



Revista Médica de Rosario

PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL DEL CÍRCULO MÉDICO Y SUS SOCIEDADES FILIALES

VOLUMEN 87, SUPLEMENTO

2021

COMITÉ EDITORIAL

Director:

Dr. ARIEL SÁNCHEZ
Médico director del Centro de Endocrinología, Rosario

Subdirector:

Dr. JAVIER CHIARPENELLO
Jefe del Servicio de Endocrinología del Hospital Provincial del Centenario de Rosario
Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica
Integrante del Comité de Expertos en Osteoporosis y Osteopatías Médicas de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Miembros:

Dr. OSCAR BOTTASSO
Director del Instituto de Inmunología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario

Dr. LUIS PABLO CARDONNET
Profesor Adjunto de Clínica Médica Facultad de Ciencias Médicas - UNR

Dr. GUILLERMO CARROLI
Director Científico del Centro Rosarino de Estudios Perinatales (Centro Colaborador de la OMS)

Dr. JAVIER CHIARPENELLO
Coordinador e Instructor de la Concurrencia de Endocrinología del Hospital Centenario de Rosario
Miembro del Comité Evaluador de la especialidad de Endocrinología del Colegio de Médicos de la Provincia de Santa Fe, 2da. Cirunscripción

Dr. GUSTAVO PETRONI
Director Médico
Grupo Gamma, Rosario

Dra. MALÉN PIJOÁN
Especialista Jerarquizada y Consultora Nacional en Urología (Sociedad Argentina de Urología)
Especialista en Andrología

Dr. JULIO ARIEL SÁNCHEZ
Miembro Correspondiente Nacional de la Academia Nacional de Medicina Miembro Fundador de la Academia de Ciencias Médicas de Santa Fe

Dr. OSVALDO F. TEGLIA
Prof. Adj. a Cargo. Enfermedades Infecciosas Facultad Ciencias Biomédicas. Universidad Austral Pilar. Bs. As.

Secretario de Redacción:

Dr. ROBERTO PARODI
Profesor Adjunto de Clínica Médica Facultad de Ciencias Médicas - UNR

Sede:

CÍRCULO MÉDICO DE ROSARIO
Santa Fe 1798, (2000) Rosario, SF, Argentina
Tel.: (0341) 421-0120 / Fax: (0341) 425-9089
Correo electrónico: secretaria@circulomedicorosario.org
Web: www.circulomedicorosario.org

JUNTA EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

Dr. JORGE CANNATA ANDÍA
Profesor de Medicina, Universidad de Oviedo
Instituto Reina Sofía de Investigación
Hospital Universitario Central de Asturias, España

HUGO BESEDOVSKY
The Institute of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty, Philipps University, Marburg, Germany

ADRIANA DUSSO
Associate Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism and Lipid Research; Washington University School of Medicine, St. Louis, EE. UU.

INGRID M. LIBMAN, M.D., Ph.D.
Associate Professor, Pediatric Endocrinology and Diabetes Pittsburgh University; Investigadora, Children's Hospital, Pittsburgh (PA), USA

Dr. JORGE LUIS A. MORALES-TORRES
Jefe de la Clínica de Osteoporosis del Hospital Aranda de la Parra, México
Miembro del Comité de Asesores Científicos de la *International Osteoporosis Foundation*

Dr. SANTIAGO PALACIOS
Director del Instituto Palacios de Salud de la Mujer. Madrid, España

ADRIANA DEL REY
The Institute of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty, Philipps University, Marburg, Germany

Dr. EDUARDO RUIZ CASTAÑÉ
Director del Servicio de Andrología de la Fundación Puigvert
Miembro del Comité Ejecutivo de la Academia Europea de Andrología

Dr. JOSÉ R. ZANCHETTA
Profesor Titular en la Maestría de Osteología y Metabolismo Mineral;
Director de la Maestría en Osteología y Metabolismo Mineral.
Universidad del Salvador; Buenos Aires, Argentina

Dr. RODOLFO REY
Investigador Principal de CONICET y Director, Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET - FEI - División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Profesor Adjunto de Biología Celular, Histología, Embriología y Genética, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

www.revistamedicaderosario.org

La versión virtual de la Revista Médica de Rosario también es accesible desde el sitio del Círculo Médico de Rosario en Internet:
<<http://www.circulomedicorosario.org/>>

Están allí los contenidos desde el año 2008 hasta el presente.

Los artículos aparecen en formato pdf
y pueden bajarse desde la página en forma gratuita.

El ISSN de la versión electrónica es 1851-2135

Indizada en EMBASE, LILACS, LATINDEX, SIIC Salud Data Bases, MedicLatina, Biomedical Reference Collection and Emerging Sources Citation Index (ESCI)

La Revista Médica de Rosario es el órgano científico del Círculo Médico de Rosario (Argentina) y de sus sociedades filiales; fue fundada en 1911. Aparecen 3 números por año. Es distribuida gratuitamente a los socios del CMR, y se envía además a instituciones médicas y bibliotecas nacionales y extranjeras; es también instrumento de canje de la Biblioteca del CMR. Aceptará para su publicación trabajos redactados en castellano, que aborden aspectos clínicos o experimentales dentro de la Medicina que puedan considerarse de utilidad e interés para la comunidad científica. Dichos trabajos habrán de ser inéditos, cumplir los requisitos uniformes para las publicaciones biomédicas y estar comprendidos en algunas de las secciones de la revista (Artículos originales, Artículos de revisión, Comunicaciones breves, Informes de casos, Editoriales, Cartas al Director, Comentarios bibliográficos, Miscelánea). Las Instrucciones para Autores aparecen en el 3er. número de cada año, y pueden consultarse en el sitio de la revista en Internet.

Esta Revista es una publicación de acceso abierto (*Open Access*). Puede visitarse en su página en Internet, a través del sitio del Círculo Médico de Rosario (www.circulomedicorosario.org) o directamente por medio de la dirección URL de la revista. No se requiere código de acceso. Los artículos están en formato PDF y pueden ser bajados gratuitamente. Pueden ser citados y reproducidos total o parcialmente, con el único requisito de que se cite la fuente (apellido e iniciales del autor principal, seguidos de et al. si hay más de un autor, luego el título del artículo, el nombre abreviado de la publicación (Rev Med Rosario), seguido del volumen, paginación inicial-final, y año.

COMISIÓN DIRECTIVA CÍRCULO MÉDICO DE ROSARIO PERÍODO 2020-2021

Presidente

Dr. JUAN M. ACOSTA

Vicepresidente

Dr. MARCELO FAY

Secretario General

Dr. ROBERTO L. PARODI

Pro Secretario

Dr. SILVIO J. GAVOSTO

Tesorero

Dr. GERMÁN A. GIACOSA

Pro Tesorera

Dra. GRISELDA ALFONSO

Secretaria de Actas

Dra. Ma. MALÉN PIJOÁN

Vocales Titulares

Dr. LUIS P. CARDONNET

Dra. CECILIA COSTAMAGNA

Dr. SERGIO GORODISCHER

Dr. MARCELO MONTRASI

Dr. JORGE NAGEL

Vocales Suplentes

Dr. JORGE A. ÁLVAREZ

Dr. BERNABÉ IBAÑEZ

Dra. CHRISTIAN LUPPO

Dra. ALICIA TRAVESANI

Director de Publicaciones

Dr. ARIEL SÁNCHEZ



SOCIEDADES FILIALES DEL CÍRCULO MÉDICO DE ROSARIO

SOCIEDADES

PRESIDENTES

Asociación de Alergia e Inmunología	Dra. María Soledad Crisci
Sociedad de Cardiología	Dr. Osvaldo Ferraro
Asociación de Cirugía	Dr. Fernando Serra
Asociación de Cirugía Plástica	Dr. Carlos Arce
Sociedad de Colonoproctología	Dr. Cristian Gómez
Asociación de Diag. x Imágenes	Dr. David Polillo
Sociedad de Endocrinología	Dr. Ricardo Parma
Sociedad de Flebología	Dr. José Felibert
Sociedad de Gastroenterología	Dr. Sebastián Ferretti
Asociación de Hematología	Dra. Alicia Quartara
Sociedad de Hipertensión Arterial	Dra. María Victoria Ferretti
Sociedad de Infectología	Dr. Mariano Lodigiani
Asociación de Mastología	Dr. Richard Quiroga
Asoc. Rosarina de Med. del Deporte y el Ejercicio	Dr. Marcelo Montrasi
Sociedad de Med. Física y Rehab.	Dr. Mauro Guzzardo
Asociación de Medicina Interna	Dra. Giselle Shocron
Sociedad de Medicina Legal de Rosario	Dr. Daniel Cucchiara
Asociación de Medicina Transfusional	Dra. Alejandra Matteaccio
Asociación de Nefrología	Dr. Juan Andrés Oddino
Sociedad de Neumonología	Dra. Beatriz Amigot
Sociedad de Neurología y Neurocirugía	Dr. Sergio Carmona
Asociación de Obst. y Ginecología	Dr. Diego Iglesias
Sociedad de Oftalmología	Dr. Federico Furno Sola
Sociedad de Oncología	Dr. Alejandro Chinellato
Asoc. Rosarina Ortop. y Traumatología	Dr. Martín D'Elia
Sociedad de O.R.L.	Dr. Alejo Linares Casas
Asociación de Patología y Citopatol.	Dra. Ana L. Nocito
Asociación de Psiquiatría	Dr. Martín Bosio
Asociación de Reumatología	Dr. Juan Soldato
Asociación de Terapia Intensiva	Dr. Nicolás Rocchetti
Sociedad de Urología	Dr. Fernando Yaber
Asociación de Ultrasonografía	Dr. Leonardo Vera
Asociación Rosarina de Endoscopia Digestiva	Dr. Juan Bordato
Asociación de Historia de la Medicina	Dr. Héctor Berra

PANDEMIA Y POSTPANDEMIA

RODOLFO NOTARIO* (1,2), NOEMÍ BORDA (1,2)

1) Servicio de Microbiología del Hospital Español de Rosario; 2) Sanatorio Centro de Rosario.

Resumen

Desde la última pandemia de influenza hace más de un siglo, ni la población, ni los médicos, ni los países esperaban tener otra con tan alta mortalidad. En enero de 2020 se debieron tomar resoluciones apresuradas para enfrentar la pandemia de SARS-CoV-2. Desde esa fecha hasta ahora han cambiado numerosos aspectos a partir de la evidencia que fue surgiendo, se ha iniciado un proceso de vacunación sin precedentes en el mundo, heterogéneo en las diversas comunidades y sin la menor coordinación entre países entre sí y con la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los cambios se han producido en la mejor comprensión de las vías de contagio, en la evolución de la enfermedad en cuanto a diversas complicaciones y síndromes clínicos post covid, en los métodos de diagnóstico, en el tratamiento, en los factores de riesgo de gravedad y de mortalidad, en la asociación con el HIV. La economía sufrió en lo individual y en lo macroeconómico, la pandemia contribuyó a una aceleración de la resistencia bacteriana, se afectó la educación en todos los niveles, todo lo cual fue discutido por la prensa y los políticos, que opinaron hasta sobre las vacunas, llevando confusión al ciudadano. El mundo no estaba preparado y tampoco la capacidad instalada de los sistemas de salud. La vacunación ha significado un costo grande y sus resultados están en plena evaluación en personas vacunadas con o sin infección previa por el virus, así como su eficacia frente a mutaciones del virus. Se presentaron elementos negativos, dificultades y desigualdades socioeconómicas en ricos y pobres, incluyendo comunidades indígenas pero también elementos positivos, como disminución de otras enfermedades respiratorias, de la delincuencia, de la mortalidad perinatal; y nos ha dejado enseñanzas que se deben aprovechar para una preparación global para enfrentar estas emergencias. Todos sufrieron un temblor, ni siquiera humoristas ni artistas permanecieron al margen. En nuestro país, con las medidas de los gobiernos central y provinciales, con el asesoramiento de infectólogos y epidemiólogos y con la vacunación, la inmunidad colectiva se está alcanzando. Pero el engendro no ha sido derrotado. Estamos rodeados de países con innumerables casos y nuevas variantes. Hace falta conocer cuánto tiempo protegen las diversas vacunas frente a las distintas variantes, y también si, para determinadas personas, harían falta o no dosis complementarias.

Palabras clave: pandemia, postpandemia, COVID-19, SARS-CoV-2

PANDEMIC AND POSTPANDEMIC

Summary

Since the last influenza pandemic more than a century ago no one expected a new pandemic with such high mortality. At the beginning of 2020, hasty resolutions had to be taken against the SARS-CoV-2 pandemic. Since then, there have been many changes as new knowledge was generated. An unprecedented vaccination process began in the world. The different countries took uncoordinated measures, and the World Health Organization (WHO) belatedly released its

* Dirección postal: Uriburu 918, (2000) Rosario, Santa Fe, Argentina.
Correo electrónico: notario@laagenciaquequeremos.com

recommendations. The changes have occurred in the better understanding of the contagion routes, in the evolution of the disease in terms of various complications and post-covid clinical syndromes. Also in the diagnostic methods, in the treatment, and mortality risk factors. The pandemic affected the economy not only of countries but also of people. Due to numerous patients with complications, there was an acceleration of bacterial resistance. The education was affected at all levels. The interpretations of the press and politicians, including about vaccination, created confusion among the citizens. The world was not prepared and the installed capacity of the health systems was not enough. Vaccination results are being fully evaluated in vaccinated people with or without previous viral infection, as well as its efficacy against virus mutations. There were negative elements, difficulties and socioeconomic inequalities, but also positive elements, such as a decrease in other respiratory diseases, crime and perinatal mortality. If we take advantage of the lessons we will be better prepared for future pandemics. In our country, with the measures of the central and provincial governments, with the advice of infectologists and epidemiologists and with vaccination, herd immunity is being achieved. But the creature hasn't been defeated yet. We are surrounded by countries with high incidence and new variants. It is necessary to know for how long the various vaccines protect against the different variants, as well as whether, for certain subjects, a supplementary dose would be necessary or not.

Key words: pandemic, postpandemic, COVID-19, SARS-CoV-2

Introducción

La pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causante del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ha provocado un impacto social y económico mundial sin precedentes y un elevado número de muertes. Desde la última pandemia de influenza hace más de un siglo, ni la población, ni los médicos, ni los países esperaban tener otra con tan alta mortalidad. La pandemia debida a COVID-19 o SARS-cov-2 ingresó a nuestro país el 2 de marzo de 2020 con un paciente infectado proveniente del exterior,¹ al que se sumaron otros, frente a los cuales se tomaron las medidas de contención mediante cuarentena de 14 días de los portadores, que era la máxima duración del período de incubación. Al mismo tiempo se tomó la otra medida epidemiológica que consiste en el aislamiento preventivo y restricciones de circulación dictadas por el Ministerio de Salud Pública del Gobierno Argentino, en base al asesoramiento de un grupo de asesores infectólogos y epidemiólogos y acompañadas de medidas económicas. Con ellas se logró ralentizar la transmisión ya que la circulación comunitaria fue inevitable, como en todos los países, debido a la alta transmisibilidad del virus y sus variantes, evitando que colapsara el sistema de salud. A pesar de la construcción de nuevos centros de atención, la adquisición de respiradores, la capacidad instalada y la dotación de médicos capa-

citados en cuidados incentivos estuvo seriamente amenazada en algunos lugares del territorio argentino. En centros de investigación de diferentes países se elaboraron vacunas sobre plataformas existentes con velocidad sin precedentes para un agente etiológico nuevo. Hoy (octubre de 2021) los casos nuevos/día han comenzado a disminuir, aunque no se vislumbra todavía el final de la pandemia. El propósito de este trabajo es reunir las enseñanzas y las modificaciones producidas en los conocimientos epidemiológicos y clínicos de la enfermedad y su propagación, desde los primeros días de la pandemia hasta hoy, tendientes a una mejor preparación de la salud pública y la población para enfrentarla y, de ser posible, derrotarla, así como para afrontar futuras enfermedades infecciosas que afecten a todos los países.

Coronavirus. Epidemias por coronavirus

En una publicación anterior se mencionaron las últimas epidemias por agentes emergentes, de fiebres hemorrágicas, inmunodeficiencias por retrovirus y síndromes respiratorios graves por coronavirus (SARS en 2002 y MERS-CoV en 2012).² Se efectuó la descripción microbiológica de la familia *Coronaviridae*, en especial de SARS-Cov-2 causante de la pandemia actual, su estructura, su mecanismo de adherencia a la célula humana, sus factores de virulencia y patogénesis. Se discutió su posible origen, que aún hoy no ha podido

aclarse del todo. Se pusieron en contexto los primeros datos de la presente pandemia con otras grandes pandemias y situaciones epidemiológicas con elevada mortalidad, así como las primeras vacunas candidatas en experimentación frente a COVID-19. Desde entonces, se han producido modificaciones gracias a la mejor comprensión a partir de los datos de un número mucho mayor de enfermos, personas asintomáticas con el virus y contactos.

Pandemia

Organización Mundial de la Salud (OMS). El Comité de Emergencia para neumonía causada por el nuevo coronavirus 2019-nCoV, declara que la enfermedad debida al nuevo COVID-19 tiene características de pandemia y remarca que es la primera pandemia causada por un Coronavirus. Ginebra, 11 de marzo de 2020.³

Epidemiología

En el inicio de la pandemia no había datos suficientes ni estudios epidemiológicos con distribución aleatoria, mortalidad atribuible, factores de riesgo y factores pronósticos. La letalidad se refería a muertos en los que el hisopado había sido positivo para COVID-19.

Una característica del virus fue su velocidad de propagación; muy poco tiempo transcurrió desde su aparición en Wuhan (China) hasta la afectación de las pequeñas comunidades indígenas de la selva amazónica en Brasil.

Las consecuencias de la pandemia estuvieron en relación a la velocidad de propagación en cada país y la capacidad instalada de atención de la salud, la cual puede verse en el gráfico de *Global Security Index* en 2019 (Figura 1).

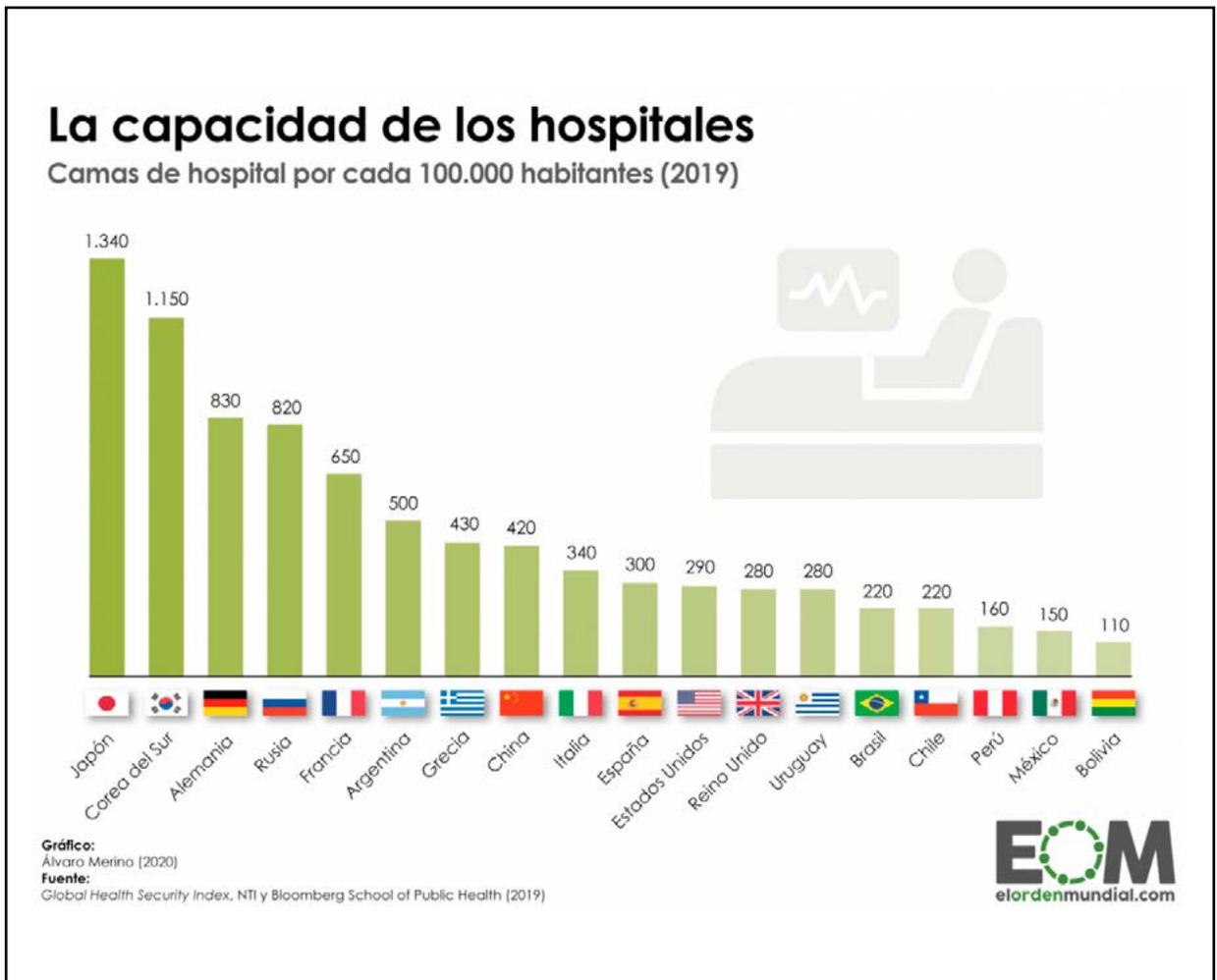


Figura 1. Qué estructura sanitaria tenían Argentina y otros países cuando el COVID-19 sorprendió al mundo.

En relación a esto, la propagación de la enfermedad en las comunidades indígenas de América Latina fue catastrófica por su pobre acceso a los servicios básicos de salud. La llegada de europeos en busca de riquezas significó no solo una dominación violenta sino una verdadera “guerra biológica” por la llegada de enfermos y portadores de enfermedades por microorganismos inexistentes en América y una reducción de esas personas a la precariedad durante los siguientes siglos.

Lo mismo puede decirse de la población pobre o indigente. En nuestro país, lo que se temía que pasaría si alcanzaba esos barrios “populares” –eufemismo con el que se evita decir carenciados, precarios o villas– es decir, con “necesidades básicas insatisfechas” –otro eufemismo para no decir que tienen hambre y carecen de agua, cloacas, calefacción y refrigeración–, lo que se temía pasó: cuando alcanzó esos barrios, la circulación comunitaria se extendió como las llamas de un incendio y no se aprovechó el episodio para dotar a esas áreas urbanas de los servicios esenciales.

Medidas tomadas

El presidente nombró un equipo de asesores, infectólogos y epidemiólogos que publican en revistas internacionales. Tuvo como primer objetivo la contención, mediante la cuarentena de los primeros casos importados, luego la moderación de la curva de nuevos casos, evitando el colapso del sistema de salud que hemos visto en muchos otros países desde nuestros vecinos hasta los más ricos países de

Europa, mientras se construían en todo el país centros de tratamiento, se aumentaba la cantidad de respiradores y se entrenaba equipos de salud. En Rosario y zonas aledañas se instalaron centros de atención para reforzar la capacidad instalada de los efectores públicos y privados.

En nuestro trabajo anterior expusimos otras enfermedades y situaciones causantes de mortalidad las cuales debían ser atendidas.² María Cristina Brian, médica tisiopneumóloga y coordinadora de la Sección Tuberculosis de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR) dice: “Con toda la locura que ha sido el coronavirus, con el temor, con la sospecha, con la duda, con la vacuna, muchas veces ha quedado de lado la tuberculosis, una pandemia que nunca se pudo erradicar.” (<https://www.rosario3.com/salud/Piden-que-el-coronavirus-no-tape-la-tuberculosis-una-pandemia-nunca-erradicada--20210326-0077.html>)

Avance de la Pandemia

Los datos sobre el número de contagios y de muertes en los países del mundo y en las distintas provincias argentinas han aparecido profusamente en la prensa.

El número de casos por día da una idea de los contagios en determinada área geográfica. Se debe tener en cuenta que el número de casos acumulados va permanentemente en aumento aun si los casos/día disminuyen. Todavía hoy, los casos y muertes en el mundo continúan en aumento.⁴ (Figura 2)



Figura 2. Gráfico hipotético donde se ve que aunque los casos/día varíen –disminuyan o aumenten– los casos totales aumentan.

Pandemias y Cambio climático

La mayoría (70%) de las enfermedades emergentes (como la enfermedad por el virus del Ébola, la fiebre zika o la encefalitis de Nipah) y casi todas las pandemias conocidas, como la de influenza y la de VIH/sida, son zoonóticas, es decir, son causadas por microbios de origen animal. Estos microbios se “propagan” debido al contacto entre la vida silvestre, el ganado y las personas. Los expertos alertan que otros 1,7 millones de virus actualmente “no descubiertos” viven en mamíferos y aves, de los cuales hasta 850.000 podrían tener la capacidad de infectar a los seres humanos. La de COVID-19 es al menos la sexta pandemia desde la Gran Pandemia de Influenza de 1918 y, aunque tiene sus orígenes en microbios transportados por animales, como todas las anteriores, su aparición ha sido impulsada enteramente por actividades humanas. “No existe ningún gran misterio sobre la causa de la pandemia de COVID-19, o de cualquier pandemia moderna. Las mismas actividades humanas que impulsan el cambio climático y la pérdida de biodiversidad también generan riesgo de pandemia a través de sus impactos en nuestro ambiente”, alertó Peter Daszak, presidente de EcoHealth Alliance (<https://www.bbc.com/mundo/noticias-internacional-51796442>). El aumento permanente de la población humana mundial, el requerimiento de maderas, zonas cultivables, agua, alimentos, que ese aumento genera, con gran destrucción de hábitats naturales que producen extinción de especies animales y vegetales, muchas de ellas aún no descubiertas y registradas, impulsan cambios globales sin precedentes producidas por la especie humana.⁵

Fases de las medidas

Ante la llegada de los primeros casos de pacientes infectados, portadores y contactos, cada gobierno implementó medidas dispares, ya que las recomendaciones de la OMS sobre lo que se debía hacer llegaron bastante avanzada la pandemia. Esas medidas, en etapas sucesivas, se pueden resumir como: Cuarentena, Medidas restrictivas y Aislamiento social y preventivo, términos que se hace necesario aclarar al ciudadano común.

I. Cuarentena

La cuarentena *sensu stricto* se aplicó a los primeros casos que llegaron del exterior y sus contactos. Esa fue la etapa de contención o fase I. Luego se aplicó también a todo el que tuvo contacto estrecho con un enfermo o portador confirmado.

El término cuarentena apareció en el siglo XIV cuando los barcos debían esperar cuarenta días para que la tripulación pudiera bajar a puerto para asegurarse que no eran portadores de la peste. Se desconoce por qué eran 40 días y quizás se deba a la cuaresma religiosa. Actualmente el término se conserva pero no dura cuarenta días sino que se aplica el período de incubación de la enfermedad por la que se toma esa medida. En el caso del Coronavirus el período hasta que se manifiestan los síntomas habitualmente es de 2 a 5 días, pero ha habido casos en que aparece hasta 14 días después del contacto. En el caso de Covid-19 se aplicó en un principio (cuando llegaron los primeros casos del extranjero) a los aviones y barcos. Luego se aplica de la siguiente manera: si se comprueba que una persona tiene el virus (test Covid-19 positivo) todos los que estuvieron en contacto con ella tienen que aislarse y no tener contacto con nadie. El que al término de 14 días no tiene síntomas, entonces puede circular, excepto que la autoridad sanitaria del país, asesorada por infectólogos, aconseje no hacerlo. O sea que la cuarentena en el caso de Covid-19 es de 14 días.

II. Medidas restrictivas de la circulación y de prevención de contagios

Son las medidas que dispuso el Presidente a través de decretos de necesidad y urgencia. El Ministerio de Salud y las recomendaciones de la OMS incluían normas para el público en el interior del país, requisitos para los viajeros, argentinos nativos y extranjeros residentes en el país, normas precisas para extranjeros nativos o con residencia en países limítrofes, extranjeros con familiares directos de nacionalidad argentina y residentes en el país y la aplicación de los hisopados para pruebas de RT-PCR según correspondieren, así como protocolos especiales para comercios, industrias, transportes e instituciones de salud. Normas todas que por ser ampliamente conocidas no repetiremos aquí, y fueron informadas en sucesivas etapas (fase I, II, III, IV).

III. Aislamiento preventivo

El Coronavirus, como todos los virus, se encuentra dentro de las células y se trasmite a través de las secreciones por hablar, estornudar o toser. El aislamiento procura que las personas sanas no se crucen con los que tienen el virus y de esa manera evitar que el virus circule: mantener espacio de dos metros con respecto a otras personas, actividades solo al aire libre, uso de barbijos.

En casos de alta prevalencia, evitar las aglomeraciones, cine, teatro, tribunas, aulas, transporte de pasajeros, reuniones más allá de los contactos habituales. En general se aplica a las poblaciones en que se superó la etapa de contención y hay circulación comunitaria. Cuando a pesar de las medidas restrictivas se incrementaba la incidencia y la mortalidad se volvía a una fase anterior. En distintas provincias o localidades se habló de volver a la fase I; eso es imposible porque una vez que se superó la etapa en que no había habitantes argentinos infectados y solo lo estaban los que llegaban en aviones, barcos o países limítrofes por tierra, ya no se puede volver a esa fase.

Llegada del virus al ser humano

Primera medida

Ante la sospecha firme de que el virus pasó de los animales al ser humano, en febrero de 2020 el Comité Permanente de la Asamblea Popular Nacional (APN) de China, decidió prohibir el comercio y consumo de animales salvajes.⁶

Vías de contagio

La vía de contagio más importante es la vía aérea produciendo el conocido cuadro clínico respiratorio y alternativamente digestivo.

Otra vía considerada en su momento fue a través de superficies y fomites, pero ¿cuál es la importancia relativa de cada una y qué ha cambiado en ese punto?

Vía aérea

El virus se concentra en boca y faringo-laringe la primera semana, por lo que las secreciones nasales y tráqueobronquiales, así como la saliva, contienen el virus y debemos recordar que la saliva se emplea para diagnóstico por PCR. Se expele al toser, estornudar y simplemente hablar. El virus sale por las gotas, alcanza una distancia de unos 2 metros y es por ello que las principales medidas preventivas apuntan a evitarlo mediante el uso de barbijo, toma de distancia y prohibir aglomeraciones.

Jones y col. estudiaron los distintos elementos de propagación: gotas grandes, gotas pequeñas, aerosoles, las distintas circunstancias: al aire libre, interior ventilado, interior no ventilado, locales de baja o alta ocupación, personas en silencio, hablando o gritando, el tiempo de contacto, durante poco o mucho tiempo, con barbijo o sin él, personas con síntomas o no.⁷

Hwang y col. describieron un brote a través de los ductos de aire de los baños.⁸

Debido a su presencia en saliva, el mate ha sido un factor de contagio.^{9, 10} En nuestro país hubo grupos que resistieron las medidas preventivas y organizaron asados, mateadas, reuniones, incluso promovidas por grupos políticos.

Por lo expuesto, queda claro que la vía aérea es la principal. Fisher y col. demostraron que en EE.UU. los estados con los niveles más bajos de adherencia a las mascarillas tenían más probabilidades de tener tasas altas de COVID-19 en el mes siguiente, independientemente de la política sobre las mascarillas o los factores demográficos.¹¹

Trasmisión por superficies

Al principio de la pandemia se efectuaron estudios de la permanencia del virus sobre superficies (picaportes, dinero, tarjetas, plástico, metal).² Se sabe hoy que la trasmisión por superficies es poco probable. Hay que tener en cuenta que los virus son intracelulares por lo que no se encuentran volando o en superficies por sí solos sino que debe haber mucosidad con células de los epitelios respiratorios. Si bien se conoce el inóculo infectante de las bacterias (por ejemplo se sabe que tiene que haber no menos que un millón de bacterias de *Salmonella enterica* para poder infectar), el inóculo mínimo infectante de COVID-19 no se ha precisado y los métodos moleculares son tan sensibles que detectan mínimas cantidades del ARN viral.

A través de fomites, mediante las manos, el virus tendría que alcanzar alguna de las dos vías de ingreso ya mencionadas: o introducir el dedo en la nariz o manos-boca. Se sabe hoy que las manos son poco probables vías de contagio, y fácilmente se previene la transmisión mediante el lavado de manos al regresar al domicilio.

La posible transmisión del síndrome del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) por fomites (superficies u objetos inanimados) ha sido asumido sobre la base de estudios que tienen poca semejanza con escenarios de la vida real, la mayoría de los estudios encontró supervivencia entre 2 y 6 días sobre superficies pero empleando títulos de virus muy altos (10^5 a 10^7) y métodos de detección muy sensibles. La cantidad de virus influenza en aerosol de pacientes tiene una concentración equivalente a 10-100 partículas virales en una gota. Un estudio encontró que coronavirus humano 229E puede sobrevivir durante solo 3-6 h (dependiendo en la superficie probada), y co-

ronavirus humano OC43 puede sobrevivir durante 1 h, después de secarse en varias superficies incluyendo aluminio y guantes quirúrgicos de látex estériles. Cuando los autores intentaron imitar las condiciones reales en las que un paciente podría contaminar una superficie, no se detectó ningún SARS-CoV-2 viable en las superficies; en su opinión la posibilidad de transmisión a través de superficies inanimadas es muy pequeña y solo puede ocurrir en los casos en que una persona infectada tose o estornuda sobre una superficie y alguien más toca esa superficie de inmediato.¹¹ Según los resultados, los niveles medios de SARS-CoV-2 en las muestras nasales fue de 5.2 log₁₀ copias de ARN/ml en pacientes sintomáticos y 4.7 log₁₀ copias de ARN/ml en pacientes asintomáticos. Es decir, menos de 10 copias en ambos pacientes, por lo que no se alcanzan niveles suficientes en superficies.¹²

Alimentos

El Departamento de Agricultura de Estados Unidos, (USDA) la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de ese país (CDC) informaron en febrero de 2021 que no hay evidencia de que los alimentos o sus envases estén asociados a la transmisión viral del SARS-CoV-2.

Cuánto tiempo contagia un enfermo

Si la enfermedad cursó con sintomatología leve, a los 10 días deja de contagiar (menos de 100.000 copias del genoma en secreciones respiratorias).¹³

Patogénesis

No se han modificado substancialmente los conocimientos acerca de cómo el virus produce daños. Mediante la proteína superficial *Spike* se adhiere a las células epiteliales de la puerta de entrada en el tracto respiratorio superior, donde se replica y produce descamación superficial. Se une a la enzima convertidora de la angiotensina 2 que es el receptor que tienen las células alveolares del pulmón y los enterocitos. El virus penetra por endocitosis y luego se funde la envoltura del virus con la membrana del endosoma, lo que libera la nucleocápside que, al ser ARN+ funciona como un ARNm, traduciéndose en la proteína replicasa viral e iniciándose la replicación del virus. El ARN+ viral se transcribe a ARN- el cual genera nuevo ARN+ genómico y los ARN subgenómicos de las proteínas virales S de

la corona *Spike*, M de la membrana, E de la envoltura y N de la nucleocápside, todo lo cual se ensambla y sale por exocitosis. En los alvéolos causa lesión alveolar difusa y descamación celular. Frente al virus se produce la respuesta inmunitaria innata de linfocitos NK, complemento y el inicio de la respuesta específica de tipo celular con liberación de linfoquinas e interferón que son responsables de la sintomatología.² En los casos graves se produce doble daño: neumonía con exudado alveolar y microtrombos capilares que se pueden confundir radiológicamente con la neumonitis.

Enfermedad y diagnóstico clínico

Los síntomas no han variado. Fiebre, dificultad respiratoria leve inicial, tos seca entre los 2 y los 7 días, trastornos gastrointestinales que pueden llegar a diarrea, dolor de cuerpo, cambios o pérdida de olfato y gusto. Los cuadros más graves presentan fiebre de 38°C o más, neumonía, falla renal. Un diagnóstico precoz del doble daño –alveolar y capilar– puede reducir la mortalidad por COVID-19 hasta en 50%.

Diagnóstico etiológico

Se han agregado a las pruebas *gold standard* RT-PCR, otras pruebas moleculares, la determinación rápida de antígenos y de la presencia de anticuerpos por varios métodos,¹⁴ resumimos:

Muestra: hisopado nasofaríngeo* Conservar en heladera 2-8°C

1. Pruebas moleculares (LAMP, RT-PCR). Resultado en 1-6 hs. (Figura 3)
Reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR)
(sensibilidad 85-90%, especificidad 99,5%) Amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) (sensibilidad 81%, especificidad 99%)
2. Pruebas de detección de antígeno (Ag). Resultado en 15 min. (Figura 3)
En sintomáticos sensibilidad 95% o más, especificidad 95-99%
Técnicas de aglutinación, Inmunofluorescencia indirecta, Enzimoimmunoensayo, Contraimmunoelectroforesis, Inmunocromatografía

*Las pruebas moleculares pueden efectuarse en saliva, tienen alta especificidad (99 %) pero la sensibilidad es variable (5-91%). Pueden ser falsos negativos momentos después de la infección, y hasta 5 días antes del inicio de los síntomas.

Muestra: sangre

1. Pruebas de detección de anticuerpos (Ac): IgM/A e IgG. Resultados en 15 min o más. (Figura 3) (sensibilidad a los 14 a 20 días 75-90%, especificidad 90-99%)
Deben transcurrir 7-15 días desde el inicio de los

síntomas para que haya anticuerpos detectables. Sospecha de RT-PCR falso negativo, pacientes 1 semana después del comienzo de los síntomas, personal de salud para que puedan regresar al trabajo, convalecientes donantes de plasma, evaluación de la persona vacunada.

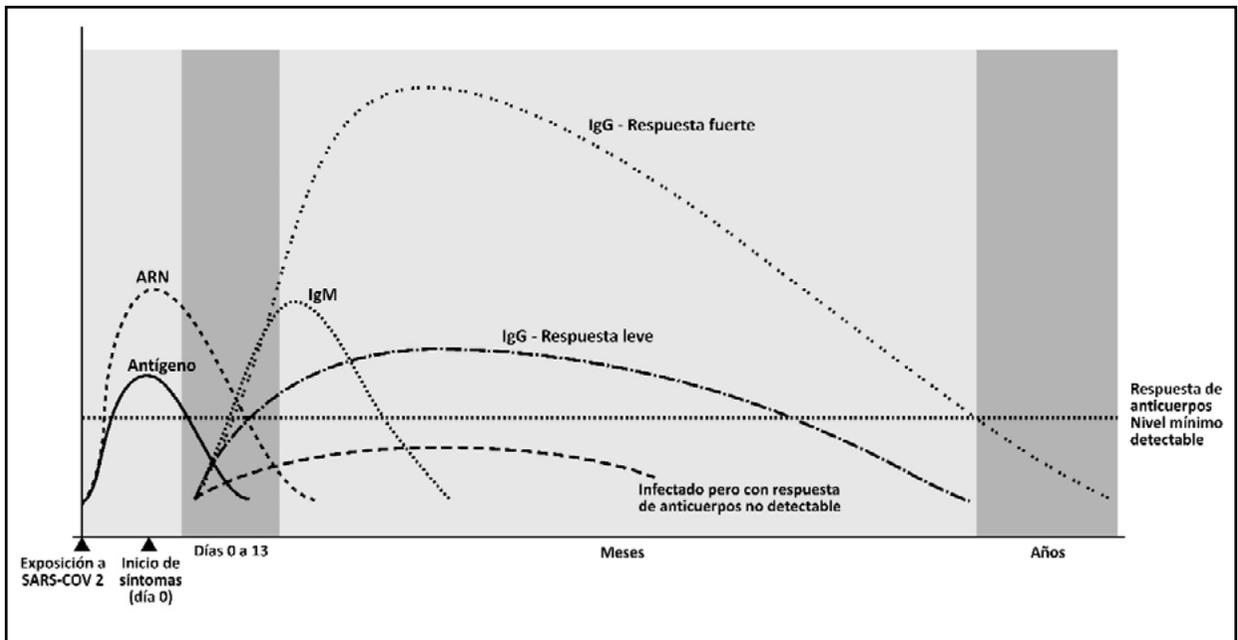


Figura 3. Curvas de antígenos y anticuerpos en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Dada la alta tasa de diseminación de COVID-19, una de las estrategias aceptadas por la mayoría de los países es aumentar el número de personas con pruebas diagnósticas y así detectar personas asintomáticas, presintomáticas y oligosintomáticas. Esto es de especial importancia en comunidades que habitan instituciones cerradas o semicerradas como residencias, cárceles y hospitales neuropsiquiátricos donde las personas de riesgo están en estrecho contacto. Ambrosio y col. efectuaron en Buenos Aires primero la determinación tomando grupos de muestras, asumiendo como negativas a las que el *pool* fue no reactivo y realizando las pruebas individuales sólo al *pool* de muestras de que arrojó resultado positivo, con lo cual se requirieron 80 a 56% menos pruebas y se llegó rápidamente al diagnóstico de brote en cada institución.¹⁵

COVID-19 y comorbilidades

Más adelante se mencionan qué entidades clínicas agravan el pronóstico de los pacientes enfermos por el virus SARS-Cov-2. Como es natural, muchos de los infectados deben ser sometidos a intervenciones quirúrgicas, programadas o de urgencia.

Enfermedad post-covid

Los pacientes que cursaron la enfermedad pueden presentar un síndrome caracterizado por síntomas persistentes, complicaciones tardías o a largo plazo más allá de las 4 semanas desde el inicio de los síntomas. Se estudió una cohorte de enfermos con alta proporción de sujetos ambulatorios con síntomas leves, que fueron seguidos hasta por 9 meses después de la enfermedad; un 30% informó síntomas persistentes, el más frecuente

fue la fatiga. Un 36% de los ambulatorios no recuperaron su salud inicial, la fatiga estuvo presente en el 14% del total, y en 53-71% de los que habían sido hospitalizados. Otros síntomas fueron la pérdida de gusto u olfato (13,6%) u obnubilación. Un 29% de los pacientes ambulatorios tuvieron un empeoramiento de su calidad de vida relacionada con la salud.^{16, 17}

Aspergilosis

Se ha presentado aspergilosis pulmonar invasiva en pacientes con o post covid-19 bajo la forma de enfermedad alveolar, traqueobronquitis invasiva o ambas. Hemos tenido un caso de aspergilosis invasiva (Teglia O, Notario R, Maraver J, Micheri H, Borda N, datos no publicados). La histopatología de la traqueobronquitis invasiva por *Aspergillus* en pacientes con COVID-19 grave puede presentar úlceras traqueales con invasión tisular de hifas del hongo pero sin angioinvasión, lo que difiere de los pacientes con influenza grave, donde se observa angioinvasión temprana. El tratamiento de la traqueobronquitis invasiva por *Aspergillus* debe incluir la reducción de los efectos líticos virales, el reequilibrio de la desregulación inmunitaria y la terapia antimicótica sistémica y local.¹⁸

Mucormicosis

En los últimos meses se ha observado un aumento de informes sobre casos de mucormicosis asociada a la covid-19 (CAM) principalmente en personas con enfermedades subyacentes, tales como la diabetes mellitus, cetoacidosis diabética o en tratamiento con esteroides. La manifestación clínica más frecuente fue la mucormicosis rino-orbital, seguida de la rino-órbito-cerebral, las cuales se presentan como infecciones secundarias y ocurren luego de la infección por SARS CoV-2.¹⁹ Por este motivo la OPS ha enviado un alerta a los estados miembros el 11/06/2021.²⁰ Es sabido que la mucormicosis afecta a pacientes diabéticos en estado de acidosis y es causada por hongos llamados comúnmente mucorales. Entre los géneros más frecuentes se encuentran *Rhizopus* y *Mucor* y en menor frecuencia *Lichtheimia*, *Saksenaea*, *Rhizomucor*, *Apophysomyces* y *Cunninghamella*. Se trata de una emergencia infectológica.^{21, 22}

Tratamiento

Dado que los grupos de médicos que han atendido pacientes con COVID-19 en estos dos años han utilizado en forma permanente las herramientas terapéuticas, solo haremos un resumen breve.

Los protocolos de tratamiento van cambiando en la medida que surgen los datos de los ensayos clínicos y deben consultarse en el sitio del Ministerio de Salud, de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI), del CDC, de la OMS y en las revistas médicas de prestigio.²³

Formas leves: tratamiento sintomático, de soporte y vigilancia y tratamiento de las complicaciones. Identificar contactos estrechos.

Formas graves: si hay neumonía, agregar tratamiento antimicrobiano, si la neumonía reúne criterios de gravedad, agregar tratamiento con corticoides. Vigilancia de otras complicaciones. Hay evidencia sobre la asociación del uso de corticoides con una reducción en la mortalidad en pacientes con COVID-19 con compromiso respiratorio grave que requieren oxígeno y/o asistencia respiratoria mecánica. Dexametasona 6 mg/d por 10 días en pacientes con COVID-19 confirmado con compromiso respiratorio grave. Vigilancia de posibles complicaciones bacterianas, fúngicas, parasitarias y virales en pacientes con COVID-19 que reciban corticoides. Hemos tenido un caso de aspergilosis en paciente con COVID-19. El plasma de convalecientes procedente de pacientes con COVID-19 recuperados contiene anticuerpos producidos naturalmente que, cuando se administran a personas en riesgo, pueden proteger contra los peores efectos de la enfermedad, si se administran precozmente. No es útil aplicarlo tardíamente a pacientes que han evolucionado a la gravedad. Se deben cumplir requisitos en la regulación de la dosis según el tenor de anticuerpos. En pacientes tratados con plasma de convalecientes se ha descrito una reducción de la opacificación en vidrio esmerilado en los pulmones de pacientes con COVID-19 (que indica una reducción de la inflamación pulmonar localizada) y un aumento en la neutralización de los niveles de anticuerpos. El tratamiento antiviral o inmunomodulador específico en pacientes con COVID-19 está en estudio en ensayos clínicos.

Tratamiento etiológico. Agentes antivirales

Remdesivir. Es un análogo de nucleótido de adenosina sustituido en 1' que mostró eficacia en el tratamiento contra varios virus de ARN, compitiendo con el ATP para su incorporación en la ARN polimerasa dependiente de ARN. *In vitro* inhibió la infección de células Vero por SARS-CoV-2. Hay trabajos que mues-

tran que ha disminuido el tiempo de hospitalización de 15 a 10 días y ha reducido la mortalidad en un 50%. Se aprobó para pacientes mayores de 12 años, con un peso no menor de 40 kg, ciclo de 5 días en infecciones leves a moderadas y de 10 días en infecciones graves que requieren ventilación mecánica. No hay evidencia de la utilidad de lopinavir/ritonavir ni de otros inhibidores de la proteasa independientemente de la gravedad.

Ivermectina. Es un antiparasitario empleado en seres humanos y animales. Se ha propuesto su empleo en el tratamiento de pacientes con COVID-19 en base a su acción *in vitro* sobre este y otros virus. Se ha visto una interacción positiva de la ivermectina con sitios blanco de las proteínas virales, especialmente la proteína-N del SARS-CoV 2 NTD (dominio N-terminal de la proteína de la nucleocápside). Sin embargo aún no hay suficientes ensayos aleatorios controlados y estudios dosis-respuesta.²⁴

Cloroquina/hidroxicloroquina. No hay evidencia de su utilidad y además puede inhibir efecto del remdesivir. Se recomienda no utilizar la combinación de hidroxicloroquina más azitromicina, debido al potencial de toxicidad.

Tratamiento inmunomodulador

Ruxolitinib es un inhibidor de citocinas inflamatorias que redujo la inflamación y produjo mejoría clínica en paciente con COVID-19 y que, en combinación con remdesivir puede reducir el tiempo de recuperación en internados.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa sobre el receptor de interleuquina 6. Dado que el nivel elevado de IL-6 se ha relacionado con incremento de la mortalidad en pacientes con COVID-19, se están efectuando estudios clínicos cuyos resultados aún no son concluyentes.

Tener en cuenta las recomendaciones sobre comorbilidades y el tratamiento previo debido a éstas.

Tratamientos en estudio

Están en estudio tratamientos inhibidores de la cascada del sistema complemento. También se evalúan los anticuerpos monoclonales (AcM) contra la glicoproteína *spike* del virus, que impiden su entrada en la célula, utilizando las diversas variantes mutacionales del virus en forma de cóctel de AcM. Esto suplantaría al plasma de convalecientes, que es heterogéneo en diversos pacientes recuperados.

La administración a hurones de molnupiravir o MK-4482/EIDD-280 oral (análogo ribonucleósido) bloquea la transmisión del virus.²⁵

Tratamiento sintomático compasivo

La Sociedad Argentina de Infectología (SADI) dice que no hay un estudio clínico diseñado adecuadamente que indique que el ibuprofeno inhalado pueda resultar efectivo, ni siquiera como tratamiento sintomático compasivo.

Alta clínica

Los *Centers for Disease Control and Prevention* publicaron una guía para disponer el final del aislamiento en los adultos. Los datos disponibles indican que los adultos con covid-19 leve a moderado siguen siendo infecciosos no más de 10 días después del inicio de los síntomas. Es probable que la mayoría de los adultos con enfermedades más graves a críticas o inmunodepresión grave sigan siendo infecciosos no más de 20 días después de la aparición de los síntomas; sin embargo, ha habido varios informes de personas que excretan virus con capacidad de replicación más allá de los 20 días debido a inmunodepresión grave. Los adultos recuperados pueden continuar arrojando ARN del SARS-CoV-2 detectable pero no infeccioso en las muestras de las vías respiratorias superiores hasta 3 meses después del inicio de la enfermedad, aunque en concentraciones considerablemente más bajas que durante la enfermedad, y es poco probable que sea infeccioso. Las circunstancias que dan como resultado un ARN del SARS-CoV-2 detectable de forma persistente aún no se han determinado. Los estudios no han encontrado evidencia de que los adultos clínicamente recuperados con persistencia del ARN viral hayan transmitido el SARS-CoV-2 a otras personas. Estos hallazgos refuerzan la justificación para confiar en una estrategia basada en síntomas en lugar de basada en pruebas para terminar con el aislamiento de la mayoría de los pacientes, de modo que los adultos que ya no son infecciosos no se mantengan innecesariamente aislados y excluidos del trabajo u otras responsabilidades.²⁶

Duración de la inmunidad

La duración de la inmunidad en personas que han tenido enfermedad por el virus parece ser de por vida. Las células plasmáticas de médula ósea de larga duración (BMPC) son una fuente persistente y esencial de anticuerpos protectores. Turner y col. demostraron

que las personas convalecientes de síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) tienen un riesgo significativamente menor de reinfección. Ante la preocupación de que la inmunidad frente a este virus pueda tener una vida corta, demostraron que en pacientes con infección leve, los anticuerpos permanecieron detectables al menos 11 meses después de la infección y que los títulos de anticuerpos anti-S se relacionaron con la frecuencia de BMPCs específicas de S obtenidas de aspirados de médula ósea de 18 pacientes convalecientes con SARS-CoV-2, 7 a 8 meses después de la infección, lo que no se vio en controles sin antecedentes de infección por el virus. Demostraron también que las BMPC de unión a S son inactivas, lo que indica que son parte de un compartimiento de larga duración. Se detectaron células B de memoria en reposo, circulantes en convalecientes. Concluyeron que la infección por SARS-CoV-2 induce una respuesta inmune humoral robusta, específica de antígeno y de larga duración en seres humanos.²⁷

Factores de riesgo de gravedad

En cuanto al sexo, Gómez y col. encontraron que los hombres tuvieron tasas significativamente más altas de hospitalización y de transferencia a la unidad de cuidados intensivos y un mayor porcentaje de hombres murieron en comparación con las mujeres.

El estudio multivariado mostró que el sexo masculino estuvo independientemente asociado con la hospitalización, los ingresos a la UCI, la necesidad de vasopresores o intubación endotraqueal y con la mortalidad.²⁸ Fueron estudiados los primeros 8.108 pacientes positivos para COVID-19 que se presentaron al *Rush University System*, en Illinois, Estados Unidos, del 1 de marzo al 21 de junio de 2020. El 19% de los hombres requirieron hospitalización, en comparación con 13% de las mujeres. El 8% de los hombres en comparación con 4% de las mujeres requirió escalada de atención a la UTI.²⁸

Briguglio y col. presentaron los primeros datos de causas de muerte en Italia, que fue uno de los países europeos más afectados durante la pandemia del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Más del 50% de los casos italianos ocurrieron en la región norte de Lombardía, donde la saturación de los servicios de salud entre marzo y abril de 2020 obligó a los hospitales a asignar pacientes según los recursos disponibles. Describen dieciocho pacientes con enfermedad grave por coronavirus 2019 (COVID-19)

que ingresaron a UTI. Dada la letalidad de la enfermedad, se investigaron las características de los pacientes para identificar predictores de mortalidad. Hubo siete muertes por insuficiencia orgánica múltiple, dos por *shock* séptico y dos por colapso pulmonar. La máxima letalidad se observó en pacientes que contrajeron SARS-CoV-2 en hospitales. El desenlace fatal se asoció con las siguientes características basales: polimorbilidad (OR 2,519, $p=0,048$), índice de masa corporal bajo (OR 2,288, $p=0,031$), hemoglobina baja (OR 3,012, $p=0,046$) y antitrombina III (OR 1,172, $p=0,048$), junto con un empeoramiento de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ en las primeras 72 h tras el ingreso (OR 1,067, $p=0,031$). La aparición de co-infecciones durante la hospitalización se asoció con una mayor necesidad de cuidados intensivos ($B=4,511$; $p=0,001$).²⁹

Factores de riesgo de muerte

Se han identificado muchos factores de riesgo en la progresión de COVID-19 a una etapa grave y crítica.

Edad. La probabilidad de hospitalización aumentó con la edad hasta un máximo de 18,4% (11,0-37,6) en las personas de 80 años o más.

*Sexo masculino.*³⁰

Enfermedades concomitantes, comorbilidades subyacentes como la vejez, hipertensión, diabetes, obesidad, enfermedades pulmonares crónicas, enfermedades cardíacas, hepáticas y renales, tumores, inmunodeficiencias clínicamente aparentes, inmunodeficiencias locales (como la capacidad de secreción temprana de interferón tipo I), y embarazo.³⁰

Pérdida de empleo. Un documento de los CDC alerta que los hombres (sexo masculino), los trabajadores mayores, las personas con menos educación y los estadounidenses negros, tienen: 1) más probabilidades de morir por COVID-19, y 2) tienen más probabilidades de morir por la pérdida de empleo relacionada con la pandemia. La esperanza de vida se redujo en los EE.UU. entre 1 y 2,7 años.^{31,32}

Pobreza. Nivel socioeconómico, dieta y estilo de vida

Bilal y col., en un trabajo colaborativo entre EE.UU. y Chile, encontraron un empeoramiento de las desigualdades preexistentes en mortalidad en el área me-

tropolitana de Santiago de Chile durante la pandemia de COVID-19. La asociación de años de escolarización y hacinamiento con mortalidad en el período prepandémico (2016-2019) es consistente con investigaciones previas en Santiago, que muestran grandes brechas en la esperanza de vida y la mortalidad infantil. Concluyen que la pobreza es un factor de mortalidad frente a la pandemia en la región metropolitana.³³

Pueblos originarios. Varios informes alertan sobre datos alarmantes de mortalidad entre aborígenes. La crisis sanitaria y socioeconómica producida por la pandemia de COVID-19 ha afectado intensamente a los países de América Latina y ha dejado al desnudo las profundas inequidades sobre las que numerosos informes internacionales, regionales y nacionales han venido alertando en las últimas décadas. En este contexto, la histórica exclusión y marginación política y económica de los más de 800 pueblos indígenas existentes en la región se ha visto acentuada como resultado de respuestas estatales insuficientes a la crisis, que no han considerado debidamente los derechos colectivos de estos pueblos y que han tenido una escasa pertinencia cultural.³⁴

Pronóstico

Al analizarse el daño que causa el virus en los pulmones, se observó que un diagnóstico precoz puede reducir la mortalidad hasta en 50%, gracias a la medición de un parámetro de función pulmonar y un parámetro de química sanguínea. Desde diciembre de 2019 surgió una nueva neumonía infecciosa por coronavirus en la ciudad de Wuhan y se extendió rápidamente por toda China. En los casos graves de neumonía por coronavirus nuevo, el número de plaquetas, sus cambios dinámicos durante el tratamiento y la proporción plaquetas/linfocitos (PLR) fueron una preocupación.³⁵ Hamer en el Reino Unido mostró que la obesidad y el sobrepeso en pacientes con COVID-19 son factores que aumentan el riesgo de hospitalización.³⁶ Las personas que viven con el VIH son más vulnerables a la COVID-19 y, sin embargo, cada vez son mayores las desigualdades que impiden a estos grupos de población acceder a las vacunas contra el COVID-19 y a los servicios para el VIH. El riesgo de morir por COVID-19 entre las personas portadoras del VIH fue el doble que el de la población general. ONUSIDA alerta que las personas que viven con el VIH se enfrentan a un doble peligro, el VIH y la COVID-19, mientras que los grupos de población clave

y los niños siguen quedando atrás en lo referente al acceso a los servicios relacionados con el VIH.³⁷ Además, se ha informado que el estado socioeconómico, la dieta, el estilo de vida, las diferencias geográficas, la etnia, la carga viral expuesta, el día de inicio del tratamiento y la calidad de la atención médica influyen en los resultados individuales.

Mortalidad, letalidad, mortalidad atribuible y exceso de mortalidad

El 7 de marzo de 2020 se produjo el primer muerto por COVID-19 en Argentina. Guillermo Abel Gómez había llegado de Francia el 25 de febrero, el 28 comenzó a sentir síntomas y falleció en el Hospital General de Agudos 'Dr. Cosme Argerich'. La duración media desde el inicio de los síntomas hasta la muerte es de 17,8 días.

Tasa de letalidad

La tasa de letalidad de COVID-19 en Argentina se mantiene en 1,9% (agosto de 2021), aumenta con la edad, de modo que en los mayores de 60 años es de 10,5. En China continúa en 1,38%. Ese es el número de muertos que presentaron test de RT-PCR positivo. Es sabido que la letalidad aumenta con la edad. Ahora bien ¿cuántos de esos pacientes añosos hubieran fallecido aún sin tener el virus? Para responder a esto es necesario obtener la mortalidad atribuible. Otra forma de expresarlo es mediante el exceso de mortalidad.

Exceso de mortalidad

Es el número total de muertes por encima del límite superior de muertes esperadas según períodos anteriores y que ocurren durante una crisis (epidemia, pandemia, catástrofe) en un período y lugar determinado. En 2020 se observó un exceso de mortalidad de 10,6% por encima del umbral establecido. En el primer semestre de 2020 las muertes registradas por todas las causas estuvieron 7,9% por debajo de las esperadas para ese período, probablemente por la gran disminución de accidentes de tránsito y la casi nula circulación de otros virus respiratorios, entre otras posibles causas. (Ministerio de Salud de Argentina, 05/07/21)

Causas de muerte

Entre un 31 y un 43,8% de los pacientes murieron por hipoxemia refractaria, frecuentemente superpuesta con *shock* séptico, un 1% falleció por otras causas como por ejemplo infarto de miocardio, accidente cerebrovas-

cular y tromboembolismo pulmonar. Se identificaron como predictores independientes de mortalidad la edad, puntuación de Charlson, intubación endotraqueal fuera de la UCI (es decir, antes de la admisión en la UCI), uso de vasopresores el día 1, concentración de dímero D, PaO₂/FiO₂ el día 1, pH arterial el día 1, presión de conducción el día 1, lesión renal aguda como predictores independientes de mortalidad.³⁸

Economía y COVID-19

En todo el mundo se planteó el falso dilema entre las medidas restrictivas y los daños económicos que ello provoca. El gobierno argentino, con la opinión de los infectólogos asesores, puso como prioridad el cuidado de la salud de la población, especialmente de las personas mayores y de las que tienen mayor riesgo de sufrir formas clínicas graves o de morir, no obstante lo cual tomó también medidas económicas, como la asistencia a empresas, a personas, a todo el personal de salud y empresas relacionadas y otras de carácter impositivo. Los sectores con concepción económica de libre mercado pedían una priorización de la apertura de comercios. En todo el mundo los gobiernos debieron enfrentar ambos problemas.

La Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) publicaron un informe conjunto COVID-19 CEPAL-OPS el 30 de julio de 2020. La conclusión principal de este documento es que si no se controla la curva de contagio de la pandemia, no será posible reactivar la economía de los países. Asimismo, se indica que tanto el control de la pandemia como la reapertura económica requieren liderazgo y una rectoría efectiva y dinámica de los Estados, mediante políticas nacionales que integren políticas de salud, políticas económicas y políticas sociales.

Un metaanálisis publicado por Matthay y col. revela que en los EE.UU. se estima que habrá un exceso de 30.231 muertes atribuibles al desempleo relacionado con COVID-19 entre abril de 2020 y marzo de 2021, y sugiere que son necesarias políticas económicas de apoyo e intervenciones que aborden las problemáticas de las estructuras sociales dañinas de larga data de ese país, que son esenciales para mitigar la desigualdad en daños para la salud por el COVID-1.³²

Complicaciones

Las posibles complicaciones incluyen lesión renal aguda, trastornos de la coagulación, tromboembolismo.

El desarrollo de linfopenia y eosinopenia son indicadores de laboratorio de COVID-19. Los parámetros de laboratorio para monitorear la progresión de la enfermedad incluyen lactato deshidrogenasa, procalcitonina, proteína C reactiva de alta sensibilidad, citocinas pro-inflamatorias como interleucina (IL)-6, IL-1β, Krebs von den Lungen-6 (KL-6) y ferritina. El desarrollo de una tormenta de citocinas y patrones extensos de imágenes de tomografía computarizada de tórax son indicadores de una enfermedad grave.³⁰

Aceleración de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos. Superbacterias.

Se ha notado un crecimiento de casos debidos a “bacterias super-resistentes” debido a la pandemia de Covid-19. La cantidad de pacientes críticos internados en unidades de cuidados intensivos, en los que aparecían frecuentemente complicaciones infecciosas ha aumentado los casos con ciclos de tratamiento antimicrobiano. Por ello, se han acelerado las mutaciones de bacterias frente a los antibióticos. Muchos pacientes tienen infecciones por *Acinetobacter baumannii* altamente resistentes o por *Pseudomonas* resistentes a carbapenemes. El género *Klebsiella pneumoniae* tenía cepas que ya eran portadoras de beta lactamasas de espectro extendido, y algunas de ellas portadoras de carbapenemasa (KPC), muchas han devenido en cepas con resistencia extrema. Hay cepas de *K. pneumoniae* portadoras de doble carbapenemasa KPC más OXA48 (serino carbapenemasa más metalcarbapenemasa). La infección de pacientes con cepas portadoras de carbapenemasas y resistencia extrema ha obligado al uso de colistina. Dado que el género *Proteus* es naturalmente resistente a colistina, han aumentado las infecciones por *Proteus* spp. y han aumentado las infecciones debidas a *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina.³⁹

Prevención

En 2020, luego de reunir amplia evidencia, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades evaluaron las distintas situaciones que se presentan y luego emitieron recomendaciones para el aislamiento de los enfermos y personas que efectuaron prueba de RT-PCR y dieron positivo.⁴⁰

Una persona que ha tenido COVID-19 y se ha recuperado puede tener niveles bajos de virus en su cuerpo hasta por 3 meses después del diagnóstico y en ese lapso, si se vuelve a realizar la prueba, puede tener un resultado positivo, aunque no esté propagando el virus.

No hay informes confirmados hasta la fecha de que una persona haya sido re infectada con COVID-19 dentro de los 3 meses posteriores a la infección inicial. Si una persona que se ha recuperado de COVID-19 tiene nuevos síntomas compatibles, la persona puede necesitar una evaluación para una posible re infección, especialmente si ha tenido contacto cercano con alguien infectado con COVID-19, o puede tener otras causas de sus síntomas.

Recomendaciones para todas las personas

Los CDC recomiendan que todas las personas, hayan tenido o no COVID-19, tomen medidas para prevenir la infección con y la propagación del COVID-19. Lávese las manos con regularidad, manténgase al menos a 1,8 m de distancia de los demás siempre que sea posible y use máscaras. En Norteamérica 14 de los 15 estados sin política de uso de mascarillas para el público en general hasta septiembre informaron una alta tasa de COVID-19 en el mes siguiente. De los 8 estados con al menos un 75% de adherencia a la mascarilla, ninguno informó una tasa alta de COVID-19. Los estados con los niveles más bajos de adherencia a las mascarillas tenían más probabilidades de tener altas tasas de COVID-19 en el mes siguiente.¹¹

Contagios a partir de contacto con enfermos (datos en adultos)

Las concentraciones de ARN de SARS-CoV-2 medidas en muestras de las vías respiratorias superiores disminuyen después de la aparición de los síntomas y también disminuye la probabilidad de recuperar el virus con capacidad de replicación.

Enfermos leves a moderados

En los pacientes con COVID-19 de leve a moderado, el virus con capacidad de replicación no ha sido recuperado después de 10 días de la aparición de los síntomas.

Enfermos graves

Se ha documentado la recuperación del virus con capacidad de replicación entre 10 y 20 días después del inicio de los síntomas.

Contactos

Los contactos domésticos y hospitalarios de alto riesgo no desarrollaron infección si su exposición a un paciente COVID-19 positivo comenzó 6 días o más

después del inicio de la enfermedad del paciente de caso. Aunque el virus con capacidad de replicación no se aisló 3 semanas después del inicio de los síntomas, en los pacientes recuperados las pruebas en vías aéreas superiores pueden ser positivas hasta por 12 semanas.

Sintomatología recurrente

En contactos con pacientes con síntomas recurrentes y pruebas persistentemente positivas no se demostraron infecciones secundarias atribuibles al contacto con esos pacientes.

Reinfección

Las muestras de pacientes que se recuperaron de una enfermedad COVID-19 inicial y posteriormente desarrollaron nuevos síntomas y dieron positivo por RT-PCR no tenían virus de replicación competente detectado. El riesgo de re infección puede ser menor en los primeros 3 meses después de la infección inicial.

Recomendaciones a los contactos

Personas con enfermedad COVID-19 leve o moderada, el aislamiento y las precauciones se pueden suspender 10 días después del inicio de los síntomas y de no tener fiebre ni síntomas.

Para un número limitado de personas con enfermedades graves se puede justificar la extensión de la duración del aislamiento y las precauciones hasta 20 días después del inicio de los síntomas.

Para las personas que nunca desarrollaron síntomas pero dieron positiva su prueba RT-PCR para ARN del SARS-CoV-2, el aislamiento y otras precauciones pueden suspenderse 10 días después de la fecha de su primera prueba.

Para las personas gravemente inmunodeprimidas, consultar con un infectólogo. Para todos los demás, no se aconsejan pruebas de control (excepto que se necesite acortar el tiempo de las restricciones).

Para las personas que enfermaron, pero permanecen asintomáticas después de la recuperación, no se recomienda repetir la prueba dentro de los 3 meses posteriores a la fecha de inicio de los síntomas de la infección inicial por COVID-19. Si vuelven a tener síntomas compatibles y si no se diagnostica otra causa se puede efectuar nueva prueba para COVID-19 y consultar con un infectólogo.

Las pruebas serológicas no deben usarse para establecer la presencia o ausencia de infección o re infección por SARS-CoV-2.

Asistencia escolar presencial

Es sabido que el aprendizaje en persona estimula a los alumnos y es beneficioso para la comunidad, sin embargo hubo que tomar medidas ante el alto índice de contagios en la población.

Entre las medidas restrictivas de circulación se decidió que los alumnos de establecimientos de los tres niveles educativos no concurrieran a ellos sino que recibieran clases virtuales con diferentes plataformas. Con el paso del tiempo se reclamaba el cese de esa medida restrictiva. En un documento emitido en mayo de 2021 Grupos de investigación del Instituto de Cálculo e Instituto de Ciencias de la Computación, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la UBA y el CONICET, y colaboradores de diversas instituciones universitarias y científicas del país llegaron a la conclusión de que la incidencia en nuestro país se encontraba muy por encima de los niveles máximos sugeridos para escolaridad presencial en otros países y que la suspensión temporal de la educación presencial disminuyó la circulación viral comunitaria en el conurbano bonaerense.

Gold y col. estudiaron los casos de COVID-19 en ocho escuelas primarias en los EE.UU., y pudieron identificar 9 grupos de contagio, en total 13 educadores y 32 alumnos en seis de las escuelas. En dos grupos se pudo comprobar en la mitad de los casos la transmisión de educador a educador y posterior pasaje a los alumnos. Un 26% de 69 personas de los hogares de los casos de las escuelas también resultaron positivos.⁴¹

Instituciones médicas

Además de las medidas sanitarias epidemiológicas emanadas del Ministerio de Salud, las instituciones médicas han debido redactar protocolos especiales para los pacientes que van a ser sometidos a cirugía y los procedimientos internos dentro de cada institución.

Vacunas y Vacunación

En marzo de 2020 había más de 30 productos en estudio. En general están basadas en la proteína S de la espina viral (Spike), aunque también en otras como la de la nucleocápside y la envoltura. Tres candidatos a vacunas frente al MERSCoV habían alcanzado las fases 1 y 2; una de ADN y dos basadas en vectores virales: Otras se encontraban en estudio y no habían sido publicadas aún.² Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estaban desarrollando 240 vacunas contra la enfermedad, aunque solo 63 estaban en desarrollo clíni-

co. En ese año en Argentina se habían autorizado ocho ensayos clínicos de vacunas contra el SARS-CoV-2, además de 22 estudios clínicos sobre medicamentos*.

* Luis Ruiz Ávila, presidente ejecutivo de Ruti Inmune, una de las compañías españolas que actualmente hace pruebas en el país, sostuvo que la calidad del sistema sanitario argentino está muy bien y Argentina tiene tradición de ensayos clínicos. Hay varias 'CRO' (*contract research organizations*, organizaciones de investigación por contrato), que son organizaciones profesionales cuya misión es gestionar ensayos clínicos y que son de reconocido prestigio internacional (fuente: CNN)

Las vacunas tradicionales se basan en el uso de patógenos inactivados, sus componentes o toxinas transformadas en toxoides o el patógeno atenuado. Aquellas frente a microorganismos nuevos requieren empezar de nuevo. Para acelerar los tiempos, se utiliza la tecnología de plataformas y la de abrazadera molecular.

La **tecnología de plataforma** toma vacunas que han sido utilizadas frente a otros virus y que se adaptan al nuevo insertando material genético para producir antígeno del nuevo virus. Como dijimos, COVID-19 contiene una proteína Spike (S) que se une a receptores de las células humanas. El objetivo es que la persona vacunada monte una respuesta inmunológica humoral y celular frente a esa proteína de superficie, por lo cual la mayoría de las que se disponen emplean como plataforma un adenovirus no patógeno para el ser humano, en cuyo ADN se ha insertado el gen de la proteína Spike (S) que le impida adherirse. Pero además es crucial la respuesta de las células T. La inducción de respuesta en las mucosas se plantea como un objetivo de mejora de la respuesta sistémica.

La **tecnología de abrazadera molecular** se emplea para antígenos superficiales poco inmunogénicos e inestables. Esos antígenos se unen a un anclaje o abrazadera molecular, que al ser inoculada facilite una respuesta potente, lo cual se logra también en poco tiempo.²

A fines de julio de 2020 cuatro candidatas a vacuna contra el SARS-CoV-2 mostraban buenos niveles de eficacia y seguridad: Moderna (EE.UU.), Oxford Astra-Zeneca (Reino Unido), CanSino biologics (China), Pfizer BioNTech (EE.UU.) El presidente de Rusia Vladimir Putin sorprendió al anunciar el registro de la vacuna Gam-COVID-Vac, registrada como NCT04530396NC-T04564716R, denominada Sputnik V, elaborada por

Gamaleya Research Institute de Moscú; la vacuna utiliza una tecnología única de adenovirus humano de dos vectores, que nadie más en el mundo tiene actualmente contra el COVID-19. Los vectores son virus diseñados, incapaces de reproducirse, que llevan material genético de la espiga del coronavirus. Emplea dos vectores adenovirus diferentes —Ad5 y Ad26— para la primera y la segunda inyección. Esta tecnología ayuda a superar la inmunidad preexistente a los adenovirus. Se modificó para el COVID-19 una plataforma existente de una vacuna de dos vectores desarrollada en 2015 para el Ébola, que pasó por

todas las fases de los ensayos clínicos y se utilizó para la epidemia de Ébola en África en 2017.

Desde marzo de 2020 mucho ha cambiado hasta hoy. Industrias de todo el mundo se han lanzado a la producción de vacunas.^{42, 43}

Vacunas

A la actualidad se han registrado numerosas vacunas en estudios de fase tres.⁴³

En la tabla I pueden verse las vacunas que se están probando en seres humanos.

Tabla I. Vacunas que están en ensayos clínicos de fase 2 o más.

TIPO	NOMBRE	PRODUCTOR
INACTIVADAS	CORONAVAC	SINOVAC
	SINOPHARM	WUHAM SINOPHARM Inactivada células vero
	BBIBP-CoV	BEIJING SINOPHARM
	SARS-CoV-2 vaccine	Chinese Acad Medical Sciences
	QazCovid-in	Research Inst Kazahstan
	BBv152A/B	Bharat Biotech
Virus vector no replicante	AZI222	Oxford/AztraZeneca
	Ad5-nCoV	Cansino Biological Beijing
	Gam-COVID-Vac	Gamaleya Research
	Ad26.COVS.2.S	Janssen Pharm Co (Johnson&Jonson)
ARNm	mRNA-1273	Moderna/NIAID
	BNT162 b2 y b1	BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer
	CVnCoV	Curevac
ARN sa	ARCT.021	Arcturus/Duke-NUS
	LNP-nCoVsaRNA	Imperial College Londres
	LION/repRNA-CoV2S	HDT Biocorp/ Univ Washington
ADN	INO 4800	Inovio Ph/Ing Vaccine Inst
	AGO301-COVID19 y 302	Osaka Univ/AnGes/Takara Bio
	nCov Vaccine	Cadila Helathcare Ld
	GX-19	Genexine Co
Subunidad de proteína	SARS-CoV-2rS/Matrix-M1	Novavax
	Recombinant new coronavirus	Anhui Zhigei/Chinese Acad Sci
	KBP-COVID-19/KBP-201	Kentucky Bioprocessing.Inc
	SARS-CoV-2 vaccine	Sanofi Pasteur/GSK
	EpiVacCorona	FBRI SRC VB VECTOR, Kolstovo

Modificado de Ref. 43.

Como puede verse, industrias de numerosos países están compitiendo para un mercado millonario en dólares.

En América Latina ya se están aplicando las vacunas Soberana 02 (Cuba) y Abdala (Cuba)- BioCubaFarma, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) y en IIB-INTECH, CONICET e Investigaciones Biotecnológicas de la Universidad Nacional de San Martín, Argentina se encuentra en estudio una vacuna experimental. Además, en Argentina se están pro-

duciendo vacunas con producto activo proveniente de otros países.

Vacunación: conservación y aplicación

Las condiciones de aplicación y la temperatura de conservación se volvieron críticas a la hora de llevar principio inmunizante a lugares remotos o con poca infraestructura en salud. En la tabla II pueden verse las temperaturas de conservación de las vacunas más empleadas en Argentina.

Tabla II. Características y formas de conservación de cuatro vacunas aplicadas en la Argentina.

Compañía	Tipo	Dosis	Efectividad	Almacenamiento
AstraZeneca	Vector viral (virus genéticamente modificado)	2	62-90%	Temperatura normal de heladera
Moderna	ARN (fragmento de código genético del virus)	2	95%	-20°C hasta 6 meses
Pfizer	ARN	2	95%	-70°C
Sputnik V	Vector viral	2	92%	Temperatura normal de heladera

Como muchos países no podrían encarar un plan de vacunación amplia y rápidamente, la OMS organizó un mecanismo de cooperación público-privado de distribución Covax. El Fondo de Acceso Global para vacunas Covid-19, como también se lo conoce, es una de las herramientas promovidas por la OMS, la Comisión Europea y Francia, para garantizar el acceso equitativo de todos los países a una vacuna que funcione. Se trata de un acuerdo firmado por unas 190 naciones, que funciona como un entendimiento conjunto para distribuir las dosis de manera planetaria.

Los centros de investigación de diferentes países utilizaron plataformas de vacunas frente a otras enfermedades, como la reciente epidemia de virus Ébola y los centros de fiscalización (FDA en los EE.UU. y ANMAT en Argentina autorizaron su empleo en seres humanos con carácter de emergencia en plena fase III de las investigaciones clínicas).

En Argentina poner en marcha un programa de vacunación se transformó en la máxima prioridad del país. La inoculación comenzó el 29 de diciembre de 2020 siendo el segundo en Latinoamérica después de Chile, que comenzó cinco días antes. Hasta mayo de 2021 se efectuaron 17

vuelos para traer las dosis en la medida que los laboratorios podían elaborar en magnitudes de millones para diversos países. Además del complejo logístico, significó un esfuerzo económico. El costo de algunas de las vacunas fueron Johnson & Johnson, menos de 10 dólares (8 euros); Sputnik V menos de 10 dólares (8 euros); Sinopharm 72 dólares (60.4 euros); Cansino 4 dólares (3.3 euros); Sinovac menos de 30 dólares (25 euros); Moderna 25 dólares (21 euros); Oxford Astra Zeneca 2,8 dólares (2,5 euros) y

Pfizer (Pfizer Biontech) 20 dólares (17,29 euros). Es de hacer notar que para lograr la inmunidad colectiva en Argentina se requería inmunizar a unos 30 millones de personas (para una población de 44.939.000), lo cual es altamente costoso ya que si el precio fuera de 1 dólar, el costo sería de 30 millones de dólares, pero el costo rondaba los 10 dólares y el desembolso sería de 300 millones de dólares. Las dosis se distribuyeron en todas las provincias y la aplicación fue gratuita para ricos y pobres, con o sin cobertura de obra social. Los países aprobaron diferentes formulaciones (Figura 4), ello determinó que viajeros vacunados con ciertas vacunas no fueran admitidos como vacunados en el país de destino.

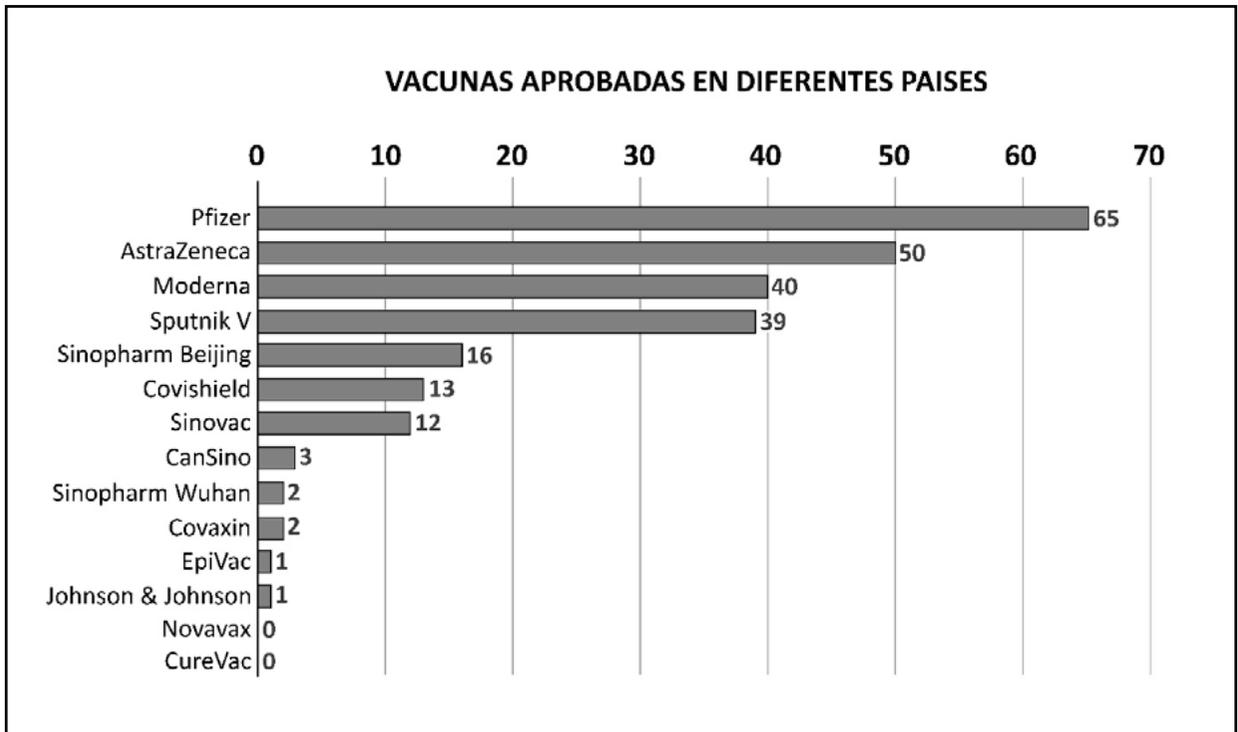


Figura 4. Vacunas aprobadas en diferentes países.

Una de las que primero llegó a nuestro país fue Sputnik-V.

Eficacia de las vacunas

Una eficacia del 90% no significa que de cada 100 personas vacunadas 10 se enfermarán, sino que la posibilidad de enfermarse disminuye en 90% en comparación a los que no se vacunaron. A medida que avanza la vacunación, aumentan los casos entre los vacunados, pero es dramáticamente superior en los no vacunados respecto de los vacunados. Supongamos una población hipotética de 36 personas en la que se ha llegado a vacunar a 33, si de éstos 5 requieren internación por el virus, significa un 15% de los vacunados; si de los 3 no vacunados requieren internación 2, significa un 66% de los no vacunados. Ahora si en esta etapa de alto porcentaje de vacunados, tomamos los que requirieron internación, un 71% de los internados son personas vacunadas. Esto puede llevar a un error de interpretación ya que la vacunación bajó dramáticamente la posibilidad de internación en un 77% o sea de 2 entre 3 no vacunados a solo 5 entre 33 vacunados. Para ver los cálculos completos se puede consultar: <https://theconversation.com/que-significa-realmente-que-una-vacuna-tenga-una->

eficacia-del-90-156710 De ahí que no es saludable que el periodismo maneje datos sin ajustarse a la evidencia científica, los trasmite a la población, y con ello cree confusión y temor.

Obligación de vacunarse: derechos constitucionales vs. pandemia grave.

La vacunación es, por el momento, voluntaria, lo cual ha despertado polémica ya que cada no vacunado aumenta el riesgo de los susceptibles no vacunados de infectarse. Hay que comprender que hay situaciones de emergencia en las que no se pueden respetar los derechos constitucionales, si una casa se incendia no se les puede exigir a los bomberos una orden del juez para ingresar. Una pandemia de alta mortalidad como ésta, exigió que la ANMAT y la OMS autorizaran de emergencia las vacunas cuando todavía no habían completado la fase III y estimo que se requeriría que todos tengan la obligación de vacunarse.

Impacto de la vacunación

Según los datos, el impacto de las vacunas fue contundente. Donde primero se notó fue en la disminución de los casos de gravedad y en la mortalidad de los grupos

más vulnerables. A pocas semanas de recibir la primera inyección, se reduce el riesgo de hospitalizaciones en al menos 75% en los pacientes mayores de 80 años.

Vacunación de personas previamente infectadas

Una investigación realizada en Argentina reveló novedosa información sobre la respuesta a la vacunación con Sputnik V de personas previamente infectadas con el SARS. Los resultados del estudio muestran que las personas previamente expuestas al virus, que mostraron tener anticuerpos antes del inicio de la vacunación, generan una respuesta inmune humoral rápida al recibir una dosis de la vacuna Sputnik V, produciendo niveles de anticuerpos similares e incluso superiores a los producidos por personas no infectadas que recibieron dos dosis de la vacuna”, afirmó Andrea Gamarnik, miembro del equipo que realizó el estudio, jefa del Laboratorio de Virología Molecular de la Fundación Instituto ‘Dr. Luis Federico Leloir’ (FIL) e investigadora superior del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). “Estos resultados sugieren que la infección previa genera memoria inmunológica que produce una mayor protección al recibir los principios activos de las vacunas.⁴⁴

Según el Ministerio de Salud de Argentina menos del 0,2% de los vacunados contra el SARS-CoV-2 contrajeron COVID-19. (<https://www.argentina.gob.ar/noticias/menos-del-02-por-ciento-de-las-personas-vacunadas-contra-el-sars-cov-2-contrajeron-covid-19>)

Inmunidad colectiva (IC)

No cabe duda que el objetivo global es lograr la inmunidad colectiva que impida la circulación comunitaria, en la esperanza de vencer y terminar con la pandemia. Se estima que eso se logra cuando entre 60 y 75% de las personas está inmunizado.

No está determinado aún cuánto tiempo dura la inmunidad a las infecciones naturales. Tampoco se sabe todavía cuánto tiempo dura la inmunidad en las personas después de ser vacunados. Podría ser que, por inmunidad menguante, se pueda obtener la IC y luego perderla nuevamente.

Según la edición española del boletín científico *The Conversation*, durante la pandemia de influenza hace un siglo, la gente abandonó las medidas cuando se cansaron de ellas, y pagó un alto precio. A medida que los días se convierten en semanas, se convierten en meses, las restricciones se vuelven más difíciles de tolerar.

Los propietarios de teatros y salones de baile se quejan de sus pérdidas económicas. El clero lamenta los cierres de iglesias, mientras que las oficinas, las fábricas y, en algunos casos, incluso los salones pueden permanecer abiertos. Los funcionarios discuten si los niños están más seguros en las aulas o en casa. Muchos ciudadanos se niegan a usar barbijo en público, algunos se quejan de que se sienten incómodos y otros argumentan que el gobierno no tiene derecho a coartar sus libertades civiles. Por más familiar que pueda parecer todo esto en 2021, se trata de descripciones reales de Estados Unidos durante la mortal pandemia de influenza de 1918.

Mutaciones

Como todo ser vivo que se replica velozmente en múltiples generaciones, el virus muta. No se han observado cepas nuevas pero sí variantes generando preocupación acerca de que las vacunas continúen siendo efectivas frente a ellas.

Variantes

Hasta ahora no se ha generado una nueva cepa de virus frente a la cual no sean efectivas las vacunas, lo que se han generado son variantes con algunos cambios en el gen que codifica la proteína S con la cual se une al receptor de las células humanas. Esas variantes pueden tener una capacidad mayor de contagio que el virus original, requerir menos inóculo infectante o eliminarse en secreciones del infectado por más tiempo. La infección sostenida por el linaje B.1.1.7 del SARS-CoV-2 se caracteriza por una mayor persistencia y una mayor carga de ARN viral en frotis nasofaríngeos.⁴⁵

El *Laboratório Nacional de Computação Científica* de Brasil informó que virus Sars-Cov-2 obtenidos a partir del 1 de diciembre de 2020 en Brasil fueron estudiados genómicamente y se determinó que eran una nueva variante, más adelante conocida como “variante Manaus”. (Gobierno de Brasil, *Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações*).

El 15 de marzo, en Argentina se estudiaron variantes circulantes del SARS-CoV-2, se realizó la secuenciación parcial del gen que codifica para la proteína Spike en muestras de viajeros que regresaron a la provincia de Córdoba entre el 1 y el 5 de marzo de 2021. Se detectó la combinación de mutaciones característica de la variante 501Y.V3 (Manaos) en una muestra, y la de la variante 501Y.V1 (Reino Unido) en dos muestras. También se detectó la mutación S_E484K, característica de

la variante P.2 (Río de Janeiro), en una muestra de un contacto estrecho confirmado de un caso positivo. La variante de Manaus del SARS-CoV-2 es Gamma P.1. La cepa hallada en el sudeste del Reino Unido presentaba delección 69-70, del 144, N501Y, A570D, D614G, P681H, T6171, S982A, D1118H, y otras regiones.⁴⁶

Hubo múltiples mutaciones en la región que codifica la proteína *spike* que es la que se une al receptor humano ACE 2. Las vacunas generan anticuerpos para varias regiones de la proteína S por lo que no pierden eficacia. La OMS rebautizó las variantes como muestra la tabla III.

Tabla III. Re-nombrado de las variantes de SARS-CoV-2 por la OMS.

VARIANTE	ORIGEN	FECHA	VARIANTE	ORIGEN	FECHA
ALPHA	B.1.1.7	Reino Unido	ETA	B.1.525	VARIOS
BETA	B.1.351	Sudáfrica	THETA	P3	Filipinas
GAMMA	P.1	Brasil	IOTA	B.1.526	EEUU
DELTA	B.1.617.2	India	KAPPA	B.1.617.1	India
EPSILON	B.1.427/ B.1.429	EEUU	ZETA	P2	Brasil

Se denominan *Variant of Concern* (VOC, variantes de preocupación) a las nuevas variantes frente a las cuales se conoce poco de la eficacia de cada vacuna y que podrían transmitirse más fácil y rápidamente. Los primeros casos de la variante Epsilon (B.1.427/B.1.429) se detectaron a principios de marzo en California (Estados Unidos) y, dado que la mayor parte de los estudios se habían centrado en otras VOC como la británica (Alfa), la sudafricana (Beta) o la india (Delta), hasta ahora había pasado algo desapercibida y no existían demasiadas investigaciones sobre ella.⁴⁷

Llegada de la variante Delta.

Hasta el 30/07/21 en Argentina se han identificado 81 casos de SARS-CoV-2 variante Delta confirmadas por laboratorio, de las cuales 62 corresponden a viajeros internacionales, 17 a personas relacionadas con dichos viajeros –contactos estrechos o contactos de sus contactos– con secuenciación de variante Delta; y dos casos en los que hasta el momento no se ha identificado el nexo con algún viajero internacional, confirmados en el Proyecto Argentino Interinstitucional de Genómica de SARS-CoV-2 (PAIS) del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación y enviadas a la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) Carlos Malbrán. La variante llamada Delta o li-

naje SARS-CoV-2 B.1.617 surgió en India en octubre de 2020 e incluye tres subtipos principales (B.1.617.1, B.1.617.2 y B.1.617.3) que contienen diversas mutaciones en el dominio N-terminal (NTD) y el dominio de unión al receptor (RBD) del SARS- Proteína de pico de CoV-2.⁴⁸

Un estudio argentino indica que mientras que los niveles de IgG anti-*spike* disminuyen significativamente con el tiempo, la potencia neutralizante de los linajes de SARS-CoV-2 de la primera ola y las variantes que preocupan (VOC), aumentan dentro de los cuatro meses posteriores a la vacunación, lo que sugiere que se produce la maduración de anticuerpos. Este aumento fue más evidente para las variantes Beta y Gamma, que mostraron la mayor propensión al escape de neutralización. Nuestras observaciones sugieren que la protección aumenta durante los seis meses siguientes a la vacunación como consecuencia de la maduración de anticuerpos, lo que resulta en una potencia mejorada de los anticuerpos contra el escape viral por mutaciones.⁴⁹

Un análisis intermedio del ensayo de fase 3 de Gam-COVID-Vac (Sputnik-V) mostró una eficacia del 91,6% contra COVID-19 y fue bien tolerada en una gran cohorte.⁵⁰ Rossi y col. demostraron que con una dosis de la vacuna Sputnik V se obtiene la seroconver-

sión y la capacidad neutralizante del SARS-CoV-2, que a los 21 días después de recibir la primera dosis de la vacuna, el 94% de los participantes previamente sanos desarrollaron anticuerpos IgG específicos y que en los previamente infectados el resultado fue aún mejor. Los anticuerpos se incrementan luego de 6 meses de la inoculación, como consecuencia de maduración de anticuerpos, lo que resulta en una potencia mejorada de los anticuerpos contra el escape viral por mutación.⁴⁴

Se están efectuando estudios sobre la protección relativa frente a las distintas variantes: AstraZeneca y Pfizer disminuyen a los 6 meses frente a la variante Delta. Nanduri y col. estudiaron residentes de hogares de ancianos entre marzo y agosto de 2021 y encontraron que las vacunas ARNm Pfizer y Moderna tenían una efectividad (VE) entre 53 y 92%; sin embargo, la VE fue menor (49,1 a 56,7%) después de que la variante Delta se convirtió en la cepa circulante predominante en los Estados Unidos.⁵¹

En Francia Planas y col. encontraron que los sueros recolectados de individuos convalecientes hasta 12 meses después del inicio de los síntomas fueron cuatro veces menos potentes contra la variante Delta en comparación con la variante Alfa (B.1.1.7). Los sueros de individuos que habían recibido una dosis de la vacuna Pfizer o AstraZeneca tenían un efecto inhibitorio apenas perceptible sobre la variante Delta.⁴⁷

Se están evaluando planes de vacunación estacional con vacunas dobles o triples (COVID-19 con influenza o COVID-19 con influenza y sarampión).^{52, 53}

Hacen falta nuevos estudios para saber qué tan inmunizada está la población de nuestro país a largo plazo para tomar decisiones, como aplicar una tercera dosis.

Dificultades

La vacunación se fue desarrollando a pesar de numerosas dificultades: requirió gran esfuerzo como yendo con viento en contra, información falsa, mensajes anti-vacunas por redes sociales, politización. Como si fuera poco, en los EE.UU. la Conferencia de Obispos Católicos, así como al menos seis diócesis de todo el país, han publicado declaraciones que expresan “preocupaciones morales” por la vacuna de Johnson & Johnson debido al uso de células cultivadas en laboratorio que descienden de células extraídas del tejido de fetos abortados en la década de 1980 (fuente CNN). <https://cnnespanol.cnn.com/2021/03/03/algunos-obispos-desalientan-vacuna-johnson-johnson-trax/>

Aspectos sociales

Ya se mencionó a la desigualdad social en la incidencia de recién nacidos de bajo peso y la mortalidad perinatal. COVID-19 sí entiende de clases sociales, según escribe Pedro Gullón Tosio en un interesante artículo publicado en *The Conversation*, en el que dice “el mantra de que la COVID-19 no entiende de clases sociales fue repetido durante los primeros meses de la pandemia con la intención de mostrar que todas las personas podemos ser susceptibles de ser contagiadas. Sin embargo, desde entonces se ha acumulado evidencia científica de que esa frase estaba ocultando una realidad: todas las personas podemos ser susceptibles, pero no lo somos de la misma manera. Este hecho, por el cual no todos los grupos sociales se encuentran afectados de la misma forma por una enfermedad, es lo que conocemos como Desigualdades Sociales en Salud” y en la misma nota explica las acciones llevadas a cabo en España al respecto: <https://theconversation.com/la-covid-19-si-entiende-de-clases-sociales-163443>). El proyecto *Launch & scale speedometer* señala que la carrera global por una vacuna contra la COVID-19 ha sido, probablemente, una de las más decisivas y frenéticas de nuestro tiempo, ya que se considera la última esperanza para salir de la descontrolada cantidad de contagios, confinamientos y muerte que ha sacudido el mundo de un extremo a otro. Los países procuran obtener las vacunas que permitan inmunizar a sus poblaciones. La situación, de alguna forma, reproduce el actual sistema global: los países más ricos han comprado ya la mayor cantidad de vacunas que se producirá este año, mientras los más pobres no tendrán dosis para administrar incluso ni a sus poblaciones más vulnerables. Como resultado, se estima que cerca de 90% de los habitantes en casi 70 países de bajos ingresos tendrán pocas posibilidades de vacunarse contra la COVID-19 en 2021. Mientras tanto, otras naciones, como Canadá, ya han comprado suficientes dosis para vacunar cinco veces a su población <https://launchandscalefaster.org/>). Israel tiene sobrantes de vacunas, las ofrece a otros países mientras que la población palestina en los territorios ocupados tiene dificultades en conseguirlas. Mai al-Ka, Ministra de Sanidad de la Autoridad Nacional Palestina, denunció que se impidió el ingreso de las primeras vacunas contra la COVID-19 a la Franja de Gaza, una primera remesa de 2.000 dosis de las 10.000 de la vacuna Sputnik V recibidas de Rusia. Este primer lote estaba destinado a inmunizar a parte del personal sanitario (*The Gaza Post News*). Lo mismo informó la BBC el 26/01/2021 (BBC.com).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) denunció que muchos países ahora están vacunando a personas más jóvenes y sanas con bajo riesgo frente a la COVID-19 restando esas vacunas de las que podrían salvar la vida de los trabajadores de la salud, las personas mayores y otros grupos de riesgo en otros países. A corto plazo esto puede dar una sensación de seguridad, pero a largo plazo puede ser contraproducente tanto económica como epidemiológicamente. La brecha entre la cantidad de vacunas contra la COVID-19 administradas en los países ricos y las administradas a través del mecanismo COVAX, diseñado para una distribución equitativa de esas vacunas en los países de ingresos bajos y medios, aumenta a diario y se vuelve más grotesca cada día, aseguró el director de la OMS en la rueda de prensa bisemanal sobre el estado de la pandemia de COVID-19 en el mundo. El Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus recordó que ya en enero había advertido que el mundo estaba al borde de un catastrófico fracaso moral a menos que se tomaran medidas urgentes para garantizar una distribución equitativa de las vacunas (OMS). El fracaso no es solo moral y no solo afecta a los países pobres, sino que al haber grandes masas de población mundial sin haber sido inmunizadas, el virus sigue circulando y mutando y volverá a ingresar en los países que han conseguido la inmunización colectiva. Lo hará a través de los puertos, aeropuertos y las fronteras terrestres y afectará a los que viajen a otros destinos turísticos o de negocios. Los pobladores de lo que queda de la Selva Amazónica han aprendido qué tienen que hacer cuando se acerca una epidemia: abandonan sus aldeas y se distribuyen en otros espacios, pero aun así no pudieron escapar de COVID-19.

La ONU ha alertado que una vacunación desigual en países ricos y pobres conlleva el riesgo de prolongar la pandemia y aumentar la desigualdad mundial, ya que una enfermedad infecciosa como la COVID-19 seguirá siendo una amenaza global, mientras exista en cualquier parte del mundo. La distribución desigual de las vacunas no solo deja a millones o miles de millones de personas en situación de vulnerabilidad frente a un virus letal, sino que también permite la aparición de variantes de la enfermedad todavía más mortíferas y que éstas se propaguen por todo el mundo.⁵⁴

Segunda ola

La curva de casos/día iba en disminución en nuestro país en 2020 y a partir de la Semana Epidemiológica 49/2020 y 1/2021 se nota un nuevo crecimiento de casos,

lo que se dio en llamar “segunda ola”. Fue anunciada por la Ministra de Salud el 1 de abril de 2021 (Telam <https://www.telam.com.ar/notas/202104/549325-coronavirus-vizzotti-contagios.html>). Esto sucedió también en otros países como relatan González-Castro y col. en España en una carta aparecida en Medicina Intensiva.⁵⁵ Muchos países lo atribuyeron a la llegada de nuevas variantes. Como las vacunas protegen también de las nuevas variantes, es posible que esa onda se deba a que se había relajado el cumplimiento de las medidas restrictivas (Figura 5a).

Impacto de la vacunación

Disminución exponencial

Lo primero que se advierte cuando las medidas restrictivas y la vacunación actúan es la disminución del crecimiento exponencial. McLaren explica que en los comienzos de una epidemia los casos presentan un aumento exponencial en el que un portador del virus contagia a varios susceptibles y en pocos días se puede duplicar el número de casos; al disminuir el número de susceptibles por la vacunación se nota una disminución exponencial, ya que cada caso de COVID-19 que se evita corta las cadenas de transmisión, lo que previene muchos más casos en el futuro. Esta disminución es más acelerada al principio cuando hay muchos casos pero es menor cuando los casos disminuyen (Zoë M. McLaren, profesora asociada Universidad de Maryland, condado de Baltimore; datos no publicados).

Cambio en la edad promedio de los casos graves y mortales

El segundo hecho observado y divulgado por la prensa ha sido una disminución de casos y de la mortalidad en personas de edad avanzada y con co-morbilidades en la medida que ese grupo ha sido vacunado y un aumento relativo de los casos graves en personas más jóvenes.

Disminución absoluta

En las últimas semanas se comienza a observar una disminución de los casos/día en todo el país, una disminución de la ocupación de camas de cuidados intensivos y una disminución de la mortalidad (Tabla 5-a y 5-b). Entre las semanas 20 y 34 de 2021 se notó una disminución de la incidencia y de la mortalidad debidas a COVID-19. (Ministerio de Salud de Argentina, 08/09/21).

Mientras eso se da en Argentina, en los EE.UU. ha habido un rebrote de la enfermedad y de la mortalidad, debido a la cantidad de personas sin vacunarse (Figura 6).

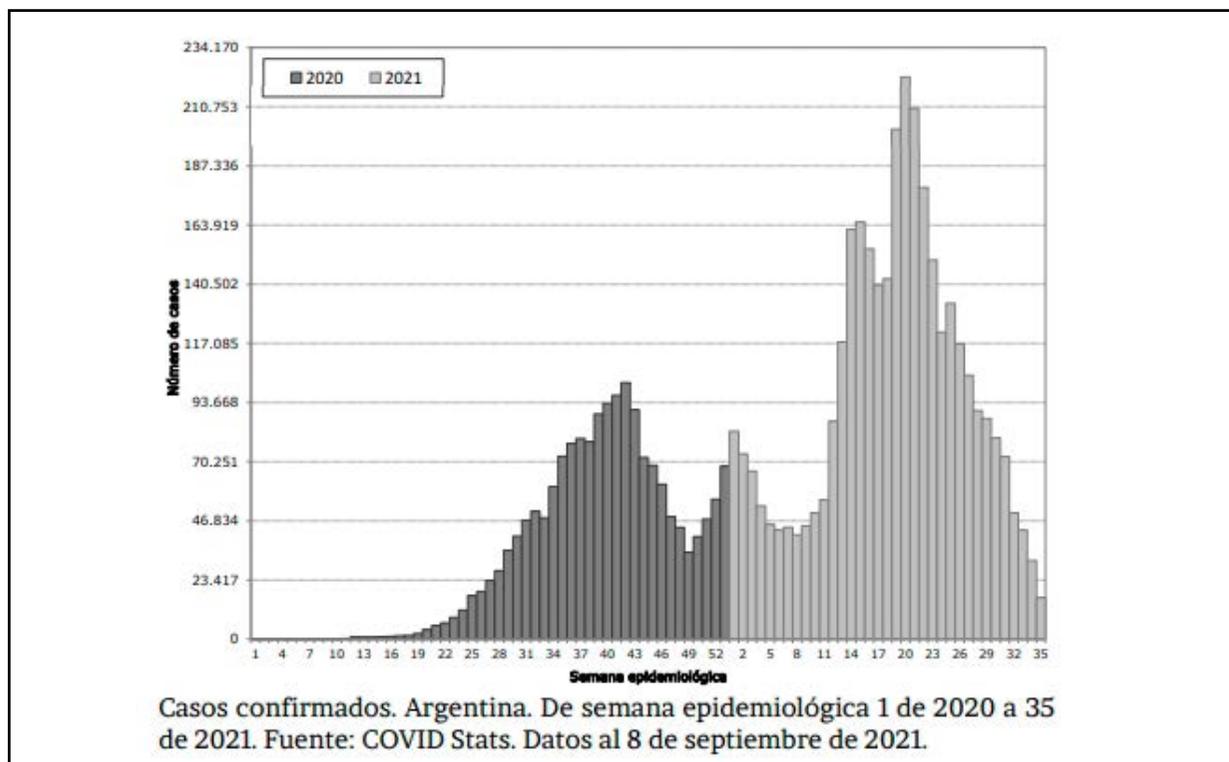


Figura 5a. Casos de COVID-19 en Argentina en 2020 y primeras 35 Semanas Epidemiológicas de 2021 (fuente Ministerio de Salud de Argentina).

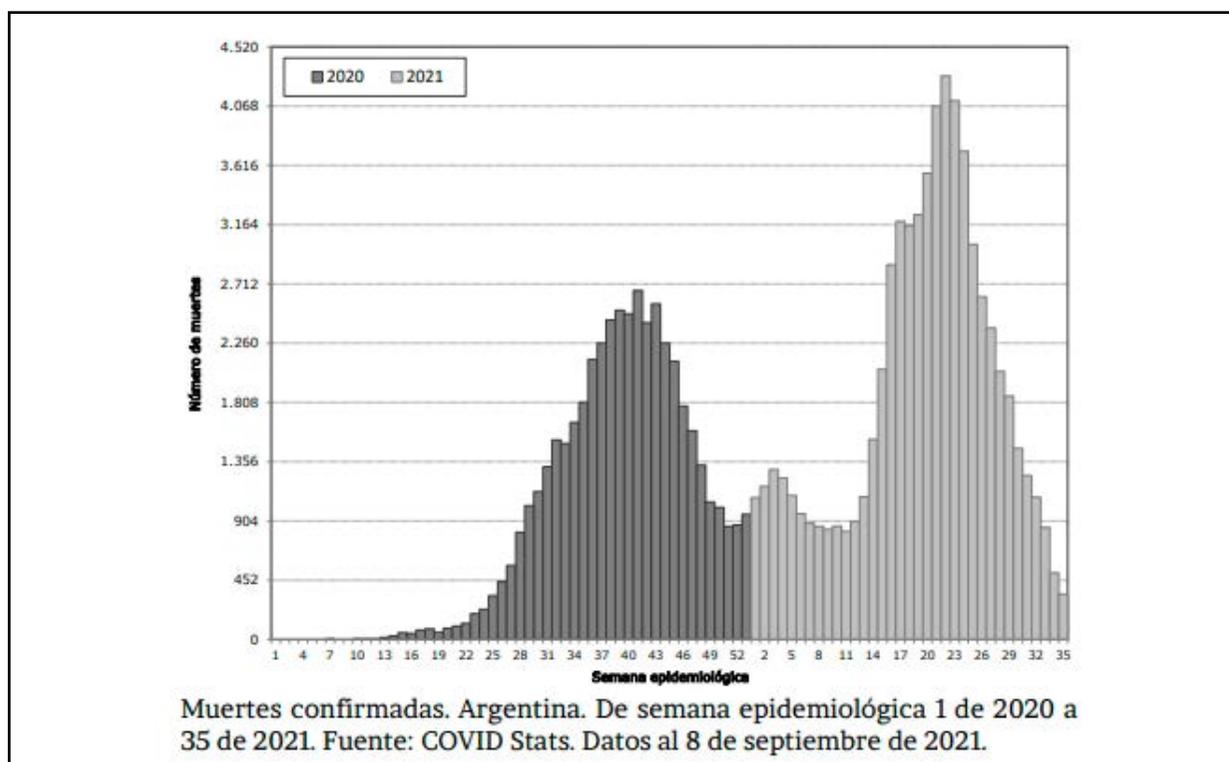


Figura 5b. Muertes con COVID-19 en Argentina en 2020 y primeras 35 Semanas Epidemiológicas de 2021 (fuente Ministerio de Salud de Argentina)

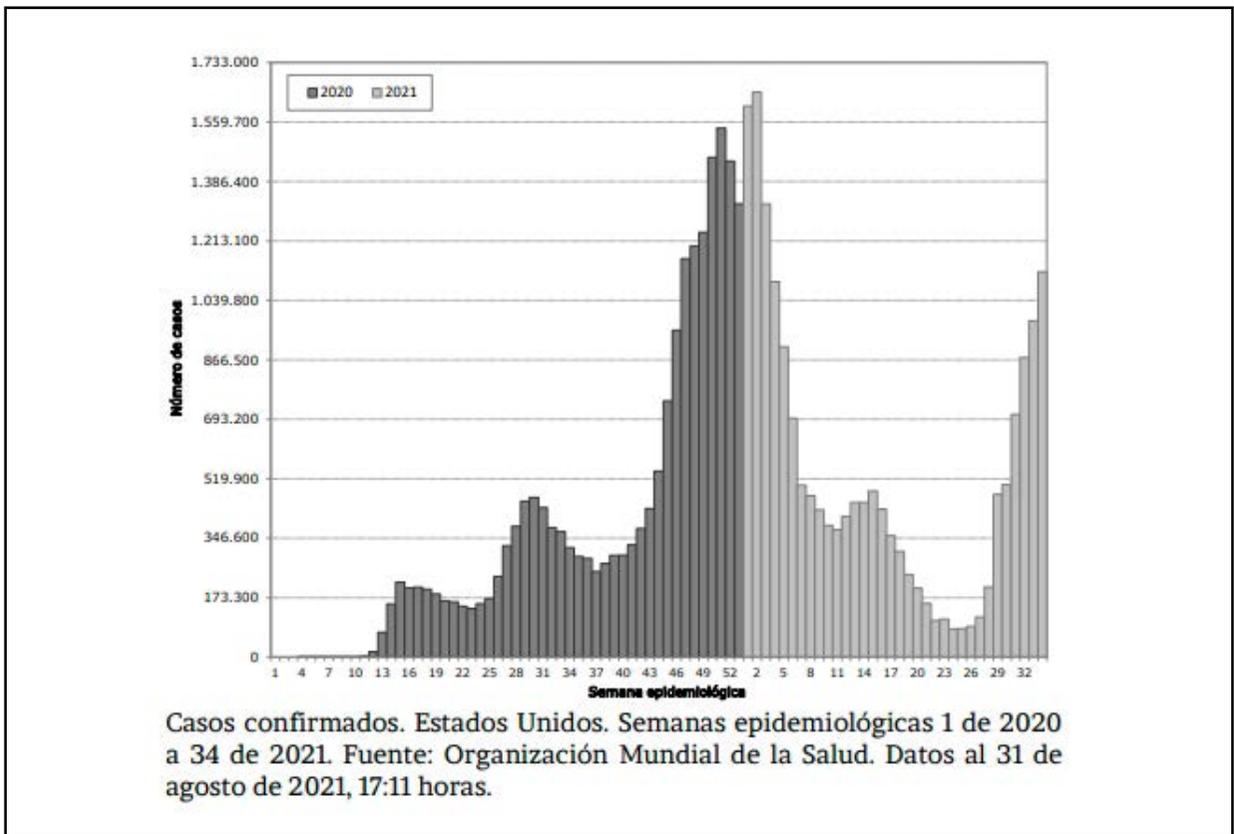


Figura 6. Aumento de casos/semana desde la semana epidemiológica 26/2021 en los EE.UU.

Elementos negativos

Desinformación y sobreinformación

Como nunca antes un hecho médico estuvo en boca de la prensa y, por lo tanto, del público. Hasta 2020 ninguna mamá que llevaba sus hijos al vacunatorio sabía ni preguntaba quién producía la vacuna, ni qué principio activo contenía ni de qué país provenía. Tampoco los adultos cuando se vacunaban contra la influenza o contra el neumococo; era solo del manejo de los infectólogos, los pediatras y los docentes de medicina el indicar cuál de las vacunas anti-neumocócicas aplicar o qué significaba “vacuna conjugada”. La razón es que se le dio a cada decisión un significado político. Debemos dejar que esas precisiones estén en manos de quienes están especializados en ello y en los organismos oficiales como la ANMAT, el Ministerio de Salud y las recomendaciones de la OMS, que por un lado para eso están y por otro son quienes tienen todos los elementos para tomar decisiones. Los que redactamos este trabajo, siendo microbiólogos, infectólogos y docentes universi-

tarios tampoco disponemos de la información del número y distribución de casos, muertes, complicaciones y co-morbilidades, mucho menos un periodista o un ciudadano común. Lo correcto hubiera sido transmitir a la población los datos y las recomendaciones del Ministerio de Salud, cuya página abundó en todos los datos y lineamientos referentes a la pandemia en nuestro territorio.

Miserias a costa de la pandemia. Increíbles sandeces

Hemos escuchado conceptos emitidos incluso por médicos, como que “Es un virus pesado y por eso cae al suelo y no contagia a más de 1,5 m de distancia”; incluso por mandatarios de países como que “*É uma gripesinha*” (es una gripecita). Muchos políticos y periodistas llamaron directamente a no respetar las medidas restrictivas y a no vacunarse, algo que el periodista Claudio Fantini denominó “anarcoboludismo” al hecho de que “entre las principales causas de los brotes y los rebrotes de contagios, está la increíble estadística de fiestas multitudi-

narias, reuniones familiares numerosas, celebraciones de cumpleaños, nacimientos y casamientos con muchos invitados, asados con amigos, encuentros deportivos y otros eventos que generan aglomeraciones”.

Todos nosotros leímos en la prensa “¿Por qué nos tienen de rehenes?” o “Es una cuarentena muy larga” mientras a sus alrededores los muertos se acumulaban. Como si fuera poco, un equipo de informáticos enviaba *trolls*. Todos hemos recibido en nuestros celulares cosas como “las vacunas lo van a envenenar (hubo incluso una presentación judicial contra el Presidente), le van a poner ARN para controlarlo, un chip, lo van a transformar en comunista, la vacuna de Pfizer es mejor. Las chinas y rusas son malas, no se vacune, son veneno, el ARN se inserta en nuestras células y es tóxico, hubo 23.000 muertes por ello en el mundo, las vacunas no han completado la fase y vamos a ser conejillos de Indias, en Rosario se ha suspendido la vacunación por los graves efectos secundarios, hay mucha mortalidad, hay que irse a otro país”. En muchos de esos *trolls* aparecían médicos que empleaban terminología compleja sobre inmunología, diapositivas y videos sobre las células y el virus en movimiento para sustentar afirmaciones falsas como las antedichas. Posteriormente leímos la contradicción “es muy lenta la vacunación” “no llegan las segundas dosis”.

La situación de epidemia estaba llevando muerte a todo el planeta e ingresaba a nuestro país, se podría parangonar con una guerra en la que nuestras ciudades estaban siendo bombardeadas, ello exigía de un unánime apoyo, unión y solidaridad de toda la comunidad, incluyendo a todas las fuerzas políticas y la prensa.

No lo hubo.

(Los autores incluimos estos comentarios porque esas acciones influyeron en el campo sanitario, médico y epidemiológico de la población argentina).

Elementos positivos. Beneficios de la pandemia. Enseñanzas que nos deja.

Disminución de otras enfermedades virales respiratorias

El virus SARS-CoV-2 (COVID-19) desplazó al resto de enfermedades infecciosas del sistema respiratorio como influenza, neumonía, bronquitis, bronquiolitis y otras como causa de muerte. Los casos de influenza estuvieron en mínimos históricos gracias al distanciamiento físico global. En el año 2021, hasta la SE 29, se registró un promedio de 350.057 muestras semanales para todos los virus respiratorios. Sin embargo,

ese número de muestras presenta un patrón diferencial, ya que 349.653 fueron analizadas para SARS-CoV-2 y 404 muestras, en promedio, para influenza y otros virus respiratorios. En el período actual, el número de muestras procesadas para SARS-CoV-2 continúa superando ampliamente las muestras estudiadas para la búsqueda de influenza y otros virus respiratorios. (Ministerio de Salud Argentina, Boletín Integrado de vigilancia 554, semana 24, 2021). El virus respiratorio sincicial es un paramixovirus altamente contagioso, que se transmite por contacto directo o a través de las gotas de saliva. Es un patógeno ubicuo que puede causar epidemias de bronquiolitis y neumonías especialmente graves en bebés y niños pequeños, de forma estacional en los meses de invierno. Sin embargo, esta pasada temporada de invierno, como ha ocurrido con la influenza, prácticamente no ha habido casos. El distanciamiento físico, los confinamientos y el uso del barbijo han sido las medidas más eficaces para reducir la incidencia del SARS-CoV-2 en todo el mundo. Son lo que en el *argot* epidemiológico se denominan “intervenciones no farmacológicas”. El objetivo es interrumpir la cadena de transmisión al colocar barreras físicas entre la persona infectada y los individuos vulnerables. Esto, además de evitar la transmisión del coronavirus, ha tenido un inesperado impacto en la circulación estacional de otros virus respiratorios. Por eso, las epidemias del virus respiratorio sincicial o la influenza han sido muy débiles o prácticamente han desaparecido en esta última temporada, en ambos hemisferios. (<https://theconversation.com/el-virus-respiratorio-que-mas-preocupa-a-los-pediatras-y-no-es-el-coronavirus-132562>) En Argentina en 2019 hubo 102.903 casos notificados de bronquiolitis en menores de 2 años, mientras que en 2020 hubo 23.689 casos. Jones ha descrito ese fenómeno en diciembre de 2020.⁵⁶

Disminución de la delincuencia

Las medidas restrictivas para la circulación que impulsieron la mayoría de los países llevaron a un cambio sin precedentes en numerosos aspectos de la vida diaria. Se recopilaban datos sobre el delito en 27 ciudades de 23 países de América, Europa, Medio Oriente y Asia y se encontró que cuanto más estrictas fueron las medidas de movimiento en el espacio público se podía predecir una mayor disminución en la delincuencia.⁵⁷

Disminución de la mortalidad perinatal

Es conocido que los nacimientos prematuros y el bajo peso son una de las principales causas de mortalidad neonatal, que ocurre durante los primeros 28 días de vida. Diversos estudios demostraron que la pobreza y la desigualdad aumentan las chances de que los niños nazcan antes de tiempo. En un estudio efectuado en nuestro país Cuesta y col. encontraron evidencia de una disminución de los nacimientos de bajo peso durante el aislamiento estricto y una disminución de las disparidades entre los hospitales públicos y privados en el riesgo de nacimiento de recién nacidos de bajo peso; sugieren que las medidas que priorizan el gasto social para proteger al máximo a las mujeres embarazadas vulnerables durante la pandemia contribuyeron a mejores resultados en el parto y disminución de la mortalidad perinatal.⁵⁸ⁱ

Prevención de las enfermedades de ingreso por vía aérea

Las medidas de prevención, como que los enfermos con procesos infecciosos respiratorios deben usar barbijo hasta que no contagien, el lavado de manos, los cuidados en la transmisión por saliva, (vajilla de bares y restaurantes, uso del mate, etc.), las demás medidas descritas en este trabajo que puedan aplicarse a la vida diaria y recibir anualmente las vacunas anti-influenza, antineumocócica y las que recomiende el Ministerio de Salud de la Nación y los consensos de Pediatría, de Medicina Respiratoria y de la SADI.

Declinación

Estamos en la fase de declinación, determinada por: disminución del número de casos, disminución de la mortalidad, disminución de la ocupación de camas en el sistema de salud, especialmente de las unidades de terapia intensiva. Con la liberación de restricciones, especialmente en los espectáculos deportivos con proximidad entre las personas y gritos que liberan gotitas de saliva, se verá seguramente un ligero incremento de los casos.

Post pandemia

La autoridad política deberá generar un protocolo de levantamiento de las restricciones sociales y económicas que podría consistir en lo siguiente:

1. Se continuará la vacunación hasta alcanzar la inmunidad colectiva
2. Continuarán los controles en viajeros que ingresen al país

3. Regreso de las clases presenciales a las escuelas
4. Eventos deportivos sin público
5. Reunión progresiva de personas en parques y lugares abiertos privados
6. Eventos deportivos con público en cantidad limitada
7. Reunión progresiva de personas en locales cerrados
8. Aperturas de negocios no esenciales, gimnasios y exteriores de bares y restaurantes
9. Apertura de interiores de bares y restaurantes con espacio de separación progresivamente menor
10. Apertura de museos, cines, teatros, espectáculos y eventos deportivos con público
11. En todas las etapas se continuará con el uso de barbijo
12. Levantamiento de toda restricción
13. Las etapas progresivas serán evaluadas antes de pasar a la siguiente
14. Se supervisará que el nivel de inmunidad individual y colectiva permanezca elevado en el tiempo y se evaluará la aplicación de refuerzos de vacunación para toda la población o grupos determinados.
15. Vigilancia de casos en países que tengan relación con el nuestro y en personas que viajen al exterior, regresen, o viajeros extranjeros que visiten nuestro país.

El mundo no estaba preparado para una pandemia

La junta global de monitoreo de la preparación reunida en 2020 señaló: “Nunca antes el mundo había recibido con antelación una advertencia tan clara de los peligros que entraña una pandemia devastadora, ni se habían tenido a disposición los conocimientos, los recursos y las técnicas necesarios para hacer frente a una amenaza de ese tipo. Sin embargo, es la primera vez que una pandemia con repercusiones sociales y económicas tan generalizadas y destructivas ocurre en el mundo. La pandemia de COVID-19 ha evidenciado la incapacidad colectiva para poner en práctica de manera escrupulosa las medidas de prevención, preparación y respuesta ante pandemias, y para darles el carácter prioritario que les corresponde; ha puesto de manifiesto la fragilidad de las economías y los sistemas sociales altamente interconectados, y de la confianza; ha sacado provecho de las grietas que existen en las sociedades y entre las naciones, y las ha acentuado; se ha beneficiado de las desigualdades y ha sido un claro recordatorio de que es imposible contar con seguridad sanitaria si no se dispone de

seguridad social. La COVID-19 ha prosperado en un mundo desorganizado. Durante el siglo pasado tuvieron lugar varios descubrimientos e innovaciones que han mejorado y prolongado la vida de las personas de todo el mundo. No obstante, esos mismos avances también han dado lugar a una vulnerabilidad sin precedentes a los brotes de enfermedades infecciosas que se propagan con rapidez, ya que han impulsado el crecimiento demográfico y la movilidad de la población, han alterado el clima, han aumentado la interdependencia y han generado desigualdad; la destrucción de las pluvi-selvas tropicales ha facilitado que virus de animales silvestres se propaguen a los seres humanos; hemos creado un mundo en el que una conmoción que se produzca en cualquier lugar puede convertirse en una catástrofe en todas partes; además, la expansión del nacionalismo y el populismo socavan la paz, la prosperidad y la seguridad comunes. Las enfermedades infecciosas se nutren de la desunión, por lo que la división social puede ser mortal. Los agentes patógenos medran en los entornos en los que prevalecen las perturbaciones y la desorganización. Esto ha quedado demostrado con la COVID-19. En los casos en los que se han utilizado suficientes recursos, se ha recurrido a la cooperación y se ha dispuesto una organización adecuada, la epidemia se ha desacelerado; en los casos en los que han prevalecido el desorden, la desunión y la pobreza, la epidemia se ha propagado.⁵⁹

El enorme impacto financiero de la pandemia de COVID-19, con un costo de varios billones de dólares, y humano, con 4.350.000 de fallecidos hasta ahora, enseña que el mundo no estaba preparado para una emergencia sanitaria de tal calibre, y que no puede permitirse el lujo de no volver a estarlo cuando llegue la próxima pandemia.

Según la OMS, es necesario: 1) Ejercer el liderazgo de manera responsable 2) Fomentar el compromiso entre los ciudadanos 3) Contar con sistemas nacionales y mundiales de seguridad sanitaria mundial que sean sólidos y versátiles 4) Disponer de inversión continua en materia de prevención y preparación, proporcional a la magnitud de la amenaza que entrañan las pandemias 5) Poner en práctica una gobernanza (*) sólida de las medidas de preparación ante emergencias sanitarias en el plano mundial.

(*) *Gobernanza: forma de gobierno basada en la interrelación equilibrada del estado, la sociedad civil y el mercado para lograr un desarrollo económico, social e institucional estable*

Increíblemente, grupos políticos e incluso países ponen obstáculos ideológicos para la lucha contra el virus; los bloqueos económicos a países incluyen evitar que insumos de salud como respiradores, descartables y medicamentos lleguen a esos países o a pobladores víctimas de *apartheid*.

Nueva pandemia

Analizando un conjunto de datos globales de epidemias históricas desde 1600 hasta el presente utilizando métodos estadísticos novedosos Marani y col. llegaron a la conclusión de que la probabilidad de que se produzca una nueva pandemia es del 2% por año, la recurrencia posible de una pandemia tan grave como la de influenza ocurrida en 1918-20 es de 400 años, utilizando estimaciones recientes de la tasa de aumento en la aparición de enfermedades de reservorios zoonóticos asociados con el cambio ambiental, estimaron que la probabilidad anual de ocurrencia de epidemias extremas puede aumentar hasta tres veces en las próximas décadas.⁶⁰

Arte y Covid

Pocos sectores de la sociedad permanecieron indiferentes; el arte convencional y de murales callejeros reflejaron lo que ocurría desde diferentes puntos de vista. Durante estos dos años ha habido una profusión de expresiones artísticas vinculadas con la pandemia, hemos seleccionado dos, una pintura del artista callejero que firma Banksy (Figura 7) y una poesía de Hugo Amargos (amigo científico, investigador chileno).



Figura 7. Pintura del artista callejero que firma Banksy.

Mido más de cien veces menos
 Que un mísero milímetro
 Nadie me descubre
 A simple vista
 Solo tengo apenas
 Quince genes
 En una sola cadena
 De ácido ribonucleico
 Y con ellos me basta
 Para combinarlos a todos
 Y tener hoy día
 Al mundo de rodillas
 Salto del animal
 Al mundo humano
 Y no me ven,
 Pero le temen

A mi fuerza
 Soy el actor de la pandemia
 Y los pongo a todos
 Bien enfrente
 Del temor y de la muerte
 Para que reflexiones
 Esta raza humana
 Y deje de lado
 Su soberbia prepotente
 No hay otro mensaje
 Soy el virus emergente
 Nunca imaginado
 Sars-cov-dos, covid 19
 O simplemente... Corona virus
 Esas son mis firmas

Hugo Amargos, 9 de julio de 2020

Humor y COVID-1

El humor, formando parte del arte, se sumó con situaciones histriónicas e ironía. Seleccionamos un dibujo tendiente a hacer adquirir conciencia y responsabilidad (Figura 8).



Figura 8. Humor y COVID-19, dibujo en el que el autor trata de que el lector tome conciencia y acepte las medidas de aislamiento social.

Conclusión

Al día 9 de septiembre de 2021 se habría alcanzado la Inmunidad Colectiva en la Provincia de Santa Fe con 70% de personas vacunadas con al menos una dosis. Los casos declinan en todo el país, hay menor ocupación de camas de cuidados intensivos, ya hay días en centros médicos que no hacen nuevos diagnósticos. El engendro no ha sido derrotado. Estamos rodeados de países con innumerables casos y nuevas variantes. Hace falta conocer cuánto tiempo protegen las diversas vacunas frente a las diversas variantes aparecidas y por aparecer, y también falta demostrar si, para determinadas personas, haría falta una dosis complementaria.

(Recibido y aceptado: octubre de 2021)

Referencias

- González García G. Conferencia de prensa del Ministerio de Salud. República Argentina. 02/03/2020 <https://www.youtube.com/watch?v=p7IGtJ6MpGU>, 2020.
- Notario R, Borda N, Rucci V, Freije J. *Coronavirus: nueva pandemia*. Rev Méd Rosario 86:1-9, 2020.
- Organización Mundial de la salud (OMS) *Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19, 11 de marzo de 2020* <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>, 11-March-2020 (consultado 23/09/2021).
- Statista. *Número acumulado de casos de coronavirus en el mundo desde el 27 de enero de 2020 hasta el 21 de septiembre de 2021*. <https://es.statista.com/estadisticas/1104227/numero-acumulado-de-casos-de-coronavirus-covid-19-en-el-mundo-enero-marzo/> 2021 (consultado 23/09/2021).
- Notario R. *¿Quién regula al ser humano?* Ed. Ciudad Gótica; Rosario, 2018.
- Comité Permanente de la Asamblea Popular Nacional (APN) de China. http://spanish.xinhuanet.com/2020-02/25/c_138814769.htm Beijing, 2020.
- Jones NR, Qureshi ZU, Temple RJ, et al. *Two metres or one: what is the evidence for physical distancing in covid-19?* BMJ 2020; 370:m3223.
- Hwang SE, Chang JH, Oh B, et al. *Possible aerosol transmission of COVID-19 associated with an outbreak in an apartment in Seoul, South Korea*, 2020. Int J Infect Dis 104:73-6, 2020.
- Ota K, Yanagihara K, Sasaki D, et al. *Detection of SARS-CoV-2 using qRT-PCR in saliva obtained from asymptomatic or mild COVID-19 patients, comparative analysis with matched nasopharyngeal samples*. PLoS One 16:e0252964, 2021.
- Echavarría M, Reyes NS, Rodríguez PM, et al. *Self-collected saliva for SARS-CoV-2 detection: A prospective study in the emergency room*. J Med Virol 93:3268-72, 2021.
- Fischer CB, Nedghie A, Silguero JJ, et al. *Mask adherence and rate of COVID-19 across the United States*. PLoS One 16:e0249891, 2021.
- Goldman E. *Exaggerated risk of transmission of COVID-19 by fomites*. Lancet Infect Dis 20:892-3, 2020.
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. *Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019*. Nature 581:465-9, 2020.
- Sociedad Argentina de Infectología (SADI). *Pruebas diagnósticas para SARS-COV 2: orientaciones para su utilización e interpretación adecuada en la práctica diaria*. <https://www.sadi.org.ar/comisiones-de-trabajo/comision-de-uso-adecuado-de-recursos/item/1471-pruebas-diagnosticas-para-sars-cov-2-orientaciones-para-su-utilizacion-e-interpretacion-adecuada-en-la-practica-diaria> (consultado el 22/09/2021).
- Ambrosio N, Belhart K, Bottero D. et al. *Active surveillance of asymptomatic, presymptomatic, and oligosymptomatic SARS-CoV-2-infected individuals in communities inhabiting closed or semi-closed institutions*. Front Med (Lausanne) 8:640688, 2021.
- JK, Franko NM, McCulloch DJ, et al. *Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 Infection*. JAMA Netw Open 4:e210830, 2021.
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. *Post-acute COVID-19 syndrome*. Nat Med.27:601-615, 2021.
- Van de Veerdonk FL, Brüggemann. RJM, Vos S, et al. *COVID-19-associated Aspergillus tracheobronchitis: the interplay between viral tropism, host defence, and fungal invasion*. Lancet Respir Med. 9:795-802, 2021.
- Selarka. L, Sharma. S, Saini. D, et al. *Mucormycosis and COVID-19: An epidemic within a pandemic in India*. Mycoses. 64:1253-1260, 2021.
- OPS. *Alerta epidemiológica mucormycosis asociada a COVID-19*. <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-mucormycosis-asociada-covid-19-11-junio-2021>(consultado el 20/09/21).
- Sánchez A, Echevury M, Vázquez N, Parma R, Ramos F, Recagno G, Notario R, Bracalenti B. *Mucormycosis rinocerebral luego de una cetoacidosis diabética*. Prensa Méd Arg 74:600-2, 1987.
- Notario R. *Microbiología para el médico*, 2ª edición. Editorial UNR; Rosario, 2012.
- Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH. *COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates*. Clin Immunol 222:108634, 2021.
- Harpinter K, Shekhar N, Sharma S, Sarma P, Prakash A, Medhi B. *Ivermectin as a potential drug for treatment of COVID-19: an in-sync review with clinical and computational attributes*. Pharmacol Rep 73:736-49, 2021.
- Cox RM, Wolf JD, Plemper RK, et al. *Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets*. Nat Microbiol 6:11-8, 2021.
- Centers for disease control and prevention (CDC) *Ending isolation and precautions for people with CO-*

- VID-19: *Interim Guidance*, 2019. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html> (consultado el 23/09/2021).
27. Turner JS, Kim W, Kalaidina E, et al. *SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans*. *Nature* 595:421-5, 2021.
 28. Gomez JMD, Du-Fay-de-Lavallaz JM, Fugar S, et al. *Sex differences in COVID-19 hospitalization and mortality*. *J Womens Health (Larchmt)* 30:646-53, 2021.
 29. Briguglio M, Crespi T, Pino F, et al. *Clinical characteristics of severe COVID-19 patients admitted to an intensive care unit in Lombardy during the Italian Pandemic*. *Front Med (Lausanne)* 8:582896, 2021.
 30. Gao YD, Mei Ding M, Xiang Dong X, et al. *Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review*. *Allergy* 76:428-55, 2021.
 31. Centers for disease control and prevention. *U.S. life expectancy fell by one year in 2020, CDC data shows*. (<https://www.reuters.com/article/us-usa-health-mortality/u-s-life-expectancy-fell-by-one-year-in-2020-cdc-data-shows-idUSKBN2AI2AP>), 2020.
 32. Matthey EC, Duchowny KA, Riley AR, et al. *Projected all-cause deaths attributable to COVID-19-related unemployment in the United States*. *Am J Public Health* 111:696-9, 2021.
 33. Bilal U, Alfaro T, Vives A. *COVID-19 and the worsening of health inequities in Santiago, Chile*. *Int J Epidemiol* 50:1038-40, 2021.
 34. Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL). *El impacto del COVID-19 en los pueblos indígenas de América Latina - Abya Yala: entre la invisibilización y la resistencia colectiva*, 2020. <https://www.cepal.org/es/publicaciones/46543-impacto-covid-19-pueblos-indigenas-america-latina-abya-yala-la-invisibilizacion> (consultado 23/09/2021).
 35. Qu R, Yun Ling Y, Zhi Zhang YH, et al. *Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19*. *J Med Virol* 92:1533-41, 2020.
 36. Hamer M, Gale CR, Kivimäki M, et al. *Overweight, obesity, and risk of hospitalization for COVID-19: A community-based cohort study of adults in the United Kingdom*. *Proc Natl Acad Sci USA* 35:21011-3, 2020.
 37. ONUSIDA. Informe Mundial de 2021 sobre el SIDA https://www.unaids.org/es/resources/presscentre/press-releaseandstatementarchive/2021/july/20210714_global-aids-update (consultado el 23/09/2021).
 38. Estenssoro E, Loudet CI, Ríos FG, et al. *Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study*. *Lancet Respir Med* 9:989-98, 2021.
 39. Pasero D, Pasquale Cossu A, Terragni P. *Multi-drug resistance bacterial infections in critically ill patients admitted with COVID-19*. *Microorganisms* 9:1773, 2021.
 40. Centers for disease control and prevention (CDC). *Ending isolation and precautions for people with COVID-19: Interim Guidance*, update Sept. 14, 2021.
 41. Gold JAW, Gettings JR, Kimball A, et al. *Clusters of SARS-CoV-2 infection among elementary school educators and students in one school district, Georgia, December 2020-January 2021*. *Morb Mortal Wkly Rep* 70:289-92, 2021.
 42. Sterin Prync AE. *Actualización y avances en investigación. Vacunas para SARS-CoV-2, diferentes estrategias de los desarrollos en curso*. *Rev Hosp Ital B Aires* 40: 1-12, 2020.
 43. Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH. *COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates*. *Clin Immunol* 222:108634, 2021.
 44. Rossi AH, Ojeda DS, Varese A, et al. *Sputnik V vaccine elicits seroconversion and neutralizing capacity to SARS-CoV-2 after a single dose*. *Cell Rep Med* 2:100359, 2021.
 45. Calistri P, Amato L, Puglia I, Cito F, et al. *Infection sustained by lineage B.1.1.7 of SARS-CoV-2 is characterised by longer persistence and higher viral RNA loads in nasopharyngeal swabs*. *Int J Infect Dis* 105:753-5, 2021.
 46. Wise J. *New coronavirus variant is identified in the UK*. *BMJ* 371:m4857, 2020.
 47. McCallum M, Bassi J, De Marco A, et al. *SARS-CoV-2 immune evasion by the B.1.427/B.1.429 variant of concern*. *Science* 373:648-54, 2021.
 48. Planas D, David Veyer D, Baidaliuk A, et al. *Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization*. *Nature* 596: 276-80, 2021.
 49. Gonzalez Lopez Ledesma MM, Sanchez L, Ojeda DS, et al. *Temporal increase in neutralization potency of SARS-CoV-2 antibodies and reduced viral variant escape after Sputnik V vaccination*. <https://doi.org/10.1101/2021.08.22.21262186>, 2021.
 50. Logunov DY, Dolzhenkova IV, Shcheblyakov DV, et al. *Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia*. *Lancet* 397:671-81, 2021.
 51. Nanduri S, Pilishvili T, Gordana Derado G, et al. *Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection among nursing home residents*

- before and during widespread circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) variant - National Healthcare Safety Network, March 1-August 1, 2021. *Morb Mortal Wkly Rep* 70:1163-6, 2021.
52. Sandor AM, Sturdivant MS, Ting JPY. *Influenza virus and SARS-CoV-2 vaccines*. *J Immunol* 206:2509-20, 2021.
53. Islam N, Khunti K, Majeed A. *COVID-19, seasonal influenza and measles: potential triple burden and the role of flu and MMR vaccines*. *J R Soc Med* 113:485-6, 2020.
54. ONU, Informe del 20 de septiembre de 2021. *Vacunas contra la COVID-19: ¿Se puede conseguir la equidad en un contexto de desigualdad con millones de personas vulnerables?* <https://news.un.org/es/story/2021/09/1497022> (consultado el 22/09/2021).
55. González-Castro A, Cuenca-Fito E, Fernández A, et al. *Primera y segunda oleada de enfermedad por coronavirus-19: un estudio comparativo en pacientes hospitalizados en una UCI de un hospital universitario de tercer nivel*. *Med Intensiva* 8:S0210-5691, 2021.
56. Jones N. *How COVID-19 is changing the cold and flu season*. *Nature* 588:388-90, 2020.
57. Nivette AE, Zahnow R, Aguilar R, et al. *A global analysis of the impact of COVID-19 stay-at-home restrictions on crime*. *Nat Hum Behav* 5:868-77, 2021.
58. Cuestas E, Gómez-Flores ME, Charras MD, et al. *Socioeconomic inequalities in low birth weight risk before and during the COVID-19 pandemic in Argentina: A cross-sectional study*, *The Lancet Regional Health – Americas*. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100049> (consultado el 25/09/2021).
59. OMS. *Global preparedness monitoring board*; Ginebra, 2020.
60. Marani M, Katul GG, Pan WK, et al. *Intensity and frequency of extreme novel epidemics*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 118(35):e2105482118, 2021.