

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: 1 marzo 2023

Aceptado: 9 marzo 2023

Publicación en línea:

Correspondencia:

José Pacheco-Romero

✉ jpachecoperu@yahoo.com

Citar como: Pacheco-Romero J. El enigma del coronavirus - La variante BA.2.86 del SARS-CoV-2 - Lo nuevo sobre el COVID prolongado - Vacunas - Premio Nobel. Rev peru ginecol obstet. 2023;69(3). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v69i2549>

El enigma del coronavirus – La variante BA.2.86 del SARS-CoV-2 – Lo nuevo sobre el COVID prolongado – Vacunas – Premios Nobel

The coronavirus conundrum - BA.2.86 variant of SARS-CoV-2 – What’s new about long COVID – Vaccines - Nobel Prizes

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

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v69i2549>

RESUMEN

El coronavirus ha continuado paseándose por el mundo con nuevas variantes, algunas consideradas de preocupación. Las hospitalizaciones aumentaron en algunas partes con la variante BA.2.86, especialmente en personas mayores obesas o con morbilidad, pero han disminuido, así como los fallecimientos. Las mujeres que gestaron mediante técnicas de reproducción asistida tuvieron similar morbilidad que quienes gestaron espontáneamente, pero con más resultados maternoperinatales adversos en aquellas de mayor edad, con embarazos múltiples, nuliparidad, índice de masa corporal >30. Los niños que nacieron al inicio de la pandemia mostraron un microbioma de diferente composición que quienes nacieron antes de la pandemia, lo que pudiera afectar su salud más adelante en la vida. Las personas que presentan COVID prolongado, un cuarto de ellas sufre secuelas en órganos y sistemas, con limitación y años perdidos de actividades, así como posibilidad de muerte prematura. El COVID prolongado ocurre más en mujeres entre 35 y 49 años y en quienes tienen menos ingresos económicos. Podrían desarrollar diabetes tipo 2. Habría interacciones directas entre el SARS-CoV-2 y proteínas mitocondriales esenciales en la producción de energía. El ARN viral ha sido detectado en lesiones ateroscleróticas coronarias y la espiga ha sido hallada en huesos del cráneo, meninges y cerebro. Las vacunas contra el coronavirus protegen a las gestantes y sus recién nacidos a través de transferencia placentaria y la lactancia. En la población, la inmunidad protectora de la infección y de las vacunas declina con el tiempo y se requerirá nueva vacunación con una regularidad aún no determinada.

Palabras clave. Infecciones por coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, Vacunas SARS-CoV-2, Gestante, Feto, Recién nacido

ABSTRACT

The coronavirus has continued to move around the world with new variants, some of which are of concern. Hospitalizations increased in some places with the BA.2.86 variant, especially in obese or morbid elderly people, but have decreased, as have deaths. Women who gestated by assisted reproductive techniques had similar morbidity as those who gestated spontaneously, but with more adverse maternal-perinatal outcomes in those older, with multiple pregnancies, nulliparity, body mass index >30. Children born at the beginning of the pandemic showed a different microbiome composition than those born before the pandemic, which could affect their health later in life. Among people with long COVID, a quarter of them suffer organ and system sequelae, with limitation and lost years of activity, as well as the possibility of premature death. Long COVID occurs more in women between 35-49 years of age and in those with lower income. They could develop type 2 diabetes. There would be direct interactions between SARS-CoV-2 and mitochondrial proteins essential in energy production. Viral RNA has been detected in coronary atherosclerotic lesions and the spike has been found in skull bones, meninges and brain. Coronavirus vaccines protect pregnant women and their newborns through placental transfer and lactation. In the population, protective immunity from infection and vaccines declines over time and new vaccination will be required at an as yet undetermined regularity.

Key words: Coronavirus infections, SARS-CoV-2, COVID-19, SARS-CoV-2 vaccines, Pregnant woman, Fetus, Newborn

SARS-CoV-2 Y VARIANTES

La infección por SARS-CoV-2 ómicron ha sido asociada a mayor riesgo de reinfección en los habitantes de residencias de ancianos y de cuidados a largo plazo. Los participantes reinfectados presentan anticuerpos neutralizantes séricos más bajos frente al SARS-CoV-2 ancestral y



a la variante ómicron BA.1, así como anticuerpos IgG e IgA antiodominio de unión al receptor (RBD) más bajos tras la infección inicial por ómicron. En los adultos mayores, una respuesta inmunitaria humoral híbrida menos robusta contribuiría al riesgo de reinfección por ómicron⁽¹⁾.

La variante hipermutada BA.2.86 ha aparecido en muchos lugares del mundo, en momentos en que la vigilancia genómica y de las aguas residuales ha disminuido. Se sabe que su nueva carga de mutaciones es considerable y no se limita a la espiga, haciendo más difícil la respuesta inmunitaria. Los niveles de anticuerpos neutralizantes serán mucho más bajos contra el BA.2.86 que las versiones del virus contra las que hemos sido vacunados o inmunizados⁽²⁾.

Tras la hospitalización por COVID-19, las personas corren el riesgo de sufrir anomalías multiorgánicas a mediano plazo. 259 pacientes C-MORE (edad media 57 años; 158 [61%] varones y 101 [39%] mujeres) fueron evaluados en una mediana de 5.0 meses tras el alta hospitalaria. En comparación con los controles sin COVID-19, los pacientes eran mayores y tenían más obesidad y comorbilidades. Las anomalías multiorgánicas en la resonancia magnética (RM) fueron más frecuentes en los pacientes que en los controles (157 [61%] de 259 frente a 14 [27%] de 52; $p < 0.0001$) y se asociaron independientemente al estado de COVID-19 (OR 2.9; $p_{ajustada} = 0.0023$). En comparación con los controles, los pacientes tenían más probabilidades de presentar pruebas de RM de anomalías pulmonares ($p = 0.0001$; anomalías parenquimatosas), anomalías cerebrales ($p < 0.0001$; más hiperintensidades de la sustancia blanca y reducción del volumen cerebral regional) y anomalías renales ($p = 0.014$; T1 medular inferior y pérdida de diferenciación corticomedular), mientras que las anomalías cardíacas y hepáticas por RM eran similares entre pacientes y controles. Los pacientes con anomalías multiorgánicas eran mayores (diferencia de edad media 7 años, edad media de 59.8 años con anomalías multiorgánicas frente a edad media de 52.8 años [11.9] sin anomalías multiorgánicas; $p < 0.0001$), más probabilidades de tener tres o más comorbilidades (OR 2.47; $p_{ajustada} = 0.0059$), y más probabilidades de tener una infección aguda más grave (PCR aguda > 5 mg/L, OR 3.55; $p_{ajustada} = 0.025$) que aquellos sin anomalías multiorgánicas. La presencia de anomalías pulmonares en la RM se asoció con un riesgo dos

veces mayor de opresión torácica, y las anomalías multiorgánicas en la RM se asociaron con un deterioro grave y muy grave de la salud física y mental persistente tras la hospitalización⁽³⁾.

El coronavirus ha provocado más de 750 millones de infecciones en humanos y casi 7 millones de muertes. Pero, también se ha extendido a otras criaturas grandes y pequeñas, habiéndose confirmado en 39 países infecciones por coronavirus en leones, tigres, perros, gatos, armadillos, osos hormigueros, nutrias y manatíes, entre otros. En la mayoría de los casos los animales no enferman gravemente, pero son capaces de transmitir el virus a otros miembros de su especie, al igual que los humanos asintomáticos que se convierten en 'propagadores silenciosos'. Al propagarse el SARS-CoV-2 en animales, el virus tiene la oportunidad de adquirir nuevas mutaciones que podrían hacerlo más peligroso para las personas⁽⁴⁾.

Se considera que la pandemia de COVID-19 ha ayudado a aclarar la asignación justa y equitativa de los escasos recursos médicos, es decir, maximiza los beneficios y minimiza los daños, mitiga las desventajas injustas e iguala la preocupación moral y la reciprocidad. Se ha acordado la atención prioritaria a los trabajadores sanitarios, las personas que viven en viviendas colectivas y aquellas con mayor riesgo de muerte, como los adultos mayores y las personas con afecciones médicas. Y la asignación de la nueva vacuna será para reducir al máximo las enfermedades graves y las muertes, especialmente entre los lactantes y los niños⁽⁵⁾.

EMBARAZO, COVID-19 Y RESULTADOS ADVERSOS

La incidencia de resultados adversos asociados a COVID-19, como neumonía, ingreso en cuidados intensivos y muerte, no ha sido diferente en las mujeres que concibieron estando con COVID-19 que en las mujeres tras embarazos de reproducción médicamente asistida. Sin embargo, el riesgo de complicaciones obstétricas y neonatales ha sido mayor en los embarazos logrados mediante reproducción médicamente asistida en las mujeres con COVID-19. La edad materna, los embarazos múltiples, la nuliparidad y el índice de masa corporal > 30 antes del embarazo contribuyeron al aumento del riesgo de resultados adversos del embarazo (trastornos hiper-



tensivos, diabetes mellitus gestacional, insuficiencia cervical, hemorragia periparto, parto por cesárea, parto prematuro o ingreso en cuidados intensivos neonatales), independientemente de la reproducción médicamente asistida⁽⁶⁾.

Los bebés nacidos durante los primeros meses de la pandemia de COVID-19 tienen una composición diferente de microbioma intestinal en comparación con los nacidos antes de los encierros en marzo de 2020. El desequilibrio del microbioma intestinal ha sido relacionado con trastornos psiquiátricos, afecciones cutáneas y problemas gastrointestinales. Los bebés adquieren muchos microbios intestinales de su entorno, y están surgiendo pruebas que sugieren que nacer en la situación diferente de encierro puede tener un efecto duradero en el microbioma que puede afectar otros aspectos del desarrollo de los bebés. Los primeros 1,000 días son fundamentales para formar un microbioma sano. Sin el establecimiento adecuado de bacterias beneficiosas durante este periodo, los bebés corren un mayor riesgo de sufrir problemas de salud en el futuro⁽⁷⁾.

¿QUÉ ES LO NUEVO SOBRE EL COVID PROLONGADO?

Datos de encuestas indican que la prevalencia del COVID prolongado entre los adultos >18 años de E.E. U.U. disminuyó de 7,5% durante junio de 2022 a 6,0% durante junio de 2023, independientemente de haber tenido COVID-19 anteriormente, y de 18,9% al 11,0% en los adultos que declararon haber tenido COVID-19 previo. Tras un descenso inicial, la prevalencia se ha mantenido sin cambios a partir de enero de 2023. Aproximadamente una cuarta parte de los adultos con COVID prolongado informan de limitaciones significativas de su actividad⁽⁸⁾.

Otros datos de la Encuesta Nacional de Salud de los CDC han revelado que, en 2022, el 6,9% de los adultos tuvo alguna vez COVID prolongado y el 3,4% lo tenía al momento de la entrevista. Las mujeres eran más propensas que los hombres al COVID prolongado y variaba según la raza y el origen hispano. Los adultos de 35 a 49 años representaron el grupo de edad con más probabilidades de haber tenido (8,9%) o de tener actualmente (4,7%) COVID prolongado. Los adultos con ingresos familiares iguales o superiores al 400% del nivel federal de pobreza eran menos

propensos a haber tenido o tener COVID prolongado que aquellos con ingresos familiares entre el 200% y el 399%. El COVID prolongado actual incide menos en las grandes áreas centrales metropolitanas⁽⁹⁾.

Un nuevo artículo sobre biología mitocondrial ha mostrado la existencia de interacciones directas entre el SARS-CoV-2 y proteínas mitocondriales esenciales como posible base del COVID prolongado, al menos en algunas personas. La función principal de las mitocondrias es la producción de energía, lo que explica por qué las mitocondrias son el centro neurálgico de las células. El virus se une directamente a las proteínas mitocondriales esenciales, suprime la expresión génica mitocondrial (tanto nuclear como mitocondrial) e induce una disfunción en la producción de energía mitocondrial y en la activación de la respuesta inmunitaria innata. La supresión por el virus de los genes mitocondriales inhibe o inactiva todo el complejo OXPHOS, forzando una vía alternativa para la producción de energía y secuestra esencialmente las células para producir más virus. Las muestras de autopsia señalan que esta alteración se produce en muchos órganos, especialmente el corazón, el hígado, los riñones y los ganglios linfáticos. Las terapias potenciales que podrían restaurar la función mitocondrial intacta serían el inhibidor mTOR rapamicina y la metformina⁽¹⁰⁾.

Se ha publicado varios artículos sobre los resultados de COVID a partir de datos de *Veteran Affairs* durante la pandemia. Un artículo en *Nature Medicine* aborda lo que ha ocurrido 2 años después a casi 140,000 personas que tuvieron COVID, en comparación con casi 6 millones de personas control no infectadas. De las personas con COVID, 188,238 no fueron hospitalizadas y 20,580 sí lo fueron. Se preespecificaron 80 secuelas clasificadas en 10 sistemas orgánicos a los 2 años del COVID. Al estudiar los años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD, número de años perdidos por enfermedad, discapacidad o muerte prematura), las personas con COVID grave hospitalizadas tuvieron peores resultados y AVAD en comparación con las personas con COVID leve a moderada no hospitalizadas. Sin embargo, en el grupo no hospitalizado, alrededor del 30% de las 80 secuelas, incluidas las gastrointestinales y neurológicas, continuaron siendo significativamente elevadas, con muerte 1,39 veces mayor y hospitalización (repetida) 2,57 veces.



Otra publicación en *JAMA Internal Medicine* informa sobre más de 208,000 veteranos con COVID que fueron comparados con individuos no infectados. La mortalidad fue 8,7% entre los veteranos que habían tenido COVID y 4,1% en los no infectados, con riesgo persistente de muerte entre los hospitalizados. Por otro lado, un metanálisis ha mostrado aumento del riesgo de diabetes tipo 2 en más del 60% de casos con COVID, o sea un exceso del 3 al 5% en la población. El impacto de la vacunación para reducir la diabetes (frente a los no vacunados) ha sido sustancial. Otro estudio mostró que el ARN viral del SARS-CoV-2 era detectable y capaz de replicarse en lesiones coronarias ateroscleróticas en la autopsia de 8 individuos. Además, se ha hallado la espiga del SARS-CoV-2 en los huesos del cráneo, las meninges y el cerebro en la autopsia de personas con COVID que murieron por otros motivos. Habría una neuroinflamación cerebral. En resumen, a dos años de la aparición de COVID, persiste una carga considerable de síntomas y afectación orgánica multisistémica en un importante subgrupo de personas. Es impredecible quién sufrirá estos síntomas prolongados. Tendrán que pasar muchos años para conocer plenamente las secuelas de COVID, como ha ocurrido después de la gripe o la poliomielitis⁽¹¹⁾.

Más de 3 años después de la exposición mundial al SARS-CoV-2 se empieza a entender por qué algunas personas escapan a la enfermedad COVID después de ser infectadas por el virus, mientras que otras desarrollan una enfermedad prolongada, a menudo bastante debilitante. Una aplicación para teléfonos inteligentes realizó un seguimiento de los síntomas y resultados del COVID (*Citizen Science*) en casi 30,000 participantes (más de 1,400 asintomáticos con una prueba positiva). Se halló que un locus del antígeno leucocitario humano (HLA) con función inmunitaria (HLA-B*15:01) estaba estrechamente relacionado con la ausencia de síntomas. El odds ratio de asintomático a sintomático fue de ~2,5 veces para este alelo. Las personas con 2 copias del alelo HLA-B*15:01 tenían más de 8 veces la probabilidad de permanecer asintomáticas, lo que refuerza la importancia de este hallazgo con una relación gen-dosis. Por el contrario, el gen FOXP4, factor de transcripción, se expresa ampliamente en el organismo, en casi todos los tejidos, y la variante de interés se ha asociado con una mayor expresión en el pulmón y el hipotálamo. En los resultados de los Estudios de

Asociación del Genoma Completo (*Genome-Wide Association Studies, GWAS*) en más de 6,400 personas con COVID prolongado y más de un millón de casos de control derivados de 24 estudios en 16 países, solo el locus del gen FOXP4 en el cromosoma 6 alcanzó significación estadística de asociación, como lo fue anteriormente con COVID, función pulmonar y cáncer. El riesgo de tener esta variante, con una frecuencia alélica del 4,2%, fue en conjunto 1,6 veces mayor con COVID prolongado, hasta un 36% en los asiáticos orientales. De esta manera, a las medidas de prevención del COVID prolongado (vacunación, Paxlovid, y metformina), el hallazgo de GWAS ayuda a llegar a la base de esta afección y puede orientar hacia mejores tratamientos y vacuna. A diferencia de este artículo sobre FOXP4, otro estudio genómico de COVID prolongado de la empresa británica *Precision Life* señala que no hay loci que alcancen un alto nivel de significancia estadística de relación con el COVID grave como con el COVID prolongado. No obstante, ha sugerido que 73 variantes podrían estar asociadas con el COVID prolongado, la mayoría de las cuales han sido relacionadas previamente con afecciones neurológicas o cardiometabólicas, y 9 de las variantes han sido vinculadas al síndrome encefalomielitis miálgica/fatiga crónica⁽¹²⁾.

VACUNAS

Treinta y dos estudios apoyan la seguridad de la vacuna COVID-19 y sus efectos protectores en las gestantes y sus recién nacidos. La mayoría de los estudios (n=24) informaron del uso de las vacunas COVID-19 de Pfizer y Moderna en las gestantes; solo 6 comunicaron sobre la vacuna de Janssen. Tras la vacunación, las gestantes presentaron una respuesta inmunitaria robusta y las vacunas otorgaron inmunidad protectora a los bebés a través de la transferencia placentaria y la leche materna⁽¹³⁾.

El desarrollo de vacunas y tratamientos seguros y eficaces contra el SARS-CoV-2 en un año luego de su identificación, ha representado uno de los grandes éxitos de la ciencia moderna. La mayor parte de la población mundial ha recibido la vacuna, pero no en porcentajes suficientes⁽¹⁴⁾. Si bien el número de muertes y hospitalizaciones por COVID-19 ha descendido, el virus ha seguido evolucionando para infectar con rapidez, con un resurgimiento de hospitalización y muerte⁽¹⁵⁾. La inmunidad proveniente de las infecciones y



las vacunas disminuye con el tiempo, por lo que tendremos que vacunarnos con cierta regularidad aún no precisada⁽¹⁴⁾.

Con relación a las nuevas vacunas, se observa la gran cantidad de mutaciones en la cepa BA.2.86 en comparación con BA.2, la cepa ancestral (Wuhan-1) y XBB.1.5, con posible mayor evasión inmunitaria. Los primeros datos en humanos de la nueva vacuna monovalente XBB.1.5 de Moderna muestran muy buenos niveles de anticuerpos neutralizantes inducidos contra BA.2.86, en consonancia con la respuesta al objetivo de XBB.1.5 y a 2 de las principales variantes circulantes actuales EG.5.1 y FL.1.5.1. Pero las variantes FLip están ganando fuerza y presentarán una mayor capacidad de evasión inmunitaria que las variantes circulantes actuales. La doble mutación en la espiga (F456L y L455F) parece estar apareciendo en mayores proporciones. Por ello, el valor del refuerzo XBB.1.5, que no proporcionará una protección adicional duradera, será de beneficio para aquellos con mayor riesgo, como las personas mayores de 65 años o inmunodeprimidas⁽¹⁶⁾.

Se han identificado células plasmáticas (CP) secretoras de anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2 que median la inmunidad humoral específica en la médula ósea (MO) humana después de tener COVID-19 o de la vacunación contra el SARS-CoV-2. En un estudio, las CP específicas de SARS-CoV-2 espiga-S1 fueron detectables en todas las muestras de médula ósea analizadas de individuos previamente vacunados, representando el 0,22% del total de células plasmáticas de médula ósea (BMPC, por sus siglas en inglés). La mayoría de las BMPC específicas de SARS-CoV-2 expresaban IgG y su especificidad para la proteína espiga S1 indicaba la aparición de una respuesta a la vacunación sistémica. Una quinta parte de las BMPC específicas para el SARS-CoV-2 mostraba el fenotipo de las células plasmáticas de memoria, es decir, CD19 regulado a la baja y expresión de CD45 presente o ausente. Estos resultados sugieren la inducción de una inmunidad humoral duradera tras la vacunación básica con ARNm contra el SARS-CoV-2⁽¹⁷⁾.

Los lactantes menores de 6 meses no son aptos para la vacunación contra COVID-19 y corren el riesgo de sufrir complicaciones asociadas a esta enfermedad. Durante el periodo de predominio reciente del SARS-CoV-2 ómicron, la recepción materna de una vacuna de ARNm COVID-19 du-

rante el embarazo redujo la probabilidad de hospitalizaciones relacionadas con el COVID-19 y de complicaciones graves entre los lactantes de <6 meses y especialmente entre los de <3 meses. Por ello, las futuras madres deben mantenerse al día con la vacunación contra COVID-19 para protegerse a sí mismas y a sus bebés de la hospitalización y los resultados graves asociados con COVID-19⁽¹⁸⁾.

El Premio Nobel de Fisiología o Medicina ha sido concedido a la bioquímica Katalin Karikó de la Universidad de Szeged (Hungría) y al inmunólogo Drew Weissman de la Universidad de Pensilvania en Filadelfia (UPenn), por los descubrimientos que permitieron desarrollar vacunas de ARN mensajero (ARNm) contra el COVID-19. Las vacunas han salvado millones de vidas y han evitado enfermedades graves a millones de personas. Los galardonados descubrieron una forma de introducir el ARNm en las células sin desencadenar una respuesta inmunitaria no deseada, al intercambiar un tipo de molécula, la uridina, en el material genético por otra similar llamada pseudouridina⁽¹⁹⁾.

Una tercera vacuna COVID-19, fabricada por Novavax, estará pronto disponible al público. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) autorizó el uso de la vacuna de Novavax como dosis de refuerzo en personas a partir de 12 años. Las vacunas de Pfizer-BioNTech y Moderna utilizan tecnología de ARN mensajero para identificar y atacar la proteína de espiga que se encuentra en la superficie del virus SARS-CoV-2, mientras que la vacuna de Novavax suministra directamente grandes cantidades de la proteína de la espiga al organismo para realizar lo mismo. Ambos tipos de vacunas entrenan al sistema inmunitario⁽²⁰⁾. Los desarrolladores de vacunas de ARNm ahora apuntan al mpox (viruela del mono), la gripe y el cáncer

Mientras tanto, a lo largo de múltiples pandemias, las instituciones de gobernanza sanitaria mundial se han esforzado por garantizar el cumplimiento por parte de los Estados de los compromisos jurídicos y políticos internacionales, que van desde el intercambio de datos a la observancia de las directrices de la OMS para compartir vacunas. En respuesta, los gobiernos están negociando un nuevo tratado sobre pandemias y revisando el Reglamento Sanitario Internacional⁽²¹⁾.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Breznik JA, Rahim A, Zhang A, Ang J, Stacey HD, Bhakta H, et al. Early Omicron infection is associated with increased reinfection risk in older adults in long-term care and retirement facilities. *eClinicalMed*. August 21, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102148>
2. Topol E. A Quick Update on the BA.2.8 Variant. *GroundTruths*. August 24, 2023.
3. The C-MORE/PHOSP-COVID Collaborative Group. Multiorgan MRI findings after hospitalization with COVID-19 in the UK (C-MORE): a perspective, multicentre, observational study. *Lancet Resp Med*. September 22, 2023. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00262-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00262-X)
4. Healy M. The coronavirus has made itself at home in animals. Why that ramps up the risk for people. *Los Angeles Times*. June 0, 2023
5. Emanuel EJ, Persad G. The shared ethical framework to allocate scarce medical resources: a lesson from COVID-19. *Lancet*. June 03, 2023;401(10391):892-902. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00812-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00812-7)
6. Ziert Y, Abou-Dakn M, Backes C, Banz-Jansen C, Bock N, Bohlmann M, Engelbrecht C, et al; COVID-19-Related Obstetric and Neonatal Outcome Study (CRONOS) Network. Maternal and neonatal outcomes of pregnancies with COVID-19 after medically assisted reproduction: results from the prospective COVID-19-Related Obstetrical and Neonatal Outcome Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Sep;227(3):495.e1-495.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2022.04.021
7. Tozer L. COVID lockdowns altered babies' microbiomes. *Nature News*. 27 September 2023. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-02994-8>
8. Ford ND, Slaughter D, Edwards D, Dalton A, Perrine C, Vahratian A, Saydah S. Long COVID and Significant Activity Limitation Among Adults, by Age - United States, June 1-13, 2022, to June 7-19, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023 Aug 11;72(32):866-870. doi: 10.15585/mmwr.mm7232a3
9. Adjaye-Gbewonyo D, Vahratian A, Perrine CG, Bertolli J. Long COVID in adults: United States, 2022. U.S. Department of Health and Human Services. CDC. NCHS Data Brief N° 480. September 2023.
10. Topol E. Long Covid: Mitochondria, the Big Miss, and Hope. *Ground Truths*. August 13, 2023.
11. Topol E. Long-term Long Covid. *Ground Truths*. August 21, 2023.
12. Topol E. From Asymptomatic Covid to Long Covid: Major Advances in Genetic Underpinnings. *Ground Truths*. July 19, 2023.
13. Rawal S, Tackett RL, Stone RH, Young HN. COVID-19 vaccination among pregnant people in the United States: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022 Jul;4(4):100616. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100616
14. Becerra X, Jha A. Project NextGen-Defeating SARS-CoV-2 and Preparing for the Next Pandemic. *N Engl J Med*. 2023;389:773-5. DOI: 10.1056/NEJMp2307867
15. Smith-Schoenwalder C. COVID-19 Deaths, Hospitalizations Increase as U.S. Heads Into Fall. *U.S. News* Sept. 19, 2023.
16. Topol E. The BA.2.86 variant and the new booster. *Ground Truths*, September 8, 2023.
17. Schulz AR, Fiebig L, Hirsland H, Diekmann L-M, Reinke S, Hardt S, et al. SARS-CoV-2 specific plasm cells acquire long-lived phenotypes in human bone marrow. *eBioMed*. August 07, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104735>
18. Simeone RM, Zambrano LD, Halasa NB, Fleming-Dutra KE, Newhams MM, Wu MJ, et al. Effectiveness of Maternal mRNA COVID-19 Vaccination During Pregnancy Against COVID-19-Associated Hospitalizations in Infants Aged <6 Months During SARS-CoV-2 Omicron Predominance - 20 States, March 9, 2022-May 31, 2023. *CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* September 29, 2023;72(39):1057-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7239a3>
19. Callway E, Naddaf M. Pioneers of mRNA COVID vaccines win medicine Nobel. *Nature News*. 02 October 2023. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-03046-x>
20. Weintraub K. FDA signs off on Novavax COVID vaccines. Here's how it's different from other shots. *y/news USA TODAY*. October 3, 2023.
21. Kavanagh MM, Wenham C, Massard da Fonseca E, Helfer LR, Nyukuri E, Malache A, et al- Increasing compliance with international pandemic law: international relations and new global health agreements. *Lancet*. September 23, 2023; 402(10407):P1097-1106. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01527-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01527-1)