

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: 16 agosto 2021

Aceptado: 20 agosto 2021

Publicación en línea:

Correspondencia:

José Pacheco-Romero

✉ jpachecoperu@yahoo.com

Citar como: Pacheco-Romero J. El enigma del coronavirus - Covid-19 durante el Bicentenario de la Independencia del Perú - El síndrome poscovid - Las vacunas - La gestante. Rev Peru Ginecol Obstet. 2021;67(3). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v67i2358>

El enigma del coronavirus – Covid-19 durante el Bicentenario de la Independencia del Perú – El síndrome poscovid – Las vacunas – La gestante

The coronavirus conundrum – Covid-19 during the Bicentennial of the Independence of Peru – The postcovid syndrome - The vaccines – The pregnant woman

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

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v67i2358>

RESUMEN

Han transcurrido dieciocho meses desde que se declaró como pandemia la infección COVID-19 ocasionada por el SARS-CoV-2. No existe aún tratamiento contra el virus, salvo el sintomático y recuperativo. El rápido reconocimiento del nuevo coronavirus permitió la elaboración de vacunas que están siendo usadas de emergencia y han permitido disminuir los casos graves, hospitalizaciones, uso de unidades de cuidados intensivos, ventilación mecánica y muertes. Pero aún quedan incógnitas sobre las modificaciones genéticas y variantes que el virus utiliza para una mejor invasión y adaptación a las defensas del ser humano, así como sobre sus consecuencias inmediatas y a largo plazo en el hombre, la mujer y su niño. Parece distante alcanzar la inmunización de rebaño, porque desconocemos la inmunidad proporcionada por la infección y por las vacunas, así como su duración, y por la importante parte de la población que no desea vacunarse. Además, existe insuficiente capacidad de oferta de vacunas, accesibilidad limitada a los servicios de salud, situación económica desfavorable, incremento de la pobreza y sus consecuencias, disminución temporal de la expectativa de vida y otras complicaciones secundarias a la infección por el virus. La presente revisión es un recuento breve de lo avanzado recientemente en el conocimiento y manejo del COVID-19, en momentos en que el Perú celebra el Bicentenario de la Independencia del país del dominio español, un 28 de julio de 1821, y que encuentra a los peruanos en medio de una pandemia agresiva, elusiva y mortal, y con aspectos humanos, poblacionales, económicos y políticos a resolver. **Palabras clave.** Infecciones por coronavirus, Virus SARS-CoV-2, complicaciones, Embarazo, complicaciones, Recién nacido, Servicios de salud, accesibilidad.

ABSTRACT

Eighteen months have passed since the COVID-19 infection caused by SARS-CoV-2 was declared a pandemic. There is still no treatment for the virus other than symptomatic and recuperative. The rapid recognition of the novel coronavirus allowed the development of vaccines that are being used on an emergency basis and have led to a decrease in severe cases, hospitalizations, use of intensive care units, mechanical ventilation and deaths. But there are still unknowns about the genetic modifications and variants that the virus uses for better invasion and adaptation to human defenses, as well as about its immediate and long-term consequences in men, women and their children. Herd immunization seems distant to achieve, because we do not know the immunity provided by the infection and vaccines, as well as its duration, and because a large part of the population that does not want to be vaccinated. In addition, there is insufficient vaccine supply capacity, limited accessibility to health services, unfavorable economic situation, increased poverty and its consequences, temporary decrease in life expectancy and other complications secondary to infection by the virus. The present review is a brief account of recent advances in the knowledge and management of COVID-19, at a time when Peru is celebrating the Bicentennial of the country's Independence from Spanish rule, on July 28, 1821, and when Peruvians find themselves in the midst of an aggressive, elusive and deadly pandemic, with human, population, economic and political issues to be resolved.

Key words: Coronavirus infections, SARS-CoV-2 virus, complications, Pregnancy, complications, Newborn, Health services accessibility.



SITUACIÓN DE LA PANDEMIA DURANTE LA CELEBRACIÓN DEL BICENTENARIO DEL PERÚ

Cuando se notificó la presencia en el Perú del primer caso importado de COVID-19, el 5 de marzo de 2020⁽¹⁾, la primera muerte por el virus SARS-CoV-2 en el país había ocurrido 2 días antes, el 3 de marzo, en Saposo, San Martín, en la selva peruana, y el virus habría estado circulando desde febrero de 2020⁽²⁾. El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la existencia de una pandemia por COVID-19. debido al elevado número de casos en 112 países fuera de China; era la primera pandemia causada por un coronavirus. Y, aunque el gobierno peruano tomó diversas medidas de control, estas fueron insuficientes para el avance de la infección viral, además que el sistema de salud no estaba preparado para estas emergencias. Al momento de escribir esta nota, los casos de infección y las muertes continúan en el orbe con oscilaciones preocupantes, con 200 millones de casos infectados y 4 millones de fallecimientos y, en Perú, más de 2 millones casos de infección confirmada, 200 mil muertes y 20% de la población con vacunación completa⁽³⁾. De los casos positivos durante los años 2020 (1,091,092) y 2021 (1,035,941), el 57% ocurrieron en adultos, 17% en personas con edad de 60 a más años, 3% en niños de 0 a 11 años, 3% en adolescentes de 12 a 17 años y 20% en jóvenes de 28 a 29 años; 51,4% de los casos correspondieron a mujeres. La curva de infectados tuvo más picos en la primera ola, fue algo más prolongada en la segunda ola y con más casos confirmados, mayor incidencia en Lima (capital del Perú) y Callao (principal puerto del Perú, cercano a Lima). La tendencia de las defunciones fue algo más alta en la sierra y más baja en la selva, mucho más baja en la zona rural que en la urbana, con 86,879 muertes en la primera ola y 110,227 en la segunda ola, que parece estar dando paso a la tercera ola⁽⁴⁾.

¿QUÉ HEMOS APRENDIDO DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2?

Desde el primer informe de China sobre la pandemia de COVID-19 en diciembre de 2019, hemos aprendido que las personas de todas las edades corren el riesgo de contraer la infección por SARS-CoV-2 así como la enfermedad grave. La probabilidad de padecer una enfermedad grave por COVID-19 es mayor en las personas de edad ≥ 60 años, en quienes viven en una residencia de ancia-

nos o en un centro de cuidados de larga duración, y en las que padecen afecciones médicas crónicas, principalmente enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades pulmonares crónicas, cáncer, enfermedades renales, obesidad, anemia de células falciformes, afecciones inmunodeficientes, receptores de trasplantes y gestantes^(5,6). Se ha encontrado un mayor tiempo de diseminación viral en las infecciones sintomáticas, en los adultos infectados, en personas con enfermedades crónicas y en las muestras de heces⁽⁷⁾.

Al igual que otros virus de ARN, el SARS-CoV-2 evoluciona constantemente mediante mutaciones aleatorias que pueden aumentar o disminuir la infecciosidad y la virulencia, así como aumentar la capacidad del virus para evadir las respuestas inmunitarias adaptativas de anteriores infecciones por el SARS-CoV-2 o de la vacunación. Esto puede conducir a un mayor riesgo de reinfección o a una menor eficacia de las vacunas⁽⁸⁾. Cuando un virus se replica, puede cambiar muy ligeramente cada vez. A veces, un cambio hace que un virus se comporte de forma diferente, por ejemplo, permitiendo que se propague más fácilmente. Ya existen miles de variantes del coronavirus SARS-CoV-2⁽⁹⁾. A principios de 2020, apareció una mutación D614G en el gen que codifica la proteína *spike* del SARS-CoV-2. La mutación D614G sustituyó gradualmente a la cepa original de SARS-CoV-2 descubierta en China y se convirtió en el tipo dominante del virus que circula en todo el mundo⁽¹⁰⁾. Hay pruebas emergentes de que la variante B.1.1.7 (Alpha) observada por primera vez en el Reino Unido es más infecciosa que las variantes anteriores y puede ser más virulenta⁽¹¹⁾. La variante B.1.351 (Beta) que se identificó originalmente en Sudáfrica es ahora la variante predominante en esa región y se ha extendido a muchos otros países, incluidos los Estados Unidos. La variante P.1 (Gamma) se identificó originalmente en Manaus, Brasil, y ahora ha surgido en Estados Unidos. La variante B.1.617.2 (Delta), identificada por primera vez en la India y designada como VoC por la OMS, también circula en los Estados Unidos y es responsable del 93% de los casos actuales de COVID-19. Otras variantes que han surgido en Estados Unidos están recibiendo atención, como las variantes B.1.427/B.1.429 (Epsilon) que fueron identificadas originalmente en California y Vols selectas como la variante B.1.526 (Iota) identificada originalmente en Nueva York y la variante B.1.617.1 (Kappa) identificada por primera vez en la India.



El 14 de junio de 2021, una variante asignada al linaje C.37 de Pango, clado GR/452Q.V1 de GISAID, clado 20D de NextStrain, fue designada como VOI global, y la OMS le asignó la etiqueta 'Lambda'. Ahora se considera que esta variante cumple con la definición de trabajo de VOI, basándose en la evidencia de su continua aparición y en las presuntas implicaciones fenotípicas. Lambda se ha asociado con tasas sustanciales de transmisión comunitaria en múltiples países, con una prevalencia creciente a lo largo del tiempo que coincide con el aumento de la incidencia de COVID-19. Las primeras muestras secuenciadas se notificaron en Perú en agosto de 2020. Hasta el 15 de junio de 2021, se han subido a GISAID más de 1,730 secuencias procedentes de 29 países/territorios/áreas de cinco regiones de la OMS. Se ha observado una elevada prevalencia especialmente en Sudamérica, en países como Chile, Perú, Ecuador y Argentina. Las autoridades de Perú informaron que el 81% de los casos de COVID-19 secuenciados desde abril de 2021 estaban asociados a Lambda. En Chile, la prevalencia de Lambda ha aumentado con el tiempo, representando el 32% de los casos secuenciados reportados en los últimos meses - cocirculando en tasas similares a la variante Gamma (33%), pero superando a la variante Alfa (4%) durante el mismo período. La variante Lambda porta una serie de mutaciones en la proteína de la espiga con presuntas implicaciones fenotípicas, como una potencial mayor transmisibilidad o una posible mayor resistencia a los anticuerpos neutralizantes⁽¹²⁾. En el Perú, a la variante Lambda (C.37; 70%) dominante le sigue en frecuencia la variante Gamma (P1; 20%), que predomina en las regiones limítrofes con Brasil, y luego la Delta con más de 100 casos⁽¹³⁾, que parece estar avanzando rápidamente. También están presentes las variantes Zeta, Épsilon, Iota y otras. Al momento de escribir esta revisión, el nuevo ministro de salud ha informado sobre una alta posibilidad de haberse iniciado ya la tercera ola del coronavirus en el Perú.

Una nueva variante del Covid, peor que las cepas Delta y Lambda, podría surgir en los EE UU, a medida que se revelan los focos mortales. La Organización Mundial de la Salud también está vigilando las cepas Eta, Kappa, Iota y Lambda -que según un estudio pueden supuestamente infectar a los vacunados- a medida que aumentan las hospitalizaciones entre los no vacunados en EE UU. Pueden eludir los anticuerpos de la

persona y reducir la eficacia de la vacuna anti Covid, lo que conduce a una infección de gran alcance; pero los no vacunados siguen corriendo un riesgo mortal que representa el 99% de los pacientes de la UCI. La variante Delta está afectando a los jóvenes, de forma parecida a la gripe española de 1918, que mató a adultos jóvenes⁽¹⁴⁾.

LA SINTOMATOLOGÍA POR EL VIRUS ESTÁ VARIANDO

El periodo de incubación estimado para COVID-19 es de hasta 14 días desde el momento de la exposición, con un periodo de incubación medio de 4 a 5 días. El espectro de la enfermedad puede variar desde una infección asintomática hasta una neumonía grave, con síndrome de dificultad respiratoria aguda y la muerte. Entre 72,314 personas con COVID-19 en China, el 81% de los casos fueron leves (sin neumonía o con neumonía leve), el 14% fueron graves (definidos como disnea, compromiso respiratorio y/o infiltrados pulmonares >50% en un plazo de 24 a 48 horas) y el 5% fueron críticos (fallo respiratorio, shock séptico y/o disfunción o fallo multiorgánico)⁽¹⁵⁾. Información más reciente señala que, alrededor del 70% de los pacientes experimentan fiebre, tos o dificultad para respirar, el 36% tiene dolores musculares y el 34% dolores de cabeza. Otros síntomas notificados son: diarrea, mareos, rinorrea, anosmia, disgeusia, dolor de garganta, dolor abdominal, anorexia y vómitos. El COVID-19 es principalmente una enfermedad pulmonar, pero también provoca eventos cardíacos, dermatológicos, hematológicos, hepáticos, neurológicos, renales y tromboembólicos. Las imágenes pueden ser normales al principio de la infección y pueden ser anormales en ausencia de síntomas, con opacidades bilaterales multifocales, opacidades periféricas en vidrio deslustrado y áreas de consolidación que se desarrollan más tarde en el curso clínico⁽¹⁶⁾.

SOBRE EL MANEJO DE LOS CASOS DE COVID-19

La puntuación SOARS (Saturación de O₂, Obesidad, Edad, Frecuencia respiratoria, Antecedentes de accidente cerebrovascular) utiliza características individuales constitutivas y fácilmente evaluables para predecir el riesgo de muerte por COVID-19. El uso de la puntuación podría servir de base para el triaje clínico en entornos de preadmisión, en los que es fundamental tomar decisiones rápidas y fiables. Su precisión predictiva



(calibración) en cohortes externas fue consistentemente mayor en los pacientes con enfermedad más leve (SOARS 0-1), los mismos individuos que podrían ser identificados para un seguimiento ambulatorio seguro. La predicción de un resultado no mortal en este grupo se acompañó de una alta sensibilidad de la puntuación (99,2%) y un valor predictivo negativo (95,9%)⁽¹⁷⁾.

Después que la OMS concluyó a finales del año pasado que ninguno de cuatro tratamientos - la hidroxiquina (creada inicialmente contra la malaria), el antiviral remdesivir, el interferón o los antirretrovirales lopinavir y ritonavir- lograba reducciones importantes en la duración de las hospitalizaciones, los fallecimientos por COVID-19 o en el número de personas que requerían ventilación. Por ahora reconoce solo dos tratamientos como efectivos para los casos graves de COVID-19: la dexametasona y los antagonistas de interleucina-6. Y ha iniciado ensayos *Solidarity* con tres nuevos tratamientos contra el coronavirus: fármacos artesunate (producido por la farmacéutica Ipca, y hasta ahora utilizado en el tratamiento de casos graves de malaria), imatinib (de Novartis, usado en algunos tipos de cáncer) y el infliximab (de Johnson & Johnson, utilizado para la artritis reumatoide y enfermedades que atacan el sistema inmunológico)⁽¹⁸⁾.

El Panel de Directrices de Tratamiento de COVID-19 de los NIH también desaconseja el uso de cualquier fármaco para la profilaxis previa a la exposición al SARS-CoV-2 (PrEP) -hidroxiquina, anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2, gammaglobulina hiperinmune, plasma de convalecencia, ivermectina, interferones, tenofovir con o sin emtricitabina, vitamina D- excepto en un ensayo clínico. Las siguientes secciones están actualmente en revisión: anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2, corticosteroides, inhibidores de la interleucina-1 y la IL-6, inhibidores de la quinasa, terapia antitrombótica en pacientes con COVID-19⁽¹⁹⁾.

Los anticuerpos monoclonales son una de las pocas alternativas terapéuticas aprobadas de emergencia para tratar el COVID-19, y no está disponible en todo el mundo. En un gran estudio observacional, los investigadores de la Clínica Mayo demostraron que dos anticuerpos monoclonales -bamlanivimab o combinación casirivimab e imdevimab- administrados en infusión separadamente, ayudaron a evitar hospi-

talizaciones en 3,596 pacientes de alto riesgo e infectados con el COVID-19, siempre que fueran administrados al inicio del ciclo de la infección por COVID-19. Estos anticuerpos son proteínas elaboradas en laboratorio que imitan la capacidad del sistema inmunológico para combatir patógenos dañinos⁽²⁰⁾.

Las más de 4 millones de muertes en el mundo debidas al SARS-CoV-2, no solo han traído la destrucción familiar, el aumento de la orfandad, mayor pobreza, entre otros, sino cambios demográficos. Así, en los EE UU, la expectativa de vida ha disminuido un año y medio en el 2020. La pandemia del COVID-19 ha provocado el mayor descenso de la esperanza de vida en casi ocho décadas en Estados Unidos, siendo los hispanos los más afectados. Se trata del mayor descenso en un año desde la Segunda Guerra Mundial, según los nuevos datos del Centro Nacional de Estadísticas de Salud de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades. La caída sitúa la esperanza de vida en su nivel más bajo desde 2003 y es la mayor desde el descenso de 2,9 años entre 1942 y 1943⁽²¹⁾.

Finalmente, cuando parecía que la segunda ola de infecciones estaba terminando en países como EE UU y de Europa, y se pensaba que los adultos pudieran retornar a trabajar y los niños ir a escuela y reunirse con la familia y amigos, los casos de COVID han vuelto a aumentar, con un ligero incremento de los casos en los adultos mayores de 60 años vacunados y que podría deberse a la disminución de la inmunidad⁽²²⁾.

Y el escenario conservador de una probable tercera ola de COVID-19 en el Perú este año es de 2 y medio millones de casos de infectados y 67 mil fallecidos, siendo el peor escenario el de 4 millones de casos infectados y 115 mil fallecidos. Este incremento podría extenderse por un periodo de nueve meses⁽²³⁾. Lo anterior se agregaría al total de 2,1 millones de casos confirmados y 197 mil fallecidos hasta ahora en el Perú, con solo 20% de su población vacunada⁽²⁴⁾.

LA GESTANTE Y COVID-19

Se han estudiado las características y los resultados asociados al parto con COVID-19 durante el primer año de la pandemia en los Estados Unidos en 869,079 mujeres adultas, incluidas 18,715 mujeres (2,2%) con COVID-19. Ellas dieron a luz



en 499 centros médicos entre el 1 de marzo de 2020 y el 28 de febrero de 2021. Las mujeres con COVID-19 tenían más probabilidades de tener un parto prematuro (16,4%), sin un aumento significativo de las cesáreas, pero sí de la mortalidad, la necesidad de intubación y ventilación y el ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Estos resultados sugieren que el COVID-19 se asoció con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad para las mujeres que dieron a luz, así como con un parto prematuro⁽²⁵⁾. Por otra parte, en veintiocho estudios que incluyeron a 790,954 mujeres embarazadas, entre las cuales 15,524 fueron diagnosticadas con infección asintomática y sintomática por el SARS-CoV-2, las probabilidades de desarrollar preeclampsia fueron significativamente mayores entre las mujeres embarazadas con infección por el SARS-CoV-2 que entre las que no tenían infección por el SARS-CoV-2 (7,0% frente a 4,8%; $p < 0,00001$)⁽²⁶⁾.

En el Perú, hasta la semana epidemiológica 30 del 2021 ha habido 320 casos de muerte materna, con un promedio de 10,6 muertes maternas semanales, con curva ascendente desde 2019 (302 casos en total) y 2020 (439 casos en total). 62,5% de las mujeres tenían 30 años o más (promedio general 31 años)⁽²⁷⁾. Hasta la semana epidemiológica 13 de 2021, 16% de las muertes estuvo complicada con preeclampsia y 19% con hemorragia obstétrica, 64% tuvo infección por COVID-19 y 75% falleció en el puerperio. La razón estimada de mortalidad materna fue 82,6 por 100 mil nacidos vivos en 2020, comparada con 56,8 en 2019⁽²⁸⁾. Por otro lado, uno de cada 100 niños ha perdido a su padre, madre o abuelo por COVID-19 en el Perú⁽²⁹⁾. En el centro nacional de referencia Instituto Nacional Materno Perinatal del Perú, en la primera mitad del año 2020 se registraron 43 recién nacidos de madres con COVID-19, 93% de ellas asintomáticas. Las complicaciones obstétricas más frecuentes fueron rotura prematura de membranas (18,6%) y preeclampsia (11,6%) y el 65,1% de nacimientos fue por vía vaginal. Solo un recién nacido tuvo RT-PCR positivo para COVID-19, y 14% de los recién nacidos presentó morbilidad, como prematuridad, peso bajo al nacer, sepsis y neumonía que requirió ventilación⁽³⁰⁾. Al momento, se hace esfuerzos en el Perú por vacunar a las gestantes y se recomienda planificar sus embarazos.

Han surgido informes contradictorios sobre las tasas de nacimientos prematuros y mortinatos

durante la pandemia de COVID-19. En una evaluación de 2,465,387 embarazos en un hospital de Ontario (Canadá), incluidos 13,781 que dieron lugar a un mortinato, la tasa media de nacimientos prematuros fue 7,96%, en comparación con el 7,87% de los 17,5 años anteriores, sin ninguna variación por causas especiales. La tasa media de mortinatalidad para la cohorte fue 0,56%, y de enero a diciembre de 2020, la tasa de mortinatalidad fue 0,53%, sin variación por causas especiales⁽³¹⁾. Hemos visto que, en el Perú el porcentaje de parto pretérmino aumentó durante la pandemia en la mayoría de las regiones.

Un estudio halló que las tasas y la gravedad de la depresión posparto (DPP) y los síntomas de ansiedad entre las mujeres que buscan tratamiento para la DPP han empeorado en Canadá durante la pandemia de COVID-19. Sin embargo, las madres que buscan tratamiento han mantenido sistemáticamente una buena relación con sus hijos⁽³²⁾.

SECUELAS POST COVID-19 A LARGO PLAZO

La mayor parte de la gente que enferma por coronavirus 2019 se recupera por completo en unas semanas. Pero algunos, aun aquellos que han tenido versiones leves de la enfermedad, siguen presentando síntomas después de su recuperación inicial. Se denomina esta condición como COVID-19 persistente y las afecciones como síndrome pos-COVID-19 o COVID-19 prolongado. Si bien son los adultos mayores y las personas con muchas afecciones médicas graves las que presentan este síndrome, los jóvenes o las personas sanas también lo pueden presentar semanas o meses luego de la infección. Los signos y síntomas comunes que persisten con el tiempo incluyen: fatiga, dificultad para respirar, tos, dolor articular, dolor pectoral, problemas de memoria, de concentración o para dormir, dolor muscular o de cabeza, palpitaciones, pérdida del olfato o del gusto, depresión o ansiedad, fiebre, mareos al incorporarse, empeoramiento de los síntomas después de hacer actividades físicas o mentales, entre otros. Aunque se conoce que el COVID-19 afecta principalmente a los pulmones, también puede dañar muchos otros órganos. Así, las pruebas por imágenes muestran daño al músculo cardíaco, aun en casos con síntomas leves de COVID-19, lo que puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca u otras complicaciones cardíacas. El tipo de neumonía asociado al



COVID-19 puede dañar los alvéolos, con daño cicatricial resultante. Incluso en las personas jóvenes, puede causar accidentes cerebrovasculares, convulsiones y el síndrome de Guillain-Barré. El COVID-19 también puede aumentar el riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson y la del Alzheimer. Algunos adultos y niños presentan un síndrome inflamatorio multisistémico después de haber tenido COVID-19. La infección puede provocar la formación de coágulos, con resultados de infartos cardíacos y accidentes cardiovasculares, así como afectar los pulmones, piernas, hígado y riñones. Todavía no se conoce mucho sobre cómo el COVID-19 afectará a las personas a largo tiempo, pero es un tema en investigación⁽³³⁾. Parece razonable inferir que la persistencia del riesgo durante varias semanas después de la infección por el SARS-CoV-2 es coherente con el hecho de que el COVID-19 cause un mayor riesgo de enfermedad trombo-oclusiva, como se ha informado para otras infecciones respiratorias⁽³⁴⁾.

Es de interés recordar el análisis descriptivo de 1,959,982 pacientes con COVID-19 sin grupo de control, realizado por FAIR Health, Inc., empleando los datos longitudinales de su base informática de más de 34,000 millones de registros de reclamaciones de asistencia sanitaria privada desde 2002 hasta la actualidad. De los pacientes que tuvieron COVID-19, el 23,2% tenía al menos una afección post-COVID 30 días o más después de su diagnóstico inicial con COVID-19, en mayor medida en los pacientes que sufrieron una infección más grave; el 19% fueron asintomáticos. Las cinco afecciones poscovid más comunes en todas las edades fueron dolor, dificultades respiratorias, hiperlipidemia, malestar y fatiga, e hipertensión. Las afecciones variaban según el grupo de edad, y la mayoría estaban más asociadas a las mujeres que a los hombres. Por edad, la mayor proporción (25,4%) con esta condición se encontró en individuos de 19 a 29 años. De las cuatro condiciones de salud mental evaluadas como condiciones post-COVID, la ansiedad se asoció con el mayor porcentaje en todos los grupos de edad. La depresión ocupó el segundo lugar, los trastornos de adaptación el tercero y los trastornos por tics el cuarto. Las probabilidades de muerte 30 días o más después del diagnóstico inicial con COVID-19 fueron 46 veces mayores para los pacientes que fueron hospitalizados con COVID-19 y dados de alta, que los pacientes que no habían sido hospitalizados. De

los pacientes con COVID-19 que fueron hospitalizados y dados de alta, el 0,5% murió 30 días o más después de su diagnóstico inicial. Entre los pacientes con COVID-19 con condiciones preexistentes, las discapacidades intelectuales se asociaron con las mayores probabilidades de muerte 30 días o más después del diagnóstico inicial de COVID-19⁽³⁵⁾.

Una encuesta en línea del 6 de septiembre de 2020 al 25 de noviembre de 2020, incluyó a 3,762 participantes con COVID-19 confirmado (diagnóstico/anticuerpo positivo; 1020) o sospechoso (diagnóstico/anticuerpo negativo o no probado; 2742), de 56 países, con una enfermedad de más de 28 días y un inicio anterior a junio de 2020. Para más del 91%, el tiempo de recuperación superó las 35 semanas. Durante su enfermedad, los participantes experimentaron una media de 55,9 +/- 25,5 (media +/- DE) síntomas, con una media de 9,1 sistemas de órganos. Los síntomas más frecuentes después del sexto mes fueron la fatiga, el malestar post esfuerzo y la disfunción cognitiva. El 85,9% de los participantes experimentaron recaídas, desencadenadas principalmente por el ejercicio, la actividad física o mental y el estrés. La disfunción cognitiva o los problemas de memoria fueron comunes en todos los grupos de edad (~88%). A excepción de la pérdida del olfato y el gusto, la prevalencia y la trayectoria de todos los síntomas fueron similares entre los grupos con COVID-19 confirmada y sospechada. A los siete meses, muchos pacientes aún no se han recuperado (principalmente de los síntomas sistémicos y neurológicos/cognitivos), no han vuelto a los niveles de trabajo anteriores y siguen experimentando una carga sintomática significativa⁽³⁶⁾.

Varios nuevos estudios presentados en la Conferencia Internacional de la Asociación de Alzheimer han revelado que muchos pacientes con COVID-19 experimentan 'niebla cerebral' y otros trastornos cognitivos meses después de la recuperación. Esto se suma a un creciente conjunto de investigaciones sobre los aparentes síntomas a largo plazo de COVID-19, que pueden incluir confusión, olvido y otros signos preocupantes de pérdida de memoria. Investigadores del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas estudiaron la cognición y los sentidos olfativos de 300 adultos mayores amerindios de Argentina que contrajeron COVID y descubrieron que el 50% tenía problemas persistentes de



olvido y el 25% tenía problemas adicionales de lenguaje y disfunción ejecutiva. Los daños en la barrera hematoencefálica causados por la inflamación pueden provocar la incapacidad del cerebro para enviar mensajes desde el cerebro a otras partes del cuerpo. Las peores puntuaciones en memoria y pensamiento se asociaron a un menor nivel de saturación de oxígeno durante una prueba de caminata corta⁽³⁷⁾.

La Guía Clínica para la atención al paciente *Long COVID/COVID* persistente, elaborada y consensuada por las 48 sociedades científicas y asociaciones de pacientes más implicadas en la atención de esta patología, resume el proyecto colaborativo coordinado por la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG) y los colectivos de pacientes *LONG COVID ACTS*. Aborda la atención en personas, al menos 10% de los afectados por la infección aguda, que presentan signos y síntomas que se mantienen durante más de 4 a 12 semanas de la infección y que no se explican por un diagnóstico alternativo. El perfil del paciente afectado es el de ser mujer (casi 80% de los casos), con edad entre 43 y 46 años, con persistencia media de los síntomas mayor de 90 días y con media de 6 a 9 sistemas u órganos afectados. Se presentan diferentes enfoques, algunos dirigidos al tratamiento etiológico (antivirales, anticuerpos monoclonales, antiinflamatorios, plasma de pacientes), otros para sustituir los déficits nutricionales (vitamina D, complejo B, ácido fólico, omega-3) y otros locales y sintomáticos (fisioterapia, rehabilitación, logopedia, intervención psicológica y ejercicio), además de la vacunación frente al coronavirus⁽³⁸⁾.

En otro estudio, 81,337 participantes con autoinforme de sospecha y confirmación de infección por COVID-19 y síntomas respiratorios se sometieron a una evaluación clínicamente validada y optimizada en la web, como parte del *Great British Intelligence Test*. Las personas que se habían recuperado de COVID-19, incluidas las que ya no informaban síntomas, presentaban déficits cognitivos significativos frente a los controles, cuando se controlaba la edad, el sexo, el nivel educativo, los ingresos, el grupo étnico-racial, los trastornos médicos preexistentes, el cansancio, la depresión y la ansiedad⁽³⁹⁾. Su puntuación descendió 'más que el descenso medio de 10 años en el rendimiento global entre los 20 y los 70 años', y más que en las personas que habían sufrido un ictus.

Un problema clínico que surge de la ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos en los casos graves de COVID-19, es la estenosis traqueal resultante de la intubación por un largo período; esto ocurre en un 20% de pacientes. Se presenta con la sensación de falta de aire, tos y estridor que acompaña a la respiración. La tomografía de tráquea, cuello y tórax puede confirmar el diagnóstico de la zona estrecha de la tráquea, siendo necesario realizar en estos casos la traqueoplastia⁽⁴⁰⁾.

VACUNAS - PANORAMA CLÍNICO

Actualmente, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) no ha aprobado ninguna vacuna contra el SARS-CoV-2. En diciembre de 2020, la FDA emitió autorizaciones de uso de emergencia (EUA) para dos vacunas de ARNm, BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) y mRNA-1273 (Moderna). En febrero de 2021, la FDA emitió una EUA para una vacuna vectorizada de adenovirus humano tipo 26 (Ad26), Ad26.COVID.S (Johnson & Johnson/Janssen). La BNT162b2 puede administrarse a personas de ≥ 12 años, mientras que la ARNm-1273 y la Ad26.COVID.S pueden administrarse a personas de ≥ 18 años. Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos para estas vacunas en grupos de edad más jóvenes y ensayos clínicos para otras vacunas candidatas contra el SARS-CoV-2⁽⁴¹⁾.

Después de una dosis, la vacuna de Pfizer es 36% efectiva contra la enfermedad sintomática de la variante Delta, y la vacuna de Oxford/AstraZeneca es 30% efectiva contra la enfermedad. Dos semanas después de la segunda inyección, la de Pfizer ofrece un 88% de protección contra la cepa Covid y la de AZ, 67%. Y después de dos dosis, la vacuna de Pfizer es 96% eficaz contra la hospitalización y la de AstraZeneca reduce el riesgo en 92%⁽⁴²⁾.

La variante B.1.617.2 (delta) del coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 ha contribuido a un aumento de casos en la India y ahora se ha detectado en todo el mundo. La eficacia de las vacunas BNT162b2 y ChAdOx1 nCoV-19 contra esta variante no es clara. Solo se han observado modestas diferencias en la eficacia de la vacuna con la variante delta en comparación con la variante alfa tras la recepción de dos dosis de la vacuna. Las diferencias absolutas en la efi-



cacia de la vacuna fueron más marcadas tras la recepción de la primera dosis. Este hallazgo apoyaría los esfuerzos para maximizar la aceptación de la vacuna con dos dosis entre las poblaciones vulnerables⁽⁴³⁾.

Entre los 1,497 trabajadores sanitarios totalmente vacunados con la vacuna de ARN mensajero BNT162b2 de Pfizer, de quienes se disponía sus datos de RT-PCR, se documentaron 39 infecciones por el SARS-CoV-2. Los títulos de anticuerpos neutralizantes en los pacientes de los casos durante el periodo de perinfección fueron inferiores a los de los controles no infectados emparejados. Los títulos de anticuerpos neutralizantes más altos durante la perinfección se asociaron con una menor infectividad (valores Ct más altos). La mayor parte de las infecciones fueron leves o asintomáticas, aunque se produjeron síntomas persistentes⁽⁴⁴⁾.

Una campaña de vacunación masiva en todo el país con el uso de una vacuna inactivada contra el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (CoronaVac-Sinovac) se llevó a cabo en Chile a partir del 2 de febrero de 2021 hasta el 1 de mayo de 2021; la cohorte incluyó aproximadamente 10,2 millones de personas. La eficacia ajustada de la vacuna fue de 65,9% para la prevención del Covid-19 y de 87,5% para la prevención de la hospitalización, de 90,3% para la prevención del ingreso en la UCI y de 86,3% para la prevención de la muerte relacionada con el Covid-19⁽⁴⁵⁾.

La eficacia de la vacuna COVID-19 BIBP, también conocida como COVID-19 inactivada (VERO CELL), fue estimada en un 78% en adultos de 18 a 59 años de edad. La vacuna demostró ser inmunógena y no se han identificado problemas de seguridad en los estudios clínicos. Las pruebas que respaldan la vacuna COVID-19 BIBP proceden de un estudio de fase 3 (COVIV02), realizado en los Emiratos Árabes Unidos (EAU), Bahrein, Egipto y Jordania, en el que participaron 45,000 personas de 18 años o más. También están en curso otros dos estudios de fase 3, pero se dice que no hay resultados disponibles. Se trata de ensayos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo realizados en Perú (COVIV03) y Argentina (COVIV04) en, respectivamente, 6,000 y 3,000 participantes a partir de 18 años⁽⁴⁶⁾.

Sputnik V -también conocida como Gam-COVID-Vac- es una vacuna de adenovirus, lo que significa que utiliza un adenovirus manipulado -una familia de virus que generalmente solo causa una enfermedad leve- como mecanismo de entrega para insertar el código genético de la proteína de la espiga del SARS-CoV-2 en las células humanas. Es similar a las vacunas de Oxford-AstraZeneca y Johnson & Johnson. Fue la primera vacuna COVID-19 registrada para su uso en cualquier nación, y desde entonces ha sido aprobada en 67 países, entre ellos Brasil, Hungría, India y Filipinas. Sin embargo, la vacuna aún no ha recibido la aprobación para su uso de emergencia por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) o la Organización Mundial de la Salud (OMS). La evidencia creciente sugiere que la vacuna Sputnik COVID es segura y eficaz. Tiene una eficacia del 91,6% en la prevención de la infección sintomática por COVID-19 y del 100% en la prevención de la infección grave. Varios países, entre ellos Corea del Sur, Argentina y la India, ya fabrican la Sputnik V. Los estudios realizados hasta ahora sugieren que son similares a los de las demás vacunas contra el adenovirus, con la notable excepción de las raras afecciones de la coagulación de la sangre⁽⁴⁷⁾. Sputnik V es más efectiva frente a la variante Delta del coronavirus que Pfizer y Moderna, aseguran sus fabricantes, el laboratorio Gamaleya. Ellos aseguran que la vacuna rusa tiene 83,1% de efectividad frente a esa variante de coronavirus (reducción x6) y 94,4% contra hospitalizaciones (reducción x18). Esto es mayor a la eficacia estimada de Moderna (76%) o Pfizer (42%)⁽⁴⁸⁾.

Se han notificado efectos adversos graves poco frecuentes tras la vacunación contra COVID-19, como el síndrome de Guillain-Barré (SGB) y la trombosis con síndrome de trombocitopenia (STC) tras la vacunación con COVID-19 de Janssen y la miocarditis tras la vacunación con COVID-19 de ARNm (Pfizer-BioNTech y Moderna). El 22 de julio de 2021, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización revisó los análisis actualizados de beneficios y riesgos tras la vacunación con COVID-19 de Janssen y ARNm y concluyó que los beneficios superan los riesgos de los eventos adversos graves poco frecuentes tras la vacunación con COVID-19⁽⁴⁹⁾.

Con relación a las medidas sanitarias impuestas en cada país o estado difieren con relación a la necesidad de estar vacunado contra el COVID-19,



limitando en algunos casos la acreditación de haberse vacunado con los fármacos aprobados en una determinada región, y en otros sin exonerar al turista de pruebas de descartes del coronavirus. En Estados Unidos por el momento no es requisito estar vacunado para viajar, pero para ingresar a ese país es necesario presentar una prueba PCR o de antígenos con resultado negativo. Canadá anunció que desde agosto pueden ingresar los vacunados en Estados Unidos con los fármacos de Pfizer, Moderna, Johnson & Johnson / Janssen y AstraZeneca. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha certificado a las vacunas elaboradas por cuatro laboratorios, siendo estos Pfizer / BioNTech, Moderna, Johnson & Johnson / Janssen y Oxford / AstraZeneca. En el Perú, las autoridades sanitarias han aprobado el uso de los fármacos desarrollados por Pfizer, AstraZeneca y Sinopharm – Beijing. La mayoría de países consideran válida la vacunación 14 o 21 días después de haber recibido la última dosis correspondiente⁽⁵⁰⁾.

El último Monitor de Vacunas de la Fundación Familia Kaiser (KFF) revela que el porcentaje de adultos que dicen haber recibido la vacuna contra el COVID-19 (67%) o que dicen que se vacunarán en cuanto puedan (3%) se mantiene relativamente sin cambios desde junio. La encuesta, realizada entre el 15 y el 27 de julio, puede que no recoja ningún repunte reciente en la vacunación tras los datos más recientes de los CDC, que citan el aumento del riesgo de la variante Delta tanto para las personas no vacunadas como para las vacunadas. La brecha de género en la aceptación de la vacuna que surgió el mes pasado sigue estando presente, ya que las mujeres son ocho puntos porcentuales más propensas a decir que están vacunadas que los hombres (71% frente a 63%), y una mayor proporción de hombres dice que 'definitivamente no' se vacunará (18% frente a 10%)⁽⁵¹⁾.

¿QUÉ ES LO QUE PROVOCA TODO EL DEBATE SOBRE UN REFUERZO?

Las autoridades sanitarias de EE UU afirman que algún día la gente podría necesitar un refuerzo: terceras dosis sencillas, pruebas mixtas utilizando una marca diferente para la tercera dosis, o refuerzos experimentales ajustados para adaptarse mejor a las diferentes variantes. Pfizer y su socio alemán BioNTech anunciaron que en agos-

to planean solicitar la autorización de la FDA para una tercera dosis porque podría aumentar los niveles de anticuerpos que combaten el virus, lo que posiblemente ayudaría a alejar a los mutantes preocupantes. La Organización Mundial de la Salud dijo que no hay pruebas suficientes para demostrar que las terceras dosis son necesarias. Dijo que las escasas vacunas deberían compartirse con los países pobres en lugar de ser utilizadas por los países ricos como refuerzos⁽⁵²⁾. Alemania y el Reino Unido pondrán terceras dosis a partir de setiembre, según han acordado sus respectivos gobiernos, siguiendo la estrategia de terceras dosis de Israel, que las inyecta a mayores de 60 años y habitantes con inmunodepresión, ante el avance de la variante delta. La variante delta constituye alrededor del 99% de los casos detectados en Gran Bretaña, con un aumento reciente del 34%. Y aunque las vacunas ofrecen una excelente protección, no ofrecen una protección del 100%. Los análisis de laboratorio también descubrieron que una sola dosis de las vacunas de Pfizer o AstraZeneca proporcionaba solo un 10% de protección contra la mutación originada en la India. La variante Delta tiene cuatro veces más probabilidades de superar los anticuerpos protectores de una infección anterior en comparación con la variante alfa del Reino Unido⁽⁵³⁾. Israel, EE UU y Chile han autorizado la administración de la tercera dosis de vacunas, Chile con la vacuna AstraZeneca. Y Uruguay, que vacunó admirablemente a su población con Sinovac, colocará una tercera dosis con vacuna de Pfizer, a pesar de que casi 7 de 10 personas tienen las dos dosis de vacunas y un 10% de sus habitantes consiguió la inmunidad al infectarse de forma natural⁽⁵⁴⁾. En el Perú, el Colegio Médico ha solicitado al gobierno considerar la aplicación de la tercera dosis debido a los riesgos en su labor asistencial.

La Administración Federal de Medicamentos no recomienda la realización de pruebas de anticuerpos a las personas vacunadas, porque no está claro qué nivel de anticuerpos es lo suficientemente protector y porque las distintas pruebas dan resultados diferentes. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades informaron de que más de 13,7 millones de personas habían recibido la vacuna de Johnson & Johnson, y que aproximadamente el 1% de ellas había recibido vacunas adicionales, para protegerse⁽⁵⁵⁾.



VACUNACIÓN DE MUJERES EMBARAZADAS Y LACTANTES - PERÚ

Las gestantes y madres lactantes no fueron incluidas en los ensayos iniciales de la vacuna. Un estudio que utilizó datos de tres sistemas de notificación de la seguridad de las vacunas en los Estados Unidos informó de que la frecuencia de acontecimientos adversos entre 35,691 receptoras de vacunas que se identificaron como embarazadas fue similar a la frecuencia observada entre las pacientes no gestantes⁽⁵⁶⁾. El desarrollo de un plan de tratamiento debe implicar la toma de decisiones compartida entre la paciente y el equipo clínico, con consideraciones basadas en la gravedad de la enfermedad materna y la seguridad de la medicación para la persona embarazada y el feto. La lactancia materna en el contexto de la COVID-19 no está contraindicada, y se aborda la toma de decisiones en torno a la alimentación con leche materna mientras la paciente recibe agentes terapéuticos para el COVID-19⁽⁵⁷⁾.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE.UU. recomiendan que las mujeres que gestan se vacunen contra COVID-19, basándose en un nuevo análisis que no mostró un aumento del riesgo de abortos espontáneos⁽⁵⁸⁾. El *American College of Obstetricians and Gynecologists* y la Sociedad Peruana de Obstetras y Ginecólogos recomiendan que todas las personas que reúnan los requisitos, incluidas las embarazadas, las que estén amamantando y las que hayan gestado recientemente, reciban la vacuna o la serie de vacunas contra COVID-19. El mayor riesgo de enfermedad grave para las personas gestantes y recientemente embarazadas pone de relieve la importancia crítica de la vacunación para los familiares y los médicos que atienden a estas personas⁽⁵⁹⁾.

PROBLEMAS ENCONTRADOS

La pandemia de SARS-CoV-2 en la India ha afectado negativamente a muchos aspectos de la salud de la población. Hubo una disminución significativa de los nacimientos hospitalarios por mes durante el periodo de la pandemia, con una disminución del 4,8% por cada 10% de aumento en las puntuaciones del Índice de Rigor de la Respuesta del Gobierno ($p < 0,001$). Los ingresos hospitalarios por aborto séptico

fueron un 56% más elevados ($RR=1,56$), la letalidad global de las complicaciones aumentó un 23% ($RR=1,23$, $p = 0,022$) y se mantuvo elevada en las distintas fases de la pandemia, con notable aumento significativo de las muertes por insuficiencia cardíaca en el embarazo. Este estudio apoya la legitimidad de los llamamientos realizados para mantener los servicios de salud sexual y reproductiva como servicios esenciales durante la pandemia⁽⁶⁰⁾.

La conclusión de un estudio para determinar las diferencias en las actitudes hacia la vacunación contra el covid-19 en una muestra peruana, fue que había un mayor porcentaje de aceptación por parte de los hombres adultos con un nivel de educación universitaria superior, principalmente profesionales de la salud, educadores y estudiantes de educación superior⁽⁶¹⁾.

Y de acuerdo a la vacunación contra el COVID-19 por país, en Estados Unidos el 55% de la población está vacunada y necesitaría 132 días hasta que el 70% de la población esté vacunada contra el COVID-19; en Perú, el 25% de la población está vacunada y necesitaría 269 días (9 meses) para que el 70% de la población esté vacunada contra el COVID-19; Colombia tiene el 31% de la población vacunada y necesitaría 181 días hasta que el 70% de la población esté vacunada; Chile figura con el 71% de la población vacunada⁽⁶²⁾, un ejemplo a seguir.

A MANERA DE COLOFÓN

Cada día se recibe noticias inquietantes sobre el arte del virus de modificarse para mejorar su invasión e infectividad al ser humano, siendo esta una limitación para su seguimiento oportuno y de obtener señales de un final cercano y favorable. Las variaciones de la estructura del virus han repercutido en la clínica de presentación de la infección, observándose mayor facilidad y expansión del contagio, pero ahora menos casos severos y muertes, en lo que parece han influido el comportamiento de protección de un segmento de la población y por las vacunas aplicadas en el mundo a diferentes velocidades. En la parte clínica, se busca al infectado con precocidad para aplicarle el manejo aún en perfeccionamiento que alivie sus malestares y disminuya la severidad de la infección, la hospitalización, el cuidado intensivo y la muerte.



La forma de presentación en las personas sintomáticas ha ido variando, así como las edades de afectación, comprometiendo ahora también al niño, pero siempre con mayor frecuencia al adulto mayor y las personas con comorbilidades e inmunodeprimidos. Preocupa que muchos asintomáticos tienen ya compromiso orgánico, y es terrible conocer los casos en incremento del covid prolongado, es decir, secuelas posteriores a la infección que están inhabilitando a un cada vez mayor número de personas aparentemente recuperadas. Todavía no conocemos el grado y duración de la inmunidad dada por la enfermedad y por la vacuna, pero seguimos esperando que las vacunas lleguen a proporcionar verdadera protección contra el covid y las nuevas variantes virales, por tiempo prolongado, de manera que vayamos a una nueva normalidad que reúna a la familia y permita el regreso al trabajo, a la escuela y la recreación, mejorando la calidad de vida, la salud y la economía.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud. Alerta Epidemiológica ante la transmisión de COVID-19 en el Perú. Alerta Epidemiológica Código: AE-016-2020. <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/alertas/2020/AE016.pdf>
2. Alayo Orbegozo F. Primera muerte por virus ocurrió 16 días antes de registro oficial. Diario El Comercio. Viernes 4 junio 2020.
3. Johns Hopkins University of Medicine. Coronavirus Resource Center. Covid-19 Dashboard. 14 August 2021. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
4. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades-MINSA. Situación actual COVID-19 Perú 2020-2021. Corte al 09 de agosto de 2021. <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/coronavirus/coronavirus090821.pdf>
5. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status—United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(44):1641-7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33151921>
6. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 (coronavirus disease); people with certain medical conditions. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extrayen-precautions/people-with-medical-conditions.html>
7. Yan D, Zhang X, Chen C, Jiang D, Liu X, Zhou Y, et al. Characteristics of viral shedding time in SARS-CoV-2 infections: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2021 Mar 19;9:652842. doi: 10.3389/fpubh.2021.652842
8. Walensky RP, Walke HT, Fauci AS. SARS-CoV-2 variants of concern in the United States—challenges and opportunities. *JAMA*. 2021;325(11):1037-1038. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33595644>
9. National Institute for Public Health and the Environment, The Netherlands. Variants of the coronavirus SARS-CoV-2. RIVM Committed to health and sustainability. Modification date 08/13/2021. <https://www.rivm.nl/en/coronavirus-covid-19/virus-sars-cov-2/variants>
10. Zeyauallah M, AlShahrani AM, Muzammil K, Ahmad I, Alam S, Khan WH, Ahmad R. COVID-19 and SAR-CoV-2 variants: current challenges and health concern. *Front Genet*. 15 June 2021 | <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.693916>
11. Murugan NA, Javali PA, Pandian CJ, Ali MA, Srivastava V, Jeyaraman J. Computational investigation of increased virulence and pathogenesis of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *bioRxiv*. 2021; Preprint. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.25.428190v1>
12. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. Edition 44, published 15 June 2021. file:///D:/Download/20210615_Weekly_Epi_Update_44.pdf
13. Redacción EC. COVID-19 | INS reporta 105 casos de la variante delta del virus. Diario El Comercio. Lima, 17 de agosto de 2021.
14. O'Leary F. Warning 'Doomsday' Covid variant worse than Delta and Lambda may be about to hit US-as map reveals deadliest hotspot. *The Sun*. 4 Aug 2021.
15. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32091533>
16. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. Overview of COVID-19. Last Updated July 8, 2021. Overview of COVID-19 | COVID-19 Treatment Guidelines (nih.gov)
17. Chua F, Vancheeswaran R, Draper A, Vaghela T, Knight M, Mogal R, et al. Early prognostication of COVID-19 to guide hospitalisation versus outpatient monitoring using a point-of-test risk prediction score. *Thorax*. 2021 Jul;76(7):696-703. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216425
18. Agencia EFE. OMS inicia ensayos con tres nuevos tratamientos contra el coronavirus. Diario El Comercio. Lima, 12 de agosto de 2021.
19. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Treatment guidelines. Site Updated July 19, 2021. What's new | COVID-19 Treatment Guidelines (nih.gov)
20. COVID-19 | ¿Qué son los anticuerpos monoclonales y por qué se usan en pacientes de alto riesgo? Redacción EC. Diario El Comercio. Lima, 12 de agosto de 2021.
21. Cirruzzo C. U.S. life expectancy plummeted by a year and a half in 2020. *USNews*. July 21, 2021.
22. Cambridge E. Covid cases rise again-in first sign immunity in over-60s could be waning, expert warns. *The Sun*. 12 Aug 2021.
23. MINSA Equipo técnico del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades-CDC Perú. Proyección de escenarios de la tercera ola de COVID-19 en el Perú. Informe Técnico N° 076-2021. 5 agosto 2021.



24. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Peru Overview. 14 agosto 2021. <https://coronavirus.jhu.edu/region/peru>
25. Chinn J, Sedighim S, Kirby KA, Hohmann S, Hameed AB, Jolley J, Nguyen NT. Characteristics and outcomes of women with COVID-19 giving birth at US academic centers during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open*. 2021;4(8):e2120456. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.20456
26. Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *AJOG*. Published July 20, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.07.009>
27. MINSA. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Mortalidad materna Perú (A la SE 30, 2021). Obtenido el 16 de agosto de 2021.
28. MINSA. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Mortalidad materna Perú (A la SE 13, 2021). Obtenido el 16 de agosto de 2021.
29. Ames P. Uno de cada 100 niños ha perdido a su padre, madre o abuelo por COVID-19. Entrevista Radio Programas del Perú-RPP, 16 agosto 2021.
30. Dávila-Aliaga C, Hinojoza-Pérez R, Espinoza-Sánchez M, Torres-Marcos, Guevara-Ríos E, Espinoza-Vivas Y, Mendoza-Ibañez E, Saldaña-Díaz C. Resultados maternos-perinatales con COVID-19 en un hospital nivel III del Perú. *Rev peru med experim salud publica*. 2021;38(1). DOI: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.381.6358>
31. Shah PS, Ye XY, Yang J, Campitelli MA. Preterm birth and stillbirth rates during the COVID-19 pandemic: a population-based cohort study. *CMAJ*. August 03, 2021;193(30):E1164-E1172; DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.210081>
32. Layton H, Owats S, Savoy CD, Van Lieshout RJ. Depression, anxiety, and mother-infant bonding in women seeking treatment for postpartum depression before and during the COVID-19 pandemic. *J Clin O psych*. COVID-19. *ClinicalTrials.gov* identifiers: NCT03654261 and NCT04485000
33. Mayo Clinic. COVID-19 (coronavirus): Efectos a largo plazo. Mayo Clinic. April 08, 2021.
34. Mafham M, Baigent C. What is the association of COVID-19 with heart attacks and strokes? *Lancet*. Published: July 29, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01071-0
35. White Paper. A detailed study of patients with long-haul COVID. An analysis of private healthcare claims. A FAIR Health White Paper, June 15, 2021. <https://s3.amazonaws.com/media2.fairhealth.org/whitepaper/asset/A%20Detailed%20Study%20of%20Patients%20with%20Long-Haul%20COVID--An%20Analysis%20of%20Private%20Healthcare%20Claims--A%20FAIR%20Health%20White%20Paper.pdf>
36. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EclinicalMedicine*. Published by THE LANCET, July 15, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
37. Lewis O, Salzman S. New evidence has doctors worried about long-term damage from COVID 'brain fog'. *Yahoo/news GMA*. Fri, July 30, 2021.
38. Coteló J. Guía para la COVID-19 persistente consensuada por 48 sociedades científicas. *Medscape*. 12 de mayo de 2021. <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5907008>
39. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, Jolly AE, Grant JE, Patrick F, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EclinicalMedicine*. Published: July 22, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101044>
40. Ortiz Bisso B. COVID-19 | Estenosis traqueal: una secuela cada vez más común. *Diario El Comercio*. Lima, 13 de agosto de 2021.
41. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Treatment guidelines. Site Updated July 19, 2021. Prevention of SARS-CoV-2 | COVID-19 Treatment Guidelines (nih.gov).
42. Cambridge E. Stark lung X-rays reveal the difference Covid vaccines really make. *Sun*. 3 Aug 2021.
43. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B.1.617.2 (Delta) variant. *NEJM*. August 12, 2021;385:585-94. DOI: 10.1056/NEJMoa2108891
44. Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, Amit S, Lipsitch M, Cohen C, et al. Covid-19 breakthrough infections in vaccinated health care workers. *NEJM*. July 28, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2109072
45. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile. *NEJM*. Published on July 7, 2021, and updated on July 13, 2021, at [NEJM.org](https://www.nejm.org). DOI: 10.1056/NEJMoa2107715
46. World Health Organization. WHO Recommendation for an emergency use listing of COVID-19 Vaccine BIBP. Submitted by Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd. Version 4 June 2021. <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/who-recommendation-covid-19-vaccine-bibp>
47. Nogrady B. Mounting evidence suggests Sputnik COVID vaccine is safe and effective. *Nature News*. 06 July 2021;595:339-40. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01813-2>
48. Redacción EC. Sputnik V es más efectiva frente a variante Delta del coronavirus que Pfizer y Moderna, aseguran fabricantes. *Diario El Comercio*. Lima, 12 de agosto de 2021.
49. Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Use of COVID-19 vaccines after reports of adverse events among adult recipients of Janssen (Johnson & Johnson) and mRNA COVID-19 vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna): Update from the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, July 2021. *Weekly*. August 13, 2021;70(32):1094-9.
50. Redacción EC. ¿Mi vacuna contra el COVID-19 me sirve si quiero viajar a otros países? *Diario El Comercio*. Lima, 13 de agosto de 2021.
51. Kirzinger A, Sparks G, Hamel L, Lopes L, Kearney A, Stokes M, Brodle M. KFF COVID-19 Vaccine Monitor: July 2021. Published Aug 04, 2021. <https://www.kff.org/coronavirus-covid-19/poll-finding/kff-covid-19-vaccine-monitor-july-2021/>
52. Neergaard L. EXPLAINER: Are we going to need COVID-19 booster shots? *USNews*. July 14, 2021.



53. Cambridge E. Delta variant cases up by third in a week—as two new variants monitored, PHE reveals. *The Sun*. 9 Jul 2021.
54. Redacción EC. Uruguay comienza a colocar una tercera dosis de Pfizer. *Diario El Comercio*, Lima, 17 agosto 2021.
55. Rodríguez A. 'Naked in the world of COVID': Some J&J vaccine recipients feel unprotected against delta and want mRNA shots. *USA Today*, August 16, 2021.
56. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al; CDC v-safe COVID-19 Pregnancy Registry Team. Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons. *N Engl J Med*. 2021 Jun 17;384(24):2273-82. doi: 10.1056/NEJMoa2104983
57. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Treatment guidelines. Site Updated July 19, 2021. What's new | COVID-19 Treatment Guidelines (nih.gov).
58. Erman M, Shumaker L. CDC recommends pregnant women get COVID-19 vaccines. *Reuters. yahoo!news*. August 11, 2021.
59. ACOG Clinical. COVID-19 vaccination considerations for obstetric-gynecologic care. *Practice Advisory*. December 2020. Last updated July 30, 2021.
60. Nair M, MaathRI writing group, on behalf of the MaathRI collaborators. Reproductive health crisis during waves one and two of the COVID-19 pandemic in India: Incidence and deaths from severe maternal complications in more than 202,000 hospital births. *EclinicalMedicine*. Published; July 29, 2021. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101063>
61. Serpa Barrientos A, Tito-Huamani PL, Soria Qui jaite JJ, Pena Tomas BG, Geraldo Campos LA. Attitude towards COVID -19 vaccination in the Peruvian population. *J Res Med Dent Sci*. 2021;9(7):1-10.
62. Time to Herd: Tracking Covid-19 vaccination rates. 17 August 2021. <https://timetoherd.com/country/PER>.