

¿Cómo terminan las pandemias? El futuro de la COVID-19*

How do pandemics end? The future of COVID-19*

José Esparza¹, Gilberto Vizcaíno²

RESUMEN

La COVID-19 no es la primera pandemia que la humanidad ha sufrido, ni será la última. La historia natural de cada pandemia, incluyendo cómo se inicia, cómo evoluciona con el tiempo y cómo termina, depende del agente infeccioso específico. Mucho podemos aprender del estudio de esas epidemias del pasado. Se espera que la inmunidad de rebaño, tanto la inducida por la infección natural, como la inducida por la vacunación, determinen en parte el futuro de la presente pandemia. Sin embargo, hay que aceptar que el futuro desenlace de la pandemia de la COVID-19 dependerá tanto del comportamiento del virus, como del comportamiento de la sociedad. La viruela es la única enfermedad humana que ha sido erradicada y la COVID-19 no cumple con las condiciones requeridas para este escenario, incluyendo la variabilidad genética del virus SARS-CoV-2 y la alta frecuencia de casos asintomáticos. Sin embargo, es posible que la COVID-19 logre eliminarse en ciertos

países o en ciertas áreas geográficas, pero no a nivel global. Un escenario que considerar es que la pandemia experimente una transición a una endemo-epidemia, probablemente con una gravedad reducida, concentrándose en grupos específicos no inmunes de la población. Entre esos grupos podrían estar niños pertenecientes a las nuevas cohortes, que podrían requerir vacunación rutinaria como hoy hacemos para prevenir otras enfermedades de la infancia. Otra posibilidad a considerar es un posible “fin social” de la pandemia, que aunque el virus continúe circulando, la población acepta la nueva enfermedad y adopta cambios sociales para mitigar sus consecuencias.

Palabras clave: COVID-19, erradicación, evolución futura, Inmunidad de rebaño, pandemia.

SUMMARY

COVID-19 is not the first pandemic that humanity has suffered, nor will it be the last. The natural history of each pandemic, including how it starts, how it evolves over time, and how it ends, depends on the specific infectious agent. We can learn a lot from studying these epidemics of the past. Herd immunity, both

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.4.17>

ORCID: 0000-0002-/2305/6264¹
ORCID 0000-0003-2785-1879²

*Presentado por JE en el XIX Congreso Venezolano de Ciencia Médicas, 17 septiembre del 2021.

¹Profesor Adjunto de Medicina del Instituto de Virología Humana de la Escuela de Medicina de la Universidad de Maryland, Baltimore, Maryland, Estados Unidos de América; Robert Koch Fellow del Instituto Robert Koch, Berlín, Alemania;

Recibido: 27 de agosto 2021
Aceptado: 2 de septiembre 2021

Miembro Correspondiente Extranjero de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela (Puesto #25); Miembro Correspondiente Extranjero de la Academia de Ciencias de América Latina.

E-mail: jose.esparza5@live.com

²Profesor adscrito al Instituto de Investigaciones Científicas, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador; Profesor Emérito del Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette”, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

E-mail: gilvizcaino@gmail.com

that induced by natural infection and that induced by vaccination, is expected to determine in part the future of the present pandemic. However, it must be accepted that the future behavior of the COVID-19 pandemic will depend on both the behavior of the virus and the behavior of society. Smallpox is the only human disease that has been eradicated and COVID-19 does not meet the conditions required for eradication, including the genetic variability of the virus SARS-CoV-2 and the high frequency of asymptomatic cases. However, it is possible that COVID-19 could be eliminated in certain countries or certain geographic areas, but not globally. One scenario to consider is that the pandemic undergoes a transition to an endemo-epidemic, probably with reduced severity, concentrating on specific non-immune population groups. Among those groups could be children belonging to the new cohorts, who may require routine vaccination as we do today to prevent other childhood diseases. Another possibility to consider is a possible "social end" of the pandemic, which, although the virus continues to circulate, the population accepts the new disease and adopts social changes to mitigate its consequences.

Keywords: COVID-19, eradication, future evolution, herd immunity, pandemic

INTRODUCCIÓN

La pandemia actual de la COVID-19, causada por el virus SARS-Cov-2, que se inició a finales de 2019 (1) continúa expandiéndose globalmente, con la OMS reportando cerca de 250 millones de casos y más de 5 millones de muertes hasta ahora. Ante esta situación, las preguntas obligadas que surgen son: ¿cuándo terminará esta pandemia? y ¿cuál será su probable escenario final? Para tratar de responder estas preguntas es útil conocer como fue el comportamiento natural de las anteriores grandes epidemias y pandemias. No obstante, es de destacar que el curso de la pandemia de la COVID-19 es hasta ahora impredecible y que su futuro depende tanto del comportamiento del virus como del comportamiento de la sociedad.

LECCIONES APRENDIDAS DE ALGUNAS PANDEMIAS HISTÓRICAS

Las epidemias han sido un constante flagelo de la humanidad desde que las primeras ciudades se comenzaron a establecer alrededor de 5 000 años antes de Cristo. Los nuevos

patógenos introducidos de la naturaleza, la mayoría provenientes de animales (zoonosis), lograron establecerse permanentemente en las poblaciones humanas cuando estas alcanzaban una densidad poblacional apropiada que variaba dependiendo del patógeno, pero que se ha estimado en un mínimo de 200 000 personas (2). Estos patógenos encontraban poblaciones sin inmunidad previa, pero con el tiempo establecieron un equilibrio entre su patogenicidad y la posibilidad de seguir circulando en la población humana. Cuando las ciudades crecieron en número y en tamaño, y se establecieron comunicaciones entre ellas, los patógenos se diseminaron más ampliamente y llevaron a producir las primeras grandes pandemias (3). Con el aumento de la población mundial y su exposición a nuevos patógenos, el peligro de nuevas pandemias es real (4), y lo estamos viviendo con la COVID-19, causada por un virus recientemente introducido en la población humana a partir de los murciélagos (5). Un análisis rápido de algunas epidemias y pandemias del pasado podrían informar el futuro.

La llamada Plaga de Atenas, que ocurrió en esa ciudad en el año 430 antes de Cristo, fue descrita por Tucídides en su obra "Historia de la Guerra del Peloponeso" (6). La epidemia ocurrió en tres olas y duro tres años, infectando a la mayoría de la población de Atenas, estimada para ese momento en 155 000 personas, matando cerca del 25 % de la población, incluyendo al General Pericles (7). Sin embargo, hasta ahora no hay certeza de cuál fue la causa de la epidemia. Con referencia a esa plaga Tucídides hizo el comentario que "ninguna persona sufre la enfermedad dos veces, o si alguno lo hace, el segundo ataque nunca es mortal", descripción que podría ser la primera referencia al concepto de inmunidad post-infecciosa.

Las pandemias históricas que más han marcado la historia de la humanidad fueron las de peste bubónica. Aunque la mayoría recuerda la llamada Peste Negra, que entre 1343 y 1351 azotó Europa matando a más de la tercera parte de su población, pocos parecen recordar que esta segunda plaga de peste bubónica se prolongó hasta el siglo XIX. La primera pandemia atribuida a la peste bubónica fue la Plaga de Justiniano que, comenzando en el año 543 después de Cristo, duro hasta el siglo VIII. La tercera y última pandemia de peste bubónica se originó en China a mediados

¿CÓMO TERMINAN LAS PANDEMIAS?

del siglo XIX, alcanzando a las Américas, y durando hasta principios del siglo XX (8). La Peste Negra impuso cambios significativos en la sociedad medieval, incluyendo el debilitamiento del sistema feudal, el estímulo a la innovación tecnológica, y la diseminación de la cultura vernácula (9). Ya anteriormente habíamos especulado que la pandemia de COVID-19 también pudiera resultar en cambios importantes en el comportamiento de la sociedad (1).

La viruela es la única enfermedad humana que ha sido erradicada gracias a una vacuna, la cual fue desarrollada por Edward Jenner en 1798. Pero cabe recordar que la erradicación solo se logró en 1980, 182 años después del desarrollo de la vacuna. Gracias al uso de la vacuna, la viruela ya había sido eliminada en Europa y Norte América a principios del siglo XX, concentrándose entonces en Asia y África. Se necesitó la campaña intensificada de erradicación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (desarrollada entre 1967 y 1980) para completar el trabajo (10).

La poliomielitis es la próxima enfermedad identificada para su erradicación. Aunque la polio es una enfermedad muy antigua, las grandes epidemias de parálisis infantil solo comenzaron a presentarse a finales del siglo XIX y principios del XX. Gracias a dos vacunas altamente efectivas: la inyectada inactivada desarrollada por Jonás Salk en 1954, y la oral atenuada de Albert Sabin, desarrollada en 1961, la poliomielitis ha sido eliminada en gran parte del mundo (11). En 1988 la OMS lanzó su programa para la erradicación de la poliomielitis. Y ya para 1994 la polio fue eliminada de las Américas, lo cual también se logró en la India en el 2004. La etapa final de la erradicación de la polio ha sido muy difícil. Pero es reconfortante saber que el número de casos ha disminuido de 400 000 en 1985 a tan solo 56 en el 2020.

Las pandemias de influenza podrían ser un mejor modelo para la COVID-19 ya que ambas son enfermedades de transmisión respiratoria. En los últimos 300 años la influenza ha causado tres pandemias cada siglo, causadas por variantes antigénicas diferentes del virus de la influenza. Normalmente las pandemias han durado 2 años y han progresado a través de dos o tres olas (12-14). La pandemia conocida como la Gripe Española,

que recorrió al mundo en tres olas entre 1918 y 1919, llegó a Venezuela a finales de 1918, causando entre 25 000 y 75 000 muertes (15). En el pasado dichas pandemias de influenza terminaban debido en gran parte a la inmunidad de rebaño post-infección. Hoy en día se controlan con vacunas.

De estas pandemias hemos aprendido varias lecciones. Las mismas ocurren cuando un agente infeccioso altamente transmisible se introduce en una población sin inmunidad previa. Los agentes infecciosos que originan pandemias a menudo vienen para quedarse y a veces se quedan por varios siglos. La inmunidad de rebaño (ya sea post-infecciosa o por vacunación) es crítica para el control de las epidemias y pandemias. Pero hay muchos otros factores biológicos, ecológicos y antropológicos que definen el curso de las pandemias.

ALGUNOS CONCEPTOS BÁSICOS EN LA EVOLUCIÓN DE LAS EPIDEMIAS

Ahora pasamos a discutir algunos conceptos básicos sobre la evolución de las pandemias, incluyendo el de la inmunidad de rebaño o inmunidad colectiva.

Hace casi doscientos años, en 1840, cuando no se había formalizado la teoría microbiana de las enfermedades, William Farr (1807-1883), un epidemiólogo inglés, propuso que, aunque uno no conociese las causas de las epidemias, si podía intentar definir su comportamiento (16). La Ley de Farr estipula que “los eventos epidémicos aumentan y disminuyen siguiendo un patrón simétrico”. Esa trayectoria está condicionada por la intensidad de la transmisibilidad del agente patógeno en humanos o número reproductivo básico.

La Figura 1 muestra una campana de Gauss que describe la evolución teórica de una epidemia, basada en el número reproductivo básico, el cual se define como el promedio de infecciones secundarias que son transmitidas de una persona infectada a las que la rodean. El R_0 (R sub-cero) se refiere al número reproductivo al comienzo de la epidemia, cuando prácticamente toda la población es susceptible. El R_t (R sub t) es el número reproductivo a un tiempo particular de

la pandemia, el cual está influenciado por varios factores, tales como la presencia en la población de individuos inmunes (inmunidad comunitaria o de rebaño) y otras variables tales como un cambio en la capacidad intrínseca del agente infeccioso para ser transmitido. Como muestra la Figura 1, la epidemia aumenta cuando el R_0 es mayor de 1, se estabiliza cuando el R_t es igual a 1, y comienza a declinar cuando el R_t es menor de 1. Aunque Farr no podía saberlo, la caída en la curva epidémica podría ser debida en gran parte al desarrollo de inmunidad de rebaño en la población (17,18).

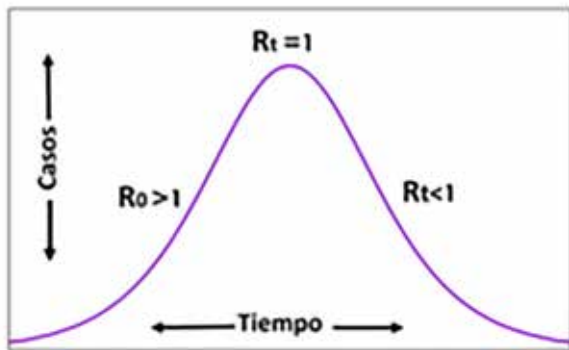


Figura 1. Evolución de una epidemia siguiendo la Ley de Farr y el número reproductivo.

La Figura 2 muestra las tres olas de la pandemia de la Gripe Española, donde cada una de ellas parece seguir la Ley de Farr (12). La presente pandemia de la COVID-19 está evolucionando a través de varias olas causadas por epidemias independientes y asincrónicas en varias partes del mundo. Muchas de esas olas son debidas a la emergencia de variantes, cuya circulación aumenta y disminuye con el tiempo, lo cual probablemente también pasará con las variantes Delta y Omicrón que actualmente nos preocupan. Cada curva podría ser explicada en base a la Ley de Farr, pero complicada porque las olas, sobre todo a nivel global, describen la sumatoria de una multitud de epidemias con dinámicas diferentes.

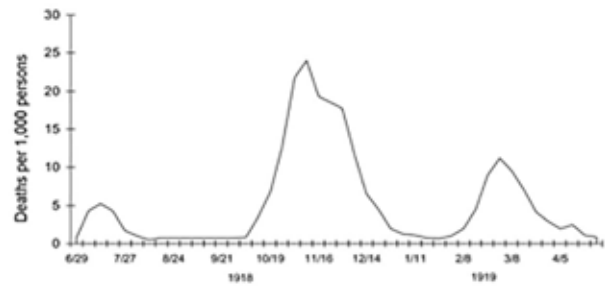


Figura 2. Las tres olas pandémicas de la Gripe Española en Estados Unidos e Inglaterra. Tomado de Taubenberger y Morens, 2006 (12).

El nivel de inmunidad de rebaño que se necesita para controlar la diseminación del agente infeccioso puede calcularse matemáticamente y está básicamente dictado por el R_0 de la infección (Figura 3) (17). A mayor R_0 , mayor será el nivel de inmunidad poblacional requerido para controlar la epidemia, el cual puede alcanzarse con la sumatoria de la inmunidad pos-infecciosa más la inmunidad inducida por vacunas. En el caso del sarampión, por ejemplo, con un R_0 estimado entre 12 y 18, la inmunidad de rebaño se consigue cuando más del 95 % de la población es inmune. Con un R_0 estimado entre 2 y 4 para la COVID-19, se necesitaría inmunizar a cerca del 70 % de la población. Esa proporción sería mayor, cerca del 80 % o más, en el caso de la variante Delta que tiene un R_0 estimado entre 5 y 9.

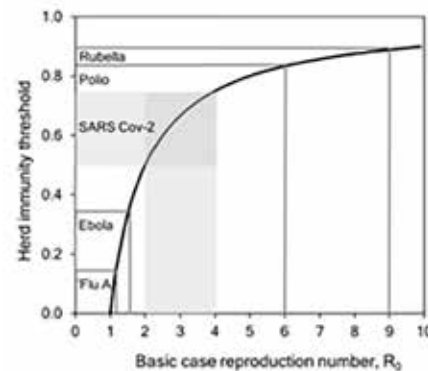


Figura 3. Relación entre el umbral de inmunidad de rebaño, $(R_0 - 1)/R_0 = 1 - 1/R_0$, y el número reproductivo básico, R_0 . Modificado de Fine, Earnes y Heymann, 2011 (17).

VISUALIZANDO EL ESCENARIO FINAL

Desde el comienzo de la pandemia se han propuesto numerosos escenarios epidemiológicos y modelos matemáticos para tratar de predecir la futura evolución de la pandemia, sobre todo a nivel local. Dichos modelos se han tenido que modificar frecuentemente, a medida que se obtiene mejor información sobre las variables.

Basados en la experiencia con las pandemias históricas de influenza se han visualizado tres posibles escenarios para la evolución de la COVID-19 (19). Una posibilidad es que la pandemia proceda a través de picos y valles, aunque los mismos tenderían a solaparse, haciendo difícil definir cuando pasamos de una ola a la siguiente. Un segundo escenario es el de un recrudescimiento de la pandemia durante los meses de invierno, que favorecen la transmisión de los virus respiratorios. Y un tercer escenario sería el decaimiento gradual, que probablemente llevara a la posibilidad de que la COVID-19 pueda establecerse en la población como una endemia.

El esfuerzo para controlar las enfermedades epidémicas o pandémicas se enfoca en tres posibles estrategias: erradicación, eliminación o control (20). Erradicación se refiere a la reducción permanente a cero de la incidencia global de una determinada infección, como resultado de esfuerzos deliberados. Una vez que una enfermedad es erradicada no se necesita continuar implementando medidas para su contención, como es el caso de la viruela, la única enfermedad humana que ha sido erradicada. Eliminación se refiere a la reducción a cero de la incidencia de una determinada infección o enfermedad en un área geográfica definida, sirviendo el polio como un ejemplo de una enfermedad que ya no existe en muchas partes del mundo, pero que continua activa en otras. Y control se refiere a la reducción de la incidencia, prevalencia, morbilidad o mortalidad a un nivel aceptable para la comunidad, como resultado de esfuerzos deliberados. Una enfermedad en esta categoría necesitaría de la implementación continua de medidas preventivas y terapéuticas. Posibles ejemplos de esto serían la malaria o incluso el VIH/SIDA, aunque en algunos grupos de población no se puede considerar que están bajo control.

¿La pregunta importante es cual podría ser la estrategia con la COVID-19? Con el tiempo hemos aprendido cuales son las características de una enfermedad epidémica para ser susceptible de erradicación. Esas condiciones son: (a) Que la enfermedad solo afecte a humanos (sin reservorios u hospederos animales), (b) Que el virus sea genéticamente estable (sin mutaciones que favorezcan el escape a las vacunas), (c) Que la enfermedad no tenga una alta frecuencia de asintomáticos transmisores (lo que haría muy difícil el seguimiento de contactos), (d) Que dispongamos de buenos métodos diagnósticos, (e) Que dispongamos de un método eficiente de prevención, sobre todo vacunas, y (f) Que exista un compromiso político para la implementación de una estrategia global. Desafortunadamente, la COVID-19 no cumple con al menos tres de esas condiciones (a, b, c). Más aun, la presente generación de vacunas ha mostrado eficacia protectora contra la enfermedad grave u hospitalización, pero no parece ser lo suficientemente buena para prevenir la infección y cortar la cadena de transmisión del virus (21,22).

El caso de la pandemia de COVID-19 en Manaus, en Brasil, es un ejemplo de los problemas que tendremos que confrontar. En esa ciudad ocurrió un primer brote en mayo del 2020, cuando un estimado del 76 % de la población se infectó y uno podría pensar que la población ya había alcanzado la inmunidad de rebaño. Sin embargo, un segundo brote, más grave, se inició a principios de 2021 y este segundo brote fue causado por la variante Gamma o P1, lo cual nos dio una señal de alarma: la inmunidad a la cepa original no protegió contra la variante gamma (23). Esta es una situación que nos debe mantener atentos en frente a la emergencia de nuevas variantes de escape o con mayor capacidad de transmisión, como podría ser el caso de la variante Delta (24), lo que dificultará el establecimiento de inmunidad de rebaño.

Otro comentario relevante en cuanto al posible futuro de la pandemia de la COVID-19 es en relación con el origen de los coronavirus humanos. Es ampliamente conocido que los coronavirus humanos altamente patógenos que emergieron este siglo (el SARS-1, el MERS y el SARS-CoV-2) provienen de virus de murciélagos (5,25). Esas epidemias son muy diferentes epidemiológicamente. El Ro del SARS-1 ha sido

estimado en menos de 1 a 3, la transmisión fue prácticamente limitada a personas sintomáticas, y no se describieron variantes genéticas, lo cual permitió su contención temprana y su eventual erradicación. El virus del MERS tiene poca capacidad de transmisión interhumana, con un R_0 cercano a 1 y con la característica que el virus se reintroduce repetidamente de los reservorios zoonóticos, por lo cual puede considerarse una enfermedad controlable pero no erradicable.

Sin embargo, el origen de los más antiguos cuatro coronavirus humanos benignos que son una causa común de enfermedades respiratorias en los niños es menos conocido. En este sentido es muy interesante que el coronavirus benigno OC43 parece haberse originado a finales del siglo XIX de un salto a humanos de bovinos afectados en una severa epizootia identificada como pleuro-neumonía bovina contagiosa, que probablemente fue causada por un coronavirus bovino, que se especula pudo haber sido la verdadera causa de la supuesta pandemia de influenza de 1889-1891, que luego evolucionó hasta establecerse como una endemia de poca gravedad que persiste hasta nuestros días (26,27).

Es así como el caso de la epidemia en Manaus nos da una indicación de que la erradicación de la COVID-19 es poco probable, ya que, entre otras cosas, tendremos que confrontar la emergencia de variantes virales que escapan a la inmunidad preexistente. El caso del coronavirus humano OC43 sugiere la posibilidad de que, con el tiempo, la COVID-19 evolucione para convertirse en una enfermedad endémica o endemo-epidémica, quizás con una letalidad reducida, concentrándose en grupos específicos no inmunes de la población. Entre esos grupos podrían estar niños pertenecientes a las nuevas cohortes, que podrían requerir vacunación rutinaria como hoy lo hacemos para prevenir otras enfermedades de la infancia (28). La vacunación continuará siendo nuestra mejor arma para enfrentar a la COVID-19 (22).

CONCLUSIONES

La pandemia llegará a su fin cuando se logre interrumpir la cadena de transmisión del virus, con el establecimiento de inmunidad de rebaño

debido a la recuperación de la enfermedad o por vacunación, en conjunto con medidas no farmacológicas (como el uso de mascarillas y distanciamiento social). Sin embargo, ya hemos dicho que lograr la erradicación de la COVID-19 es altamente improbable.

Más factible es la eliminación gradual en diferentes países y continentes. Y, como hemos mencionado antes, quizás la pandemia haga una transición hacia una enfermedad endemo-epidémica controlable, de menor gravedad.

También tenemos que considerar la posibilidad del llamado “fin social” de la pandemia. Eso pasa cuando la sociedad desarrolla fatiga a las medidas preventivas y acepta “cohabitar” con la nueva enfermedad (29), implementando cambios en el comportamiento de la sociedad, como sucedió después de la Peste Negra del medioevo, o como con la pandemia del VIH/SIDA, que muchas personas piensan que ya se acabó, cuando en realidad todavía causa la muerte de casi un millón de personas todos los años.

REFERENCIAS

1. Esparza J. COVID-19: una epidemia en pleno desarrollo. *Gac Méd Caracas*. 2020;128:5-11.
2. Dobson AP, Carper ER. Infectious diseases and human population history. *Bioscience*. 1996;46:115-126.
3. McNeil WH. *Plagues and people*. New York: Anchor Press/Doubleday; 1976.
4. Esparza J. Epidemias y pandemias virales emergentes: ¿Cuál será la próxima? *Invest Clín*. 2016;57(3):232-236.
5. Pujol FH, Esparza J. COVID-19: virus, variantes y vacunas. *Bol Acad Cien Fis Mat Natur*. 2021;71:1-10.
6. Tucídides. *History of the Peloponesian War*. London: Penguin Classics; 1954.
7. Littman RJ. The plague of Athens: epidemiology and paleontology. *Mt Sinai J Med*. 2009;76(5):456-467.
8. Glatter KA, Finkelman P. History of the plague: An ancient pandemic for the age of COVID-19. *Am J Med*. 2021;134(2):176-181.
9. Herlihy D. *The Black Death and the transformation of the west*. Cambridge: Harvard University Press; 1977.
10. Weiss RA, Esparza J. The prevention and eradication of smallpox: A commentary on Sloan (1755) “An account on Inoculation”. *Philos Trans R Soc London*

¿CÓMO TERMINAN LAS PANDEMIAS?

- B. 2015;370(1666):20140378.
11. Esparza J. A tale of two vaccines: Lessons from polio that could inform the development of an HIV vaccine. *AIDS*. 2013;27:1-5.
 12. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: The mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:78-80.
 13. Esparza J. Breve historia de las pandemias de influenza, su impacto en Venezuela, y su relevancia para entender la presente pandemia de la COVID-19. *Gac Méd Caracas*. 2020;128(2):1-13.
 14. Esparza J. Lessons from History: What Can We Learn from 300 Years of Pandemic Flu That Could Inform the Response to COVID-19? *Am J Public Health*. 2020;110:1160-1161.
 15. Soyano A, Esparza J. La epidemia de Gripe Española en Venezuela (1918-1919). *Gac Méd Caracas*. 2020;128:1-14.
 16. Farr W. Letter to the Annual Report of the Registrar-General of births, deaths, and marriages in England, 1840.
 17. Fine P, Eames K, Heymann DL. "Herd immunity": a rough guide. *Clin Infect Dis*. 2011;52(7):911-916.
 18. Pacheco-Barrios K, Cardenas-Rojas A, Giannoni-Luza S, Fregni F. COVID-19 pandemic and Farr's law: A global comparison and prediction of outbreak acceleration and deceleration rates. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239175.
 19. Moore KA, Lipsitch M, Osterholm MT. COVID-19: The CIDRAP Report. Part 1: The future of the COVID-19 pandemic: Lessons learned from pandemic influenza. University of Minnesota, Abril 30, 2020. https://www.cidrap.umn.edu/sites/default/files/public/downloads/cidrap-covid19-viewpoint-part1_0.pdf.
 20. Dowdle WR. The principles of disease elimination. *Bull WHO*. 1998;76(Suppl 2):22-25.
 21. Esparza J. Vacunas contra la COVID-19: Progresos y expectativas. *Rev Soc Venez Microbiol*. 2020;40:109-121.
 22. Esparza J. El futuro de la pandemia de la COVID-19 y la esperanza de una vacuna. *Invest Clin*. 2020;61(4):295-299.
 23. Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Prete CA, Crispim MAE, Fraiji NA, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet*. 2021;397(10273):452-455.
 24. Krause PR, Fleming TR, Longini IM, Peto R, Briand S, Heymann DL, et al. SARS-CoV-2 variants and vaccines. *New Engl J Med*. 2021;384:1866-1868.
 25. Dzieciatkowski T, Szarpak L, Filipiac KJ, Jaguszewski M, Ladny JR, Smereka J. COVID-19 challenge for modern medicine. *Cardiol J*. 2020;27(2):175-183.
 26. Vijge L, Keyaerys E, MoësE, Thoelen I, Wollants E, Lemey P, et al. Complete genomic sequence of human coronavirus OC43: Molecular clocl analysis suggests a relatively recent zoonotic coronavirus transmission event. *J Virol*. 2005;79(3):1595-1604.
 27. Brüssow H, Brüssow L. Clinical evidence that the pandemic from 1889 to 1891 commonly called the Russian flu might have been an earlier coronavirus pandemic. *Microbial Biotechnol*. 2021;0(0):1-11. <http://doi.org/10.1111/1751-7915.13889>.
 28. Levine JS, Bjornstad ON, Antia R. Immunological characteristics govern the transition of COVID-19 to endemicity. *Science*. 2021;371(6530):741-745.
 29. Kofman A, Kantor R, Afashi EY. Potential COVID-19 endgame scenarios. Eradication, elimination, cohabitation, or conflagration. *J Am Med Ass*. 2021;326(4):303-304.