COVID-19 y cuya información aparecía en la base de datos *PINCAI Healthcare*, la muerte materna durante la hospitalización para el parto aumentó de 5,17 a 8,69 muertes por cada 100,000 gestantes (OR, 1,75; IC 95%, 1,19-2,58). Hubo cambios mínimos en el modo de parto (vaginal: OR, 1,01; cesárea primaria: OR, 1,02; parto vaginal tras cesárea: OR, 0,98; cesárea repetida: OR, 0,96). La estancia hospitalaria para el parto disminuyó en un 7%. Por último, aumentaron las probabilidades ajustadas de hipertensión gestacional (OR, 1,08), hemorragia obstétrica (OR, 1,07), preeclampsia (OR, 1,04) e hipertensión crónica preexistente

(OR, 1,06). También aumentaron las probabilidades de muerte materna, los trastornos cardiovasculares y la hemorragia obstétrica. Se necesitan más esfuerzos para asegurar que los riesgos potenciales asociados con la pandemia COVID-19 no persistan más allá del estado actual⁽¹⁷⁾.

MORBIMORTALIDAD FETONEONATAL

Un estudio de cohorte retrospectivo incluyó a todas las mujeres con una prueba RT-PCR del SARS-CoV-2 positiva durante un embarazo único no ectópico entre el 21 de febrero de 2020 y el 2 de julio de 2021. Un total de 2,753 /2,789 (98,7%) mujeres elegibles que se infectaron durante el embarazo pudieron ser emparejadas; el 17,4% y el 48,4% se infectaron durante el primer y tercer trimestre, respectivamente. Mientras que las infecciones en el primer y segundo trimestre no se asociaron con el parto pretérmino (PPT) ($p>0,8$), las infecciones en el tercer trimestre y, en particular, después de las 34 semanas de gestación tuvieron un mayor riesgo de PPT, con ORs ajustadas de 2,76 y 7,10, respectivamente. El riesgo de PPT aumentó aún más en las infecciones sintomáticas del tercer trimestre (OR = 4,28). El riesgo de pequeño para edad gestacional fue comparable entre los grupos de estudio en todos los trimestres de la infección, y la pérdida del embarazo fue similar en ambos grupos. La infección por SARS-CoV-2 se asoció con un mayor riesgo de PPT solo entre las mujeres infectadas durante el último trimestre del embarazo, particularmente entre las mujeres sintomáticas⁽¹⁸⁾.

Las gestantes con infección por SARS-CoV-2 experimentan mayores tasas de mortinatos y partos prematuros. Ha surgido un patrón único de intervillositis histiocítica crónica (IHC) y/o deposición masiva de fibrina perivillosa (DMFP), acuñado como placentitis por SARS-CoV-2. En un estudio, 59 madres dieron a luz a 61 niños con placentitis por SARS-CoV-2. La edad gestacional oscilaba entre las 19 y las 41 semanas, y la mayoría de los casos (78,6%) eran del tercer trimestre. 30 bebés (49,1%) nacieron muertos o fueron abortos espontáneos tardíos. Las madres obesas tuvieron mayores tasas de pérdida de embarazo en comparación con las que tenían un IMC $>30\%$ vs 41%. La placentitis por SARS-CoV2 es una entidad distinta asociada a un mayor riesgo de pérdida del embarazo, especialmente en el tercer trimestre. Las mujeres pueden ser completamente asintomáticas y aun así experimen-



tar una placentitis grave. A diferencia de la DMFP 'clásica', las placentas con SARS-CoV-2 suelen tener un tamaño normal y una relación de peso fetoplacentario adecuada⁽¹⁹⁾.

Diecisiete estudios observacionales informaron sobre 2,769 gestantes con una prueba de PCR del SARS-CoV-2 positiva y 13,807 con una prueba negativa. Las gestantes con una prueba de PCR positiva dieron a luz a una edad gestacional más temprana (DM -0,19 semanas), fumaron menos (OR 0,75) y se asociaron con mayores probabilidades de preeclampsia (OR 1,30), ingresos en la UCIN (OR 2,37), mortinatos (OR 2,70) y mortalidad perinatal (OR 3,23). Once estudios incluyeron pruebas neonatales de PCR para el SARS-CoV-2 que se realizaron en 129 lactantes, de los cuales 20 fueron positivos. Las gestantes con prueba positiva al SARS-CoV-2 tuvieron más probabilidad de sufrir de preeclampsia/trastornos hipertensivos del embarazo, ingresos en la UCIN, mortinatos y mortalidad perinatal⁽²⁰⁾.

Un informe presenta los datos de mortalidad fetal de 20 semanas o más notificadas en 2020 en los EE. UU. La tasa de mortalidad fetal fue de 5,74 muertes fetales por cada 1,000 nacidos vivos y muertes fetales, no diferente de la tasa de 5,70 en 2019. Aunque la tasa de mortalidad fetal en 2020 entre las 20 y 27 semanas de gestación fue 2,97, las muertes ocurridas a las 28 semanas de gestación o más de 2,78 no fue significativamente diferente de 2019 (2,73). Las tasas fueron más altas para las mujeres menores de 15 años y mayores de 45, las mujeres que fumaron durante el embarazo y aquellas con embarazos múltiples. Cinco causas representaron el 89,6% de las muertes fetales y fueron las siguientes: 1) muerte fetal de causa no especificada, 2) feto afectado por complicaciones de la placenta, el cordón umbilical y las membranas, 3) feto afectado por complicaciones maternas del embarazo, 4) feto afectado por condiciones maternas que pueden no estar relacionadas con el embarazo actual, y 5) malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas⁽²¹⁾.

En una cohorte de 7,772 bebés nacidos durante la pandemia de COVID-19, los nacidos de las 222 madres con una prueba de reacción en cadena de la polimerasa del SARS-CoV-2 positiva durante el embarazo tenían más probabilidades de tener un diagnóstico de secuelas en el neurodesarrollo en los primeros 12 meses después

del parto, incluso después de tener en cuenta el parto prematuro. Estos resultados preliminares sugieren que la exposición al COVID-19 puede estar asociada a cambios en el neurodesarrollo y destacan la necesidad de una investigación prospectiva de los resultados en los niños expuestos al COVID-19 en el útero⁽²²⁾.

En otro estudio de cohorte de 1,884 niños seropositivos al SARS-CoV-2 con un seguimiento de 90 días, el 5,8%, incluyendo el 9,8% de los niños hospitalizados y el 4,6% de los niños dados de alta, informaron de afecciones posCOVID a los 90 días en comparación con los que resultaron negativos, tanto los hospitalizados como los no hospitalizados. Además, notificaron problemas sistémicos como fatiga, debilidad, fiebre. Es necesaria la orientación y el seguimiento de los niños hospitalizados que presentan numerosos síntomas agudos y que tienen mayor edad⁽²³⁾.

ESPERANZA DE VIDA ACORTADA

El análisis retrospectivo de los datos censales de ingresos económicos y mortalidad en California de 2015 a 2021 mostró una disminución de la esperanza de vida en los años 2020 y 2021 (disminuyó de 81,40 años en 2019 a 79,20 años en 2020 y 78,37 años en 2021) y un aumento de la brecha de la esperanza de vida por nivel de ingresos en relación con el período prepandémico (aumentó de 11,52 años en 2019 a 14,67 años en 2020 y 15,51 años en 2021), lo que ha afectado desproporcionadamente a algunas poblaciones de minorías raciales y étnicas⁽²⁴⁾.

CADA VEZ MENOS NACIMIENTOS EN EL PERÚ

Los nacimientos en el Perú han descendido de 738,945 en 2012 a 594,280 en 2019, con fuerte caída en 2020 (427,481) y 2021 (318,007). De manera similar, los matrimonios disminuyeron de 122,432 en 2012 a 28,313 en 2019, 45,699 en 2020 y 22,675 en 2021. Mientras tanto, las defunciones aumentaron de 212,383 en 2012 a 161,543 en 2019, 242,482 en 2020, con retorno a 159,182 en 2021⁽²⁵⁾.

VACUNAS

La vacunación contra el COVID-19 ha alterado sustancialmente el curso de la pandemia, salvando decenas de millones de vidas en todo el mundo. Sin embargo, el acceso inadecuado a



las vacunas en los países de ingresos bajos ha limitado el impacto en estos entornos, lo que refuerza la necesidad de la equidad y la cobertura de las vacunas a nivel mundial⁽²⁶⁾.

Hasta el 4 de noviembre de 2021, 191,360 mujeres de 15 a 49 años con estado de embarazo conocido habían completado la encuesta de la primera dosis de la vacuna y 94,937 habían completado la encuesta de la segunda dosis en siete provincias y territorios canadienses. Las vacunas de ARNm COVID-19 han tenido un buen perfil de seguridad en el embarazo. Estos datos pueden utilizarse para informar adecuadamente a las gestantes sobre la reactogenicidad de las vacunas COVID-19 durante el embarazo y deben ser considerados junto con los datos de eficacia e inmunogenicidad para hacer recomendaciones adecuadas sobre el mejor uso de las vacunas COVID-19 en la gestación⁽²⁷⁾.

En febrero de 2021, el Ministerio de Salud de Perú aprobó el uso de emergencia de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (Vero Cell) e inició la vacunación con personal de salud a nivel nacional. Con los datos del Ministerio de Salud del Perú se ha realizado un estudio de cohorte retrospectivo de 520,733 trabajadores sanitarios en el periodo comprendido entre el 23 de febrero y el 26 de junio de 2021. 415,212 tenían dos dosis de vacuna y 105,521 no estaban vacunados; la edad media fue de 40 años y el 65,6% fueron mujeres. Respecto a la cohorte no vacunada, la vacuna inactivada Vero Cell contra el SARS-CoV-2 utilizada en dos dosis tuvo una eficacia aceptable contra la muerte (90,9%) y contra el riesgo de hospitalización (67,7%), mientras que tuvo menos eficacia para prevenir la infección por COVID-19 (26,3%)⁽²⁸⁾.

El aumento de las tasas de hospitalización entre los adultos de edad ≥ 65 años, en comparación con las tasas entre los adultos más jóvenes, fue más pronunciado durante el período de predominio de ómicron BA.2. Entre los pacientes no gestantes hospitalizados, el 44,1% había recibido la vacunación primaria y ≥ 1 dosis de refuerzo o adicional. Las tasas de hospitalización entre los adultos no vacunados fueron aproximadamente el triple de las de los adultos vacunados⁽²⁹⁾.

La IgA de las mucosas puede proporcionar inmunidad contra los virus respiratorios. La vacunación contra el SARS-CoV-2 potencia las respues-

tas de IgA de las mucosas y la IgA neutralizante, incluida la IgA neutralizante contra la variante ómicron. La IgA de las mucosas puede proporcionar inmunidad contra los virus respiratorios. La vacunación contra el SARS-CoV-2 potencia las respuestas de IgA de las mucosas. La IgA neutralizante, incluida la IgA neutralizante contra la variante ómicron B.1.1.529 del SARS-CoV-2, tras la infección con el SARS-CoV-2 de tipo salvaje. Estos resultados sugieren que la IgA específica de la mucosa del SARS-CoV-2 de tipo salvaje es protectora frente a la infección ómicron B.1.1.529⁽³⁰⁾.

SI UNA PERSONA HA TENIDO COVID-19, ¿ES NECESARIO UN REFUERZO DE ÓMICRON?

La respuesta es sí, porque proporciona protección inmunitaria adicional contra el COVID-19. La inmunidad natural puede no durar más de unos meses. Y las vacunas producen anticuerpos y las células T inmunitarias. Las personas que ya han tenido COVID-19 y no se vacunan tras su recuperación tienen más probabilidades de volver a contraer COVID-grave y prolongada⁽³¹⁾.

EFECTOS ADVERSOS DE LA VACUNACIÓN CONTRA COVID-19

En el periodo 9 de febrero al 31 de diciembre de 2021 se han registrado en la base de datos de farmacovigilancia VigiFlow del Perú un total de 31,760 reportes con uno o más efectos adversos de la vacunación (ESAVI) de las 50'695,207 dosis administradas de la vacuna contra COVID-19, lo que representa un 0,06% de las dosis administradas; el 55,7% fueron del laboratorio Sinopharm, 37,6% del laboratorio Pfizer y 6,7% del laboratorio AstraZeneca. El 67,5% (21,417) de los casos se presentaron en la población femenina, el 60,4% (19,170) en adultos de 30 a 59 años y 2% (650) en adolescentes (12 a 17 años). Los trastornos mayormente fueron dolor en la zona de vacunación, malestar y pirexia, cefalea y mareo, diarrea y náuseas, mialgia, artralgia, entre otros. El 76,3% (24,236) de los casos fueron leves, 23,4% (7,436) moderados y 0,3% (87) graves⁽³²⁾.

En una muestra de mujeres y mediante una encuesta por Internet, el 42% de las personas con ciclos menstruales regulares sangraron más de lo habitual, mientras que el 44% no informó de algún cambio después de vacunarse. Entre las encuestadas que no suelen menstruar, el 71% de las personas que tomaban anticonceptivos



reversibles de acción prolongada, el 39% de las que tomaban hormonas de afirmación del género y el 66% de las posmenopáusicas informaron de un sangrado intermitente. Se observó que el aumento del sangrado irregular se asoció significativamente con la edad, los efectos secundarios sistémicos de la vacuna (fiebre y/o fatiga), los antecedentes de embarazo o parto y el origen étnico. En general, los cambios en el sangrado menstrual no son infrecuentes ni peligrosos, pero es necesario prestar atención a estas experiencias para fomentar la confianza en la medicina⁽³³⁾.

Con el fin de describir las reacciones a la dosis de refuerzo o tercera dosis de la vacuna COVID-19 y las experiencias con la vacuna entre las gestantes y lactantes, a partir de octubre de 2021 se envió una encuesta de seguimiento de Captura de Datos Electrónicos de Investigación (REDCap) a 17,504 participantes; 17,014 (97,2%) completaron la encuesta. La mayoría (82,8%) informó de una reacción local y el 67,9% al menos un síntoma (34). Los beneficios de la vacunación materna para el bebé por transferencia de anticuerpos maternos a través de la placenta han sido reconocidos desde hace tiempo. Respaldado por los datos de seguridad tranquilizadores sobre el uso de otras vacunas durante el embarazo y la acumulación de datos sobre la seguridad de la vacunación con Covid-19 para la madre y el feto, los CDC y las organizaciones profesionales (por ejemplo, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos) han aconsejado encarecidamente la vacunación en gestantes. También se recomienda una dosis de refuerzo tras la finalización de la serie inicial de vacunas⁽³⁵⁾.

El análisis del perfil de anticuerpos tras la vacunación con Ad26.COV2.S, ARNm-1273 o BNT162b2 en 158 embarazadas y la transferencia transplacentaria de anticuerpos mediante el análisis de la sangre materna y del cordón umbilical en 175 díadas materno-neonatales revelan que las funciones inducidas por la vacuna y la unión al receptor Fc son menores después de la vacunación con Ad26.COV2.S en comparación con la vacunación con ARNm y con ventajas sutiles en el título y la función con ARNm-1273 frente a BN162b2. Las vacunas con ARNm tienen títulos y funciones más elevadas contra las variantes de SARS-CoV-2 de interés. La vacunación en el primer y tercer trimestre, en relación con el segundo trimestre, da lugar a una mayor activación de las células NK dependientes de los

anticuerpos maternos, así como a la fagocitosis celular y de neutrófilos y a la deposición de complemento. Los mayores índices de transferencia transplacentaria tras la vacunación en el primer y segundo trimestre pueden reflejar la compensación placentaria por la disminución de los títulos maternos⁽³⁶⁾.

UNA VISIÓN DEL FUTURO CON COVID-19

Un mundo más caliente significa más enfermedades en el futuro. Las temperaturas extremas están provocando más encuentros entre las personas y los agentes patógenos, lo que significa más brotes de enfermedades infecciosas⁽³⁷⁾.

Durante la pandemia de COVID-19, los hospitales trataron a los pacientes más enfermos que requerían un uso más frecuente y prolongado de catéteres y respiradores. Existieron problemas de abastecimiento, reducción de personal y visitas más largas. Estos desafíos sin precedentes pueden haber contribuido a reducir las prácticas de prevención integral, que son clave para detener las infecciones resistentes a los antimicrobianos y su propagación. La pandemia de COVID-19 lo ha dejado claro: la prevención es la preparación para amenazas emergentes desconocidas en el futuro⁽³⁸⁾.

En la revista Nature se ha publicado un artículo en el que se señala que investigadores de San Diego, California, han detectado las variantes alfa y delta del coronavirus en las aguas residuales de unos 2,3 millones de personas hasta dos semanas antes de que las cepas fueran recogidas mediante hisopos y pruebas en las clínicas. También detectaron ómicron unos diez días antes de que la primera persona diera positivo en San Diego, y rastrearon el aumento de la variante BA.1 de ómicron en la población. Sin embargo, la perspectiva de un sistema de alerta temprana de variantes específicas podría demorar, pues tarda cerca de dos semanas en procesar los resultados tras la recogida de una muestra. Pero ya se ha conseguido reducir el tiempo de secuenciación de las muestras, de semanas a días⁽³⁹⁾.

El Comité Consultivo de la FDA de EE. UU. recomendó la inclusión de un componente ómicron del SARS-CoV-2 para las vacunas de refuerzo COVID-19 este otoño. Menos de 48 horas más tarde, la FDA anunció que los fabricantes que deseen



actualizar las vacunas COVID-19 deben añadir un componente de la proteína de espiga de las subvariantes ómicron BA.4 y BA.5 (que solo difieren fuera de la proteína de espiga), para fabricar refuerzos bivalentes que puedan ser utilizados a partir de este otoño⁽⁴⁰⁾.

Existe una nueva variante inquietante - B.A.2.75.2, una hija de BA.2.75, con tres nuevas mutaciones de espiga que son preocupantes. Esta variante tiene el mayor escape inmunológico que los investigadores del Instituto Karolinska han visto hasta ahora. La actual estrategia de búsqueda de variantes para alcanzar a la BA.5 probablemente no ayudará a contrarrestar la BA.2.75.2. Sin embargo, hay muchas evidencias de que una tercera o cuarta vacuna de refuerzo (primera o segunda) ayudará a proporcionar una protección importante, y eso es vital especialmente para las personas de más de 50 años, con recomendación de que todos los mayores de 12 años reciban refuerzos. La pregunta correcta es si la 5ª dosis de refuerzo, para la que aún no hay datos clínicos, podrá tener un alto nivel de protección contra el Covid grave⁽⁴¹⁾.

¿QUÉ FÁRMACOS PODRÍAN REDUCIR EL RIESGO DE SUFRIR UNA INFECCIÓN COVID PROLONGADA?

La investigación sobre el COVID prolongado -síntomas que duran más de tres meses- ha ido a la zaga de los estudios sobre la fase aguda de la infección. Casi un tercio de las personas que reciben el alta tras el tratamiento de COVID-19 vuelven a ingresar en los seis meses siguientes y el 12% fallece en los seis meses posteriores al alta inicial. Los investigadores han propuesto una serie de causas, desde reservorios víricos persistentes, pasando por la autoinmunidad, hasta pequeños coágulos de sangre, o una mezcla de estos factores. Hasta ahora, las vacunas representan la mejor manera de prevenir el COVID prolongado al disminuir el riesgo de infección por el SARS-CoV-2 a 40% o a la mitad. Algunos estudios tienen previsto analizar el impacto del tratamiento temprano con medicamentos antivirales, como molnupiravir oral, Paxlovid y remdesivir, con seguimiento de los participantes, como en el estudio denominado SOLIDARITY. También se prueba un fármaco inmunosupresor llamado infliximab; y el imatinib podría reducir la inflamación de los vasos sanguíneos. Un ensayo en el Reino Unido denominado HE-

ALCOVID está probando dos fármacos dirigidos al sistema cardiovascular en personas hospitalizadas por COVID-19: el anticoagulante apixaban y la atorvastatina, que reduce el colesterol y la inflamación de los vasos sanguíneos. Debido al aumento de la fibrosis pulmonar en el COVID prolongado, en la Universidad de Chicago, en Illinois, se ha iniciado la prueba del sirolimus, medicamento inmunosupresor que a veces se administra a los receptores de trasplantes de órganos⁽⁴²⁾.

LA COMISIÓN LANCET SOBRE LAS LECCIONES PARA EL FUTURO DE LA PANDEMIA DE COVID-19

Al 31 de mayo de 2022 había entre 6 y 9 millones de muertes notificadas y entre 17 y 2 millones de muertes estimadas por COVID-19, según el Instituto de Métrica y Evaluación Sanitaria (IHME), lo cual representa una profunda tragedia y un enorme fracaso mundial a múltiples niveles. Demasiados gobiernos no han respetado las normas básicas de racionalidad y transparencia institucional; demasiadas personas -a menudo influenciadas por la desinformación- no han respetado las precauciones básicas de salud pública y han protestado contra ellas; y las principales potencias del mundo no han coordinado ni colaborado para controlar la pandemia. La Comisión de *The Lancet* ha elaborado una serie de recomendaciones que las dividen en tres áreas principales: a) medidas prácticas para controlar y comprender finalmente la pandemia de COVID-19; b) inversiones realistas, viables y necesarias para reforzar la primera línea de defensa contra los agentes infecciosos emergentes en los países mediante el fortalecimiento de los sistemas sanitarios y la ampliación de la cobertura sanitaria universal; y c) propuestas ambiciosas para encender un renacimiento del multilateralismo, integrando la respuesta global al riesgo de futuras pandemias con acciones para abordar la crisis climática y los retrocesos en el desarrollo sostenible. Se menciona que la crisis del COVID-19 ha puesto de manifiesto importantes debilidades en el sistema multilateral basado en la ONU, derivadas del excesivo nacionalismo, las tensiones entre las principales potencias, la infrafinanciación crónica de los bienes públicos mundiales incluido el propio sistema de la ONU, la falta de flexibilidad de los regímenes de propiedad intelectual para garantizar que los bienes públicos mundiales estén al alcance de todos, la falta de financiación adecuada del



desarrollo sostenible para los países de renta baja y la erosión del apoyo político a las soluciones multilaterales por parte de las principales potencias. La recomendación más básica es el fortalecimiento del multilateralismo en todas las dimensiones cruciales - política, cultural, institucional y financiera - para hacer frente a las pandemias, acabar con la pobreza, mantener la paz o hacer frente a los retos medioambientales mundiales. Se anima a los Estados miembros a enriquecer sus deliberaciones y decisiones con las voces de la sociedad civil, el sector privado, los gobiernos locales, los parlamentos, el mundo académico y los jóvenes, entre otros. Y volver a comprometerse con la Declaración Universal de los Derechos Humanos -la carta moral de la ONU- al celebrar su 75º aniversario en 2023⁽⁴³⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- COVID-19 Cumulative Infection Collaborators. Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-CoV-2 through Nov 14, 2021: a statistical analysis. Published: April 08, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00484-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00484-6)
- Nature briefing. Thresholds for lockdown. Nature. Thursday 15 September 2022.
- Coronavirus Today. Los Angeles Time. September 13, 2022.
- Goldman N, Andrasfay T. Life expectancy loss among Native Americans during the COVID-19 pandemic. *Demographic Res.* 27 Jul 2022;47(9):233-46. DOI: 10.4054/Dem-Res.2022.47.9
- Hillis S, N'konzi JN, Msemburi W, Cluver L, Villaveces A, Flaxman S, Unwin HJT. Orphanhood and Caregiver Loss Among Children Based on New Global Excess COVID-19 Death Estimates. *JAMA Pediatr.* Published online September 06, 2022. doi:10.1001/jamapediatrics.2022.3157
- Adam D. How long is COVID infectious? What scientists know so far. *Nature.* 4 August 2022;608:16-7.
- Vallejo MS, Blümel JE, Bencosme A, Calle A, Dextre M, Díaz K, et al. Factors affecting climacteric women with SARS-CoV-2 infection: A multinational Latin America study (REDLINK XI). *Maturitas.* Accepted 9 July 2022. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.07.006>
- 2021 Global Report. The Hologic Global Women's Health Index. Pathways to a Healthy Future for Women. Gallup. 2022. https://hologic.womenshealthindex.com/sites/default/files/2022-09/Hologic_2021-Global-Women%27s-Health-Index_Full-Report.pdf
- Donders GGG, Bosmans E, Reumers J, Donders F, Jonckheere J, Salembier G, Stern N, Jacquemyn Y, Ombelet W, Depuydt CE. Sperm quality and absence of SARS-CoV-2 RNA in semen after COVID-19 infection: a prospective, observational study and validation of the SpermCOVID test. *Fertil Steril.* 2022 Feb;117(2):287-296. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.10.022
- Byeon SK, Madugundu AK, Garapati K, Ramarajan MG, Saraswat M, Kumar M P, et al. Development of a multiomics model for identification of predictive biomarkers for COVID-19 severity: a retrospective cohort study. *Lancet Digital Health* Published: July 11, 2022;4(9):E632-E645. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(22\)00112-1](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(22)00112-1)
- Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Outcomes of SARS-Cov-2 Reinfection. *Research Square.* Preprint posted June 17th, 2022. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1749502/v1>
- Shanafelt TD, West CP, Dyrbye LN, Wang H, Carlasare LE, Sinsky C. Changes in Burnout and Satisfaction With Work-Life Integration in Physicians Over the First 2 Years of the COVID-19 Pandemic. *Mayo Clin Proc.* September 13, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.09.002>
- Cao W, Sun S, Danilack VA. Analysis of Gestational Weight Gain During the COVID-19 Pandemic in the US. *JAMA Netw Open.* 2022;5(9):e2230954. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.30954
- Briller JE, Aggarwal NR, Davis MB, Hameed AB, Malhamé I, Mahmoud Z, et al; American College of Cardiology Cardiovascular Disease in Women Committee. Cardiovascular Complications of Pregnancy-Associated COVID-19 Infections. *JACC: Advances.* August 2022;1(1). <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2022.100057>
- Triebwasser JE, Dhudasia MB, Mukhopadhyay S, Flannery DD, Gouma S, Hensley SE, Puopolo KM. Assessment of SARS-CoV-2 serostatus and hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* Accepted 12 June 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.06.012>.
- Thoma ME, Declercq ER. All-Cause Maternal Mortality in the US Before vs During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open.* 2022;5(6):e2219133. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.19133
- Molina RL, Tsai TC, Dai D, Soto M, Rosenthal N, Orav EJ, Figueroa JF. Comparison of Pregnancy and Birth Outcomes Before vs During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open.* 2022 Aug 1;5(8):e2226531. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.26531. Erratum in: *JAMA Netw Open.* 2022 Sep 1;5(9):e2233824
- Fallach N, Segal Y, Agassy J, Perez G, Peretz A, Chodick G, et al. Pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 infection by trimester: A large, population-based cohort study. *PLoS ONE.* 2022;17(7):e0270893. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270893>
- Stenton S, McPartland J, Shukla R, Turner K, Marton T, Hargital B, et al. SARS-CoV2 placentitis and pregnancy outcome: a multicentre experience during the Alpha and early Delta waves of coronavirus pandemic in England. *eClinicalMedicine.* May 01, 2022;47(101389). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101389>
- Pérez-López FR, Savirón-Cornudella R, Chedraui P, López-Baena MT, Pérez-Roncero G, Sanz-Arenal A, et al. Obstetric and perinatal outcomes of pregnancies with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Maternal-Fetal Neonatal Med.* 13 Mar 2022. Doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2051008>
- Gregory ECW, Valenzuela CP, Hoyert DL. Fetal mortality: United States, 2020. *National Vital Statistics Reports;* vol 71 no 4. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2022. DOI: <https://dx.doi.org/10.15620/cdc:118420>



22. Edlow AG, Castro VM, Shook LL, Kaimal AJ, Perlis RH. Neurodevelopmental Outcomes at 1 Year in Infants of Mothers Who Tested Positive for SARS-CoV-2 During Pregnancy. *JAMA Netw Open*. 2022;5(6):e2215787. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.15787
23. Funk AL, Kuppermann N, Florin TA, Tncredi DJ, Xie J, Kim K, et al; for the Pediatric Emergency Research Network-COVID-19 Study Team. Post-COVID-19 Conditions Among Children 90 Days After SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 2022;5(7):e2223253. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.23253
24. Schwandt H, Currie J, von Wachter T, Kowarski J, Chapman D, Woolf SH. Changes in the Relationship Between Income and Life Expectancy Before and During the COVID-19 Pandemic, California, 2015-2021. *JAMA*. 2022 Jul 26;328(4):360-6. doi: 10.1001/jama.2022.10952
25. Registro Nacional de Identificación y Estado Civil- Reniec. Nacimientos en el Perú disminuyen en los últimos nueve años. Debido al decrecimiento de matrimonios y la edad promedio para casarse. Andina Agencia Peruana de Noticias. Lima, ago 1, 2022.
26. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet*. Published: June 23, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00320-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00320-6)
27. Sadarangani M, Soe P, Shulha YHP, Vañiquette L, Venderkool OG, Kellner JD, et al. Safety of COVID-19 vaccines in pregnancy: a Canadian National Vaccine Safety (CANVAS) network cohort study. *Lancet*. August 11, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00426-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00426-1)
28. Solis-Castro ME, Jaramillo-Corrales A, Gonzalez Seminario RV, Janampa Grados N, Mamani Pilco IE, Vargas Quispe KE, La Torre Rosillo LY, Vásquez Dominguez MN, Enriquez Cusi DT, Minaya P, Pardo Ruiz KJ, Díaz-Vélez C, Pachas VA, Alberca RW, Pachas PE. Effectiveness of the Inactivated SARS-CoV-2 (Vero Cell) Vaccine in Peruvian Health Workers. *Life*. 2022; 12(9):1318. <https://doi.org/10.3390/life12091318>
29. Havers FP, Patel K, Whitaker M, Milucky J, Reingold A, Armistead I, et al. Laboratory-Confirmed COVID-19-Associated Hospitalizations Among Adults During SARS-CoV-2 Omicron BA.2 Variant Predominance — COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network, 14 States, June 20, 2021–May 31, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:1085–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7134a3>
30. Havervall S, Marking U, Svensson J, Greilert-Norin N, Bacchus P, Nilsson P, et al. Anti-Spike Mucosal IgA Protection against SARS-CoV-2 Omicron Infection. *NEJM*. September 14, 2022. DOI: 10.1056/NEJMc2209651
31. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19. Frequently Asked Questions about COVID-19 Vaccination. Boosters. Sep. 2, 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/faq.html>
32. Ministerio de Salud Perú. Informe de farmacovigilancia. Efectos adversos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización (ESAVI) reportados a la vacuna contra la COVID-19. Periodo del 9 de febrero al 31 de diciembre de 2021. farmacovigilancia@minsa.gob.pe
33. Lee KMN, Junkins EJ, LUO S, Fatima UA, Cox ML, Clancy KH. Investigating trends in those who experience menstrual bleeding changes after SARS-CoV-2 vaccination. *ScienceAdvances*. 15 Jul 2022;8(28). DOI: 10.1126/sciadv.abm720
34. Kachikis A, Englund JA, Covelli I, Frank Y, Haghghi C, Singleton M, Drake AL, Eckert LO. Analysis of Vaccine Reactions After COVID-19 Vaccine Booster Doses Among Pregnant and Lactating Individuals. *JAMA Netw Open*. 2022;5(9):e2230495. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.30495
35. Rassmussen SA, Jamieson DJ. Covid-19 Vaccination during Pregnancy – Two for the Price of One. *NEJM*. Editorial. June 22, 2022. DOI: 10.1056/NEJMe2206730
36. Atyeo CG, Shook LL, Brigida S, De Guzman RM, Demidkin S, Muir C, et al. Maternal immune response and placental antibody transfer after COVID-19 vaccination across trimester and platforms. *Nat Commun*. 2022;13:3571. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31169-8A>
37. A Hotter World Means More Disease Outbreaks in Our Future. *Time Infect Dis*. 10 August 2022.
38. CDC. COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2022. DOI: <https://dx.doi.org/10.15620/cdc:117915>
39. Mallapaty S. COVID variants found in sewage weeks before showing up in tests. *Nature*. 2022 Jul 8. doi: 10.1038/d41586-022-01874-x
40. Rubin R. COVID-19 Boosters This Fall to Include Omicron Antigen, but Questions Remain About Its Value. *JAMA*. Published online July 08, 2022. doi:10.1001/jama.2022.11252
41. Topol E. To boost or not to boost. Should that be the question? Ground Truths a Substack from Eric Topol. Sun, sept 18, 2022.
42. Ledford H. Can drugs cut the risk of long-COVID? What scientists know so far. *Nature*. 7 April 2022;604.
43. Sachs JD, Abdool Karim SS, Akinin L, Allen J, Brosbøl K, Colombo F, et al. The Lancet Commission on lessons for the future from the COVID-19 pandemic. *Lancet*. September 14, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01585-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01585-9)