



SARS-CoV-2, un virus en constante mutación.

Tesis para optar al Grado de Licenciado/a en Obstetricia y Puericultura

Profesora Guía: Ximena Collao Ferrada.

Estudiantes: Paula Álvarez Leyton, Vania Contreras Farías, Rocío Parrao Muñoz, Macarena Pérez Oñate, Karla Toro Mundaca.

Viña del Mar, Año 2021

Índice:

Resumen/Abstract	.4
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	.6
1.1. Introducción	.6
1.2. Objetivo General	.7
1.3. Objetivos Específicos	.7
CAPÍTULO II: MÉTODOS	.8
2.1. Materiales y Metodología	.8
2.2. Marco Teórico	.9
2.3. Estructura y clasificación	.9
2.4. Características genómicas y proteómicas del SARS-COV-2	.11
2.5. Variabilidad de virus ARN	.15
2.6. Grupos o Clados filogenéticos	.15
2.7. Estudios de secuenciación de SARS-COV-2	.21
2.8. Variante de interés (VOI por su acrónimo en inglés)	.24
2.9. Variante de preocupación (VOC por su acrónimo en inglés)	.25
2.10. Variante de gran consecuencia	.26
2.11. Variante de SARS-CoV-2 por continente	.27
2.12. Continente Africano	.28
2.12.1. Sudáfrica	.29
2.12.2. Uganda	.31
2.12.3. Kenia	.34
2.13. Continente Asiático	.36
2.13.1. China	.36
2.13.2. Japón	.39
2.13.3. Kazajistán	.41
2.13.4. Qatar	.42
2.13.5. India	.43
2.13.6. Bangladesh	.44
2.13.7. Palestina	.45
2.13.8. Pakistan	.46

2.13.9. Malasia	.47
2.13.10. Vietnam	.47
2.13.11. Filipinas	.48
2.13.12. Tailandia	.50
2.14. Continente Americano	.51
2.14.1. Norteamérica	.51
2.14.1.1. Canadá	.52
2.14.1.2. Estados Unidos	.53
2.14.1.3. México	.58
2.14.2. Latinoamérica y el Caribe	.59
2.14.2.1 Brasil	.61
2.14.2.2. Perú	.61
2.14.2.3. Venezuela	.62
2.14.2.4. Colombia	.63
2.14.2.5. Costa Rica	.65
2.14.2.6. Argentina	.66
2.14.2.7. Chile	.69
2.15. Continente Europeo	.73
2.15.1. Reino Unido	.73
2.15.2. Alemania	.75
2.15.3. Italia	.77
2.15.4. Grecia	.78
2.15.5. Área Económica Europea (EEA) y Unión Europea (EU)	.79
2.16. Continente de Oceanía	.81
2.16.1. Australia	.81
2.16.2. Nueva Zelanda	.82
CAPÍTULO III: RESULTADOS	.85
3.1. Resultados	.85
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	.87
4.1. Discusión	.87
4.2. Conclusión	.92
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	.94

Resumen

En marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró la pandemia por SARS-COV -2, virus RNA que pertenece a la familia de los coronavirus, de origen zoonótico y que hasta el 26 de octubre del 2021 se ha propagado a través del mundo. Dado que la mayoría de estos virus presentan gran variabilidad genética a lo largo de su evolución, desde la caracterización genómica inicial del SARS COV-2 se describieron variantes, las que mediante secuenciación se han podido caracterizar molecularmente. El objetivo de este trabajo fue analizar la información relacionada con las variantes genéticas del virus SARS-CoV-2, mediante una revisión bibliográfica de tipo descriptiva, y conocer el impacto que estas tienen en el desarrollo de la enfermedad COVID-19 en la población mundial, lo cual permitió conocer su nomenclatura y distribución geográfica, conociendo la propagación del virus en el mundo. En este estudio, se logró describir las variantes que desde su aparición tuvieron importancia a nivel mundial, dado que afectaron a la mayoría de población de determinadas áreas. Hasta la fecha de término del estudio, en octubre del año 2021 se concluye que existe falta de información a nivel mundial, lo que tiene relación con los recursos que posee cada país, también se describen variantes únicas que aparecen en algunos países, y que debido a la demora de los cierres de los aeropuertos, puertos marítimos y fronteras terrestres se facilitó la circulación del virus, dando como resultado la alta diseminación y aparición de nuevas variantes.

Palabras claves: COVID-19, mutaciones, variantes genéticas, diversidad genética, SARS-CoV-2, clados, proteína de espiga, VOI, VOC.

Abstract

In March 2020, the World Health Organization declared the SARS-COV-2 pandemic, an RNA virus belonging to the coronavirus family, of zoonotic origin, which until October 26, 2021 has spread throughout the world. Since most of these viruses present great genetic variability throughout their evolution, variants have been described since the initial genomic characterization of SARS COV-2, which have been molecularly characterized by sequencing. The objective of this work was to analyze the information related to the genetic variants of the SARS-CoV-2 virus, through a descriptive bibliographic review, and to know the impact they have on the development of the COVID-19 disease in the world population, which

allowed to know its nomenclature and geographical distribution, knowing the spread of the virus in the world. In this study, it was possible to describe the variants that, since their appearance, have had worldwide importance, given that they affected the majority of the population in certain areas. Up to the date of completion of the study, in October 2021, it is concluded that there is a lack of information worldwide, which is related to the resources that each country has, also unique variants that appear in some countries are described, and that due to the delay in the closure of airports, seaports and land borders, the circulation of the virus was facilitated, resulting in the high dissemination and appearance of new variants.

Key words: COVID-19, mutations, genetic variants, genetic diversity, SARS-CoV-2, clades, spike protein, VOI, VOC.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1. Introducción:

El 31 de diciembre de 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) informó sobre casos de neumonía de etiología desconocida detectados en la ciudad de Wuhan, China, ubicada en la provincia de Hubei^[2]. El virus fue identificado como SARS-CoV-2, que provoca la enfermedad denominada COVID-19^[3]. El 30 de enero de 2020, el Director General de la OMS, declaró que el brote de COVID-19 constituyó una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII). Finalmente, el 11 de marzo de 2020 la OMS lo declaró como una pandemia^[1]. Hasta el 26 de octubre del 2021 el virus se ha propagado a través del globo dejando 245.121.473 casos, 4.975.150 muertos y 222.180.769 recuperados^[4]

El SARS-CoV-2 es un virus ARN, que pertenece a la familia de los coronavirus (CoV). Estos son denominados virus zoonóticos, ya que pueden causar enfermedades infecciosas capaces de transmitirse desde distintas especies animales hacia los humanos^{[1],[5]}. En humanos causan enfermedades del tracto respiratorio inferior y superior, desde resfriados simples hasta enfermedades más severas como el Síndrome respiratorio agudo severo (SRAS-CoV) y síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), que fueron las más conocidas hasta finales del 2019^[1].

Las manifestaciones clínicas del COVID-19 dependen en gran medida de la edad, sexo y patologías crónicas concomitantes de las personas, pero las más comunes incluyen: fiebre, tos seca, mialgia, fatiga, síntomas respiratorios como disnea, congestión nasal, anosmia (perdida del olfato) y ageusia (perdida del gusto). Otras sintomatologías atípicas son esputo, cefaleas, hemoptisis (tos con sangre), diarrea, mareo, dolor abdominal, náuseas, vómito, confusión y dolor de garganta^[6].

Como la mayoría de los virus RNA, es esperable que el SARS-CoV-2 presente eventos de mutación a lo largo de su evolución, por ello, desde que se hizo la caracterización genómica inicial durante enero del 2020, este virus se dividió en varios grupos genéticos (clados y clusters) y se han secuenciado más de 280.000 genomas a nivel mundial^{[7],[32]}.

A partir de lo expuesto anteriormente se plantea la pregunta ¿Cuáles son las variantes genéticas de SARS-COV-2, sus características y distribución a nivel mundial?, con el fin de analizar la información relacionada a variantes de SARS-CoV-2, estableciendo su distribución geográfica, cómo se ha propagado el virus y la relevancia de esta temática, en las poblaciones establecidas como portadores dominantes de estas nuevas variantes en el mundo se definieron los objetivos descritos a continuación:

1.2. Objetivo general

Analizar la información relacionada con las variantes genéticas del virus SARS-CoV-2, mediante una revisión bibliográfica y conocer el impacto que estas tienen en el desarrollo de la enfermedad COVID-19 en la población mundial.

1.3. Objetivos específicos

1. Definir los conceptos principales para el entendimiento del estudio de la variabilidad del SARS-CoV-2.
2. Identificar las variaciones genéticas del virus SARS-CoV-2 y su lugar de origen.

CAPÍTULO II: MÉTODOS

2.1. Materiales y Metodología

En este trabajo se analizarán diversas descripciones de fuentes bibliográficas, realizando una revisión sistemática descriptiva de manera meticulosa, según la temática establecida en la pregunta de investigación, la cual es identificar las variantes genéticas de SARS-CoV-2, su caracterización, distribución a nivel mundial y su impacto en la población actualmente afectada.

Los criterios de inclusión que se utilizarán en esta tesis serán los siguientes: El periodo de publicación de los estudios utilizados para esta investigación abarca desde enero del 2020 a julio del 2021. Estos deberán basarse en modelos humanos in vivo e in vitro, de origen y publicación en español, inglés o traducidos a estos mismos idiomas. Se incluirán artículos publicados en años anteriores para el estudio de los coronavirus conocidos previos a la aparición del SARS-CoV-2, al igual que documentos de tipo primario y secundario a nivel mundial, tales como: Informes, notas técnicas, Artículos de Revistas científicas, páginas oficiales de ONG y artículos de divulgación, entre otros.

Como criterio de exclusión se considerarán aquellas investigaciones de mutaciones genéticas del SARS-COV-2 encontrados en modelos animales, ya que no son relevantes para este estudio.

Las bases de datos a utilizar serán: GOOGLE ACADÉMICO, Pubmed, ScIELO, Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS), Sciencedirect, Frontiers, Wiley, Elsevier.

Los descriptores que se emplearán son: COVID-19, mutaciones, variación genética, diversidad genética, SARS-CoV-2, VOI, VOC.

Criterios de validez: Basados en datos entregados por la OMS, OPS, Artículos de Revistas Científicas.

2.2. Marco teórico

Los coronavirus (CoV) son virus de ARN no segmentado con envoltura, que poseen el genoma más grande de los virus de ácido ribonucleico^[9]. Son de origen zoonótico, esto significa que es un virus de origen animal y que infecta al ser humano en algún momento, de manera natural^[10]. Estos pueden infectar el sistema nervioso central, respiratorio, hepático y gastrointestinal y son los responsables de la primera pandemia del siglo XXI con la aparición del SARS-CoV en el año 2002 y la segunda pandemia producida por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) que emergió a finales del 2019.

2.3. Estructura y Clasificación

Los CoV pertenecen a la familia de los *Coronaviridae*, dentro del orden *Nidovirales* (virus que usan un conjunto anidado de RNA mensajero (RNAm) para su replicación)^[11]. Esta familia se encuentra sub clasificada en 4 géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. El análisis genético indica que el SARS-CoV-2 al igual que el SARS-CoV poseen una estructura genética típica de los *Betacoronavirus*. Los *Alphacoronavirus* y los *Betacoronavirus* corresponden a virus que infectan a los seres humanos, mientras que los *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus* predisponen a infectar a las aves, aunque algunos de ellos pueden transmitirse a los mamíferos^[12].

Todos los CoV cuentan con una morfología básica similar: presentan una particular forma esférica, similar a una corona solar, con un diámetro que puede variar entre 60 a 140 [nm] junto con espigas (Spikes) de 8 a 12 [nm] de longitud. El virión, que es la forma infecciosa del virus, está constituido por una envoltura externa y por una nucleocápside encargada de proteger el material genético^[13].

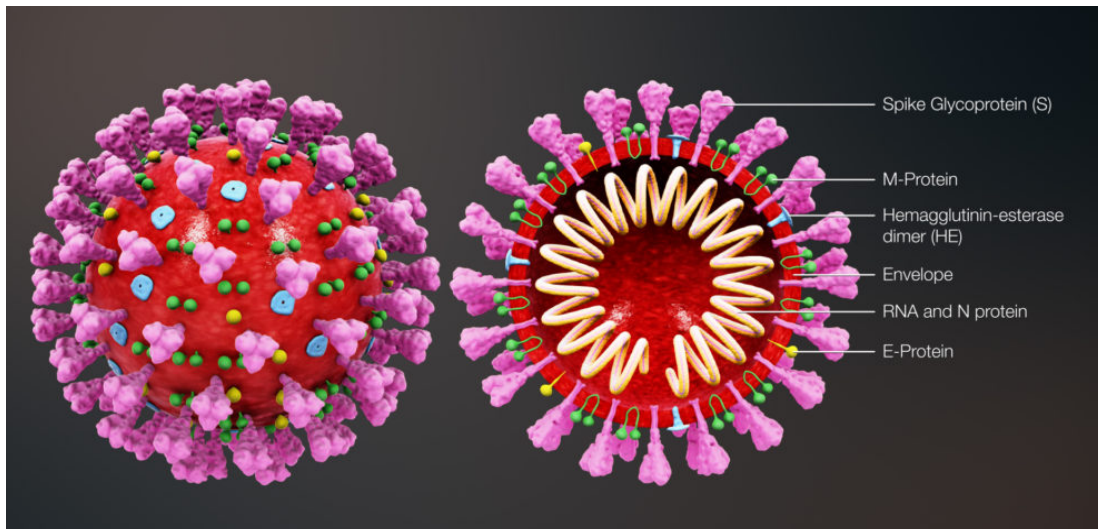


Fig. (1). Representación de la estructura molecular de SARS-CoV-2, Colegio Oficial de Biólogos de la Comunidad de Madrid^[14].

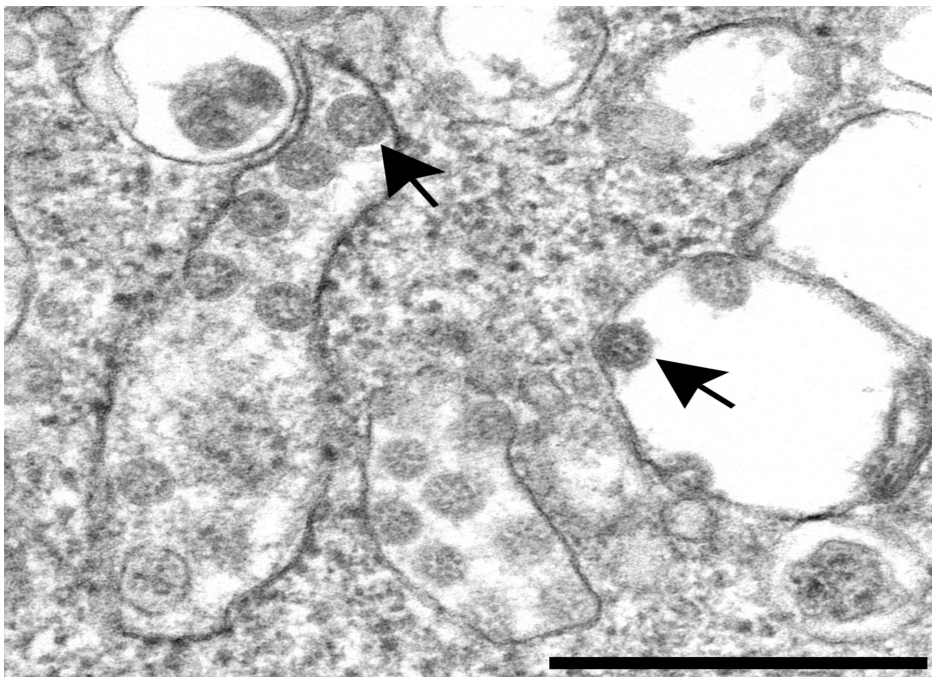


Fig. (2) Aislamiento de SARS-CoV-2 (flechas) en cultivo celular. Imagen de cortes transversales de la nucleocápside viral. Microscopía Electrónica (Escala: 400 nm) por Journal of the American Nephrology^[15].

2.4. Características genómicas y proteómicas del SARS-COV-2

En cuanto al SARS-CoV-2 su genoma contiene 29.899 nucleótidos que codifican para 9.860 aminoácidos. La envoltura externa, al ser este un CoV, presentará las proteínas S, que facilita la unión del virus al receptor de la célula huésped, la proteína M, que ayuda a mantener la curvatura de la membrana y la unión con la nucleocápside, la proteína E, que se encarga del ensamblaje y liberación del virus y la proteína N que forma parte de la nucleocápside al unirse al material genético viral^[13].

Este genoma es muy similar al del ARN mensajero de las células huéspedes, pues está constituido por una cadena de ARN con polaridad positiva, con una *capucha metilada (cap)* en su extremo 5' y una cola poliadenilada (poli-A) en su extremo 3'^[16].

El material genético puede dividirse en tercios. Los dos primeros tercios más cercanos al extremo 5' codifican el gen de la replicasa viral, que está constituido por dos marcos de lectura abierta (ORF), ORF 1a y ORF 1b. Estos ORF son traducidos a dos grandes poliproteínas llamadas pp1a y pp1ab que son procesadas para formar 16 proteínas no estructurales (desde nsps1 a nsps16), implicadas en la replicación del genoma viral y en la transcripción de ARNm subgenómico (sgRNAs). El tercio final, cercano a 3' codifica para proteínas estructurales: superficie (S), envoltura (E), membrana (M), y nucleocápside (N)^[13].

La proteína S permite la unión al receptor de la célula infectada; la proteína M mantiene la forma de la envoltura y contribuye en la fijación de la nucleocápside a organelos de la célula huésped, como el complejo de Golgi. La proteína E se presenta en el sitio de tráfico intracelular, para participar en la producción de la partícula viral^[13].

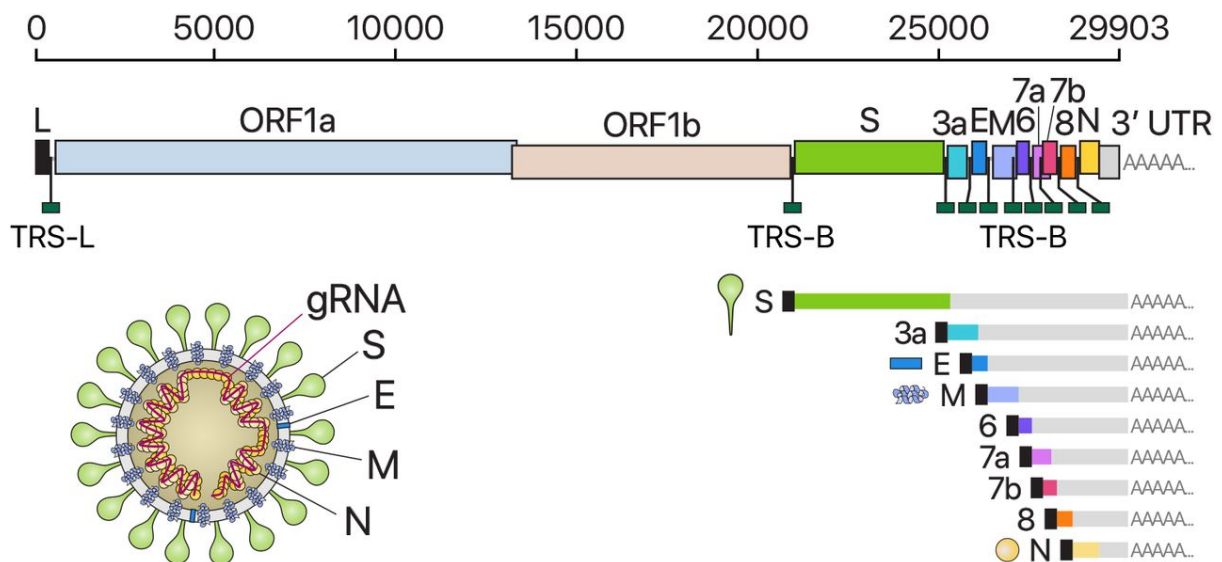


Fig. (3) Representación esquemática de la organización del genoma del SARS-CoV-2, los ARNm subgenómicos canónicos y la estructura del virión^[17].

La nucleocápside se genera a partir de múltiples copias de la proteína nucleocápside (N) que se unen al genoma viral. Esta estructura se organiza como una hélice que se enrolla sobre sí misma formando una bola, contenida por la envoltura externa. La envoltura externa presenta las tres proteínas estructurales principales anteriormente mencionadas. También presenta algunas proteínas accesorias, como las hemaglutininas esterasas (HE)^[18].

Para que el SARS-CoV-2 logre infectar, el primer paso es la entrada del virus a la célula huésped a través de la proteína S, la cual se une al receptor ACE-2 (enzima convertidora de angiotensina 2, cuya importancia es que es el receptor principal para el SARS-CoV-2, la proteína espiga reconoce a ACE-2 en la superficie del virus como su receptor para ingresar a la célula) que actúa sobre la presión sanguínea y que está expresado en las células caliciformes de la cavidad nasal, en los neumocitos tipo II de los pulmones y en los eritrocitos responsables de la absorción en el intestino^{[19],[39]}. La proteína S está mediada por la proteasa celular TMPRSS2, que suele localizarse cerca de ACE-2. TMPRSS2 corta la proteína S, lo que activa las proteínas de la envoltura viral que favorecen la fusión con la membrana celular. De este modo, los virus entran en la célula rodeados de membrana celular, formando endosomas. En estas pequeñas bolsas celulares, se liberan catepsinas, las cuales modificarán de nuevo la proteína S, y proteasas que favorecerán la liberación del ARN viral al citoplasma. Este ARN al ser de sentido positivo, se traducirá directamente a

poliproteínas, las que serán procesadas en proteínas funcionales responsables de la replicación y transcripción del virus. Así, por una parte, se producen ARNs que son traducidos en proteínas estructurales del virus y por otra se generan ARNs genómicos que serán empaquetados en los nuevos viriones que se van formando. Por último, los viriones se liberan al exterior de la célula y pueden infectar otras células^[19].

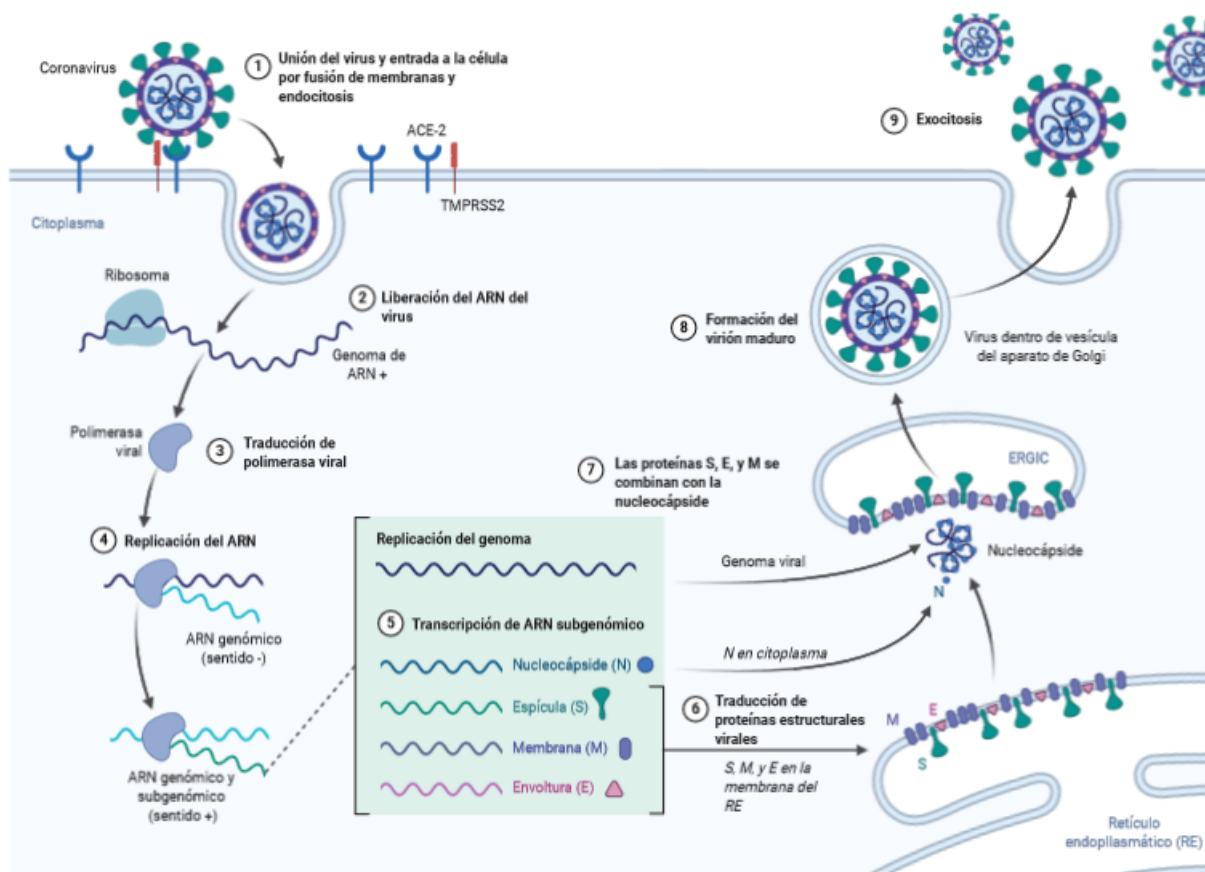


Fig. (4) Representación del Mecanismo de infección de SARS-CoV-2. Fuente Castella M, et.al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19. Corona Replication)^[19]:

Luego de la replicación del virus, el SARS-CoV-2 también se encarga de inhibir la producción de interferón, esta es una sustancia natural que ayuda al sistema inmune a batallar contra infecciones y enfermedades bloqueando su síntesis molecular mediante una combinación de camuflaje, separación de los marcadores proteicos celulares que hacen de balizas de estrés y la fragmentación de cualquier instructivo antiviral fabricado por la célula antes de que esta pueda utilizarlo. Además, este virus tiene una capacidad de replicación dentro de la célula muy alta. Todo esto provoca una alta resistencia en la eliminación del SARS-CoV-2 del

organismo, haciendo que la probabilidad de contagio de una persona sana sea directamente proporcional a la cantidad de virus que sale de la persona contagiada^{[14],[20]}.

Las ARN polimerasas dependientes de ARN (RdRps), son proteínas encargadas de ensamblar los nucleótidos para producir nuevos genomas del virus (también llamado nsp 12), estas son proteínas multidominio capaces de catalizar la plantilla de ARN dependiente de la formación de enlaces fosfodiéster entre ribonucleótidos en presencia de iones metálicos divalentes. Esto quiere decir que, al tener la presencia de este ARN, la información que tenía no se “respalda”, por ende, no es capaz de detectar los errores o mutaciones genéticas, de esta forma los cambios genéticos son transportados hasta otras células para que el virus, posteriormente, inocule. En la mayoría de los virus, la ARN polimerasa carece de capacidad para corrección de errores de lectura, con algunas excepciones como el orden Nidovirales, que se destaca por tener los genomas de ARN más grande, y una maquinaria compleja dedicada a la síntesis de ARN, que es operado por proteínas no estructurales (nsps) producidas como escisión de productos de las poliproteínas virales ORF1a y ORF1b para facilitar la replicación y transcripción de virus^[21].

El RdRp es un componente clave de la maquinaria de replicación / transcripción, debido a que, al ser una proteína de ensamblaje y producción, le da la capacidad de replicarse y transcribirse más rápido. El SARS-CoV-2 comparte una alta homología con el SARS-CoV con lo que respecta a la presencia de esta proteína^[21].

Esto ha sido confirmado por un reciente estudio estructural cryo-EM, obtenido para el SARS-CoV-2 nsp 12, “esta consiste en la vitrificación de una muestra, en la cual la solución de la proteína se enfría tan rápidamente que las moléculas de agua no tienen tiempo de cristalizar, formando un sólido amorfo que hace poco o ningún daño a la estructura de la muestra”^[22]. En el SARS-CoV, la actividad exonucleasa con función de corrección de pruebas del estilo de replicación del genoma ha sido informada para el nsp 14 (proteína no estructural propia de los coronavirus), esta también puede encontrarse en el SARS-CoV-2^[23].

El Exon, que es la porción de gen que codifica aminoácidos, aumenta la fidelidad de la síntesis de ARN al corregir errores de incorporación de nucleótidos cometidos por RdRp. La inactivación genética del Exón da como resultado una disminución de 21 veces en la

fidelidad de replicación en comparación con tipos salvajes de SARS-CoV^[24].

2.5. Variabilidad de virus ARN

Los virus generan copias de su genoma mientras infectan a otros organismos, en el caso de los virus ARN, a comparación de los virus ADN o células eucariotas, las mutaciones se ven más presentes, identificándose valores de 10^{-3} a 10^{-4} errores por nucleótidos incorporado, por el mismo componente natural de las bases aminoacídicas o por errores en la replicación causado por enzimas ya mencionado anteriormente. Otros procesos generadores de mutaciones incluyen: enzimas del huésped, daños espontáneos de los ácidos nucleicos debido a mutágenos físicos y químicos, eventos recombinantes y también elementos genéticos particulares responsables para la producción de nuevas variantes. De esta forma se observa cómo es que los virus ARN tienen mayores índices de mutaciones genéticas, llegando a ser hasta un millón de veces más alto que el de sus anfitriones, teniendo una correlación con la modulación de la virulencia y la capacidad de evolución, es decir, mientras mayor sea la tasa de mutaciones menor es la fidelidad con la que las enzimas replican sus ácidos nucleicos^[25].

Cuando se establece una mutación se habla de que ocurrió un cambio real en la secuencia, un ejemplo de esto es la posición de aminoácido 614 de la glicoproteína de espiga, el aminoácido aspartato (D) se ve sustituido por el aminoácido glicina (G) debido a una falla en la copia que alteró el nucleótido en el ARN del coronavirus nombrándolo mutación D614G, siendo encontrada principalmente en EEUU^[33].

2.6. Grupos o Clados filogenéticos

Un Clado es cada rama que tiene un árbol o grupo filogenético que define la evolución biológica de un organismo, representa una teoría particular acerca de la evolución de un grupo biológico^[34]. La secuenciación se define de manera química como un proceso químico para determinar la secuencia nucleotídica de una hebra de ADN^[35].

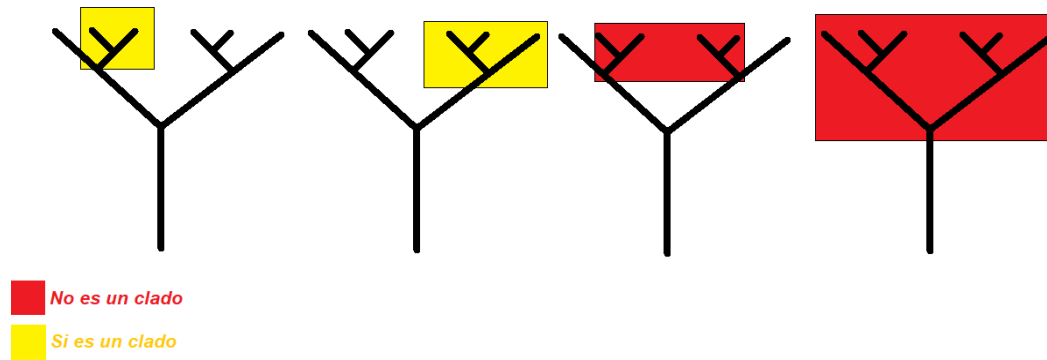


Fig. (5) Clados Filogenéticos.

Dentro de la base de datos disponibles para la secuenciación del virus SARS-CoV-2, podemos encontrar la base de datos GISAID, que contiene gran parte de las secuencias recolectadas a nivel mundial. Debido a la gran diversidad de las secuencias introducidas desde el inicio de la pandemia en 2019, Sebastian Maurer-Stroh, Director Ejecutivo del Instituto de Bioinformática en Singapur, y sus colaboradores, desarrollaron un sistema de clasificación basado en marcadores genéticos de SARS-CoV-2^[7].

GISAID establece las definiciones de clado principal en base a la distribución estadística de las distancias del genoma y las variaciones de los marcadores que comparten los linajes pequeños^[26].

Se utilizan letras de marcadores de mutaciones para que el sistema sea más específico a SARS-CoV-2. Para ejemplificar este proceso, se utilizó el marcador S-D614G, que caracterizó a un clado que ascendió en febrero del 2020, al cual se le decidió asignar la letra G en ese momento^[26].

Esta nomenclatura describe los clados filogenéticos como secuencias nuevas en un área geográficamente distinta con evidencia de transmisión en curso. A la fecha del 4 de julio de 2020, se encontraba agrupado en 7 clados filogenéticos, detallados en conjunto con la herramienta de asignación filogenética denominada Global Outbreak LINeages (PANGOLIN)^[7].

- **Clado S:** C8782T, T28144C incluye NS8-L84S /se caracteriza por la mutación L84S en la proteína NS8 del virus^[26].

- **Clado L:** C241, C3037, A23403, C8782, G11083, G26144, T28144. (marcadores de clados tempranos en la secuencia de referencia WIV04)^[26]
- **Clado V:** G11083T, G26144T NSP6-L37F + NS3-G251V / se caracteriza por la mutación G251V en la proteína NS3 del virus^[26].
- **Clado G:** C241T, C3037T, A23403G incluye S-D614G / se caracteriza por la mutación D614G en la espícula del virus^[26].
- **Clado GH:** C241T, C3037T, A23403G, G25563T incluye S-D614G + NS3-Q57H / se caracteriza por la mutación D614 en la espícula del virus, pero además tiene la mutación Q57H en la proteína NS3^[26].
- **Clado GR:** C241T, C3037T, A23403G, G28882A incluye S-D614G + N-G204R / se caracteriza por la mutación D614 en la espícula del virus, pero además tiene la mutación G204R en la proteína de la nucleocápside del virus^[26].
- **Clado GV:** C241T, C3037T, A23403G, C22227T incluye S-D614G + S-A222V^[26].

A partir del año 2021 se fue actualizando la base de datos de GISAID, el 2 de marzo de este mismo año se estableció un nuevo clado originado a partir de GR, llamado GRY (linaje Pango B.1.1.7), el cual fue descubierto de manera temprana en julio de 2020, pero no fue hasta el momento de la actualización de esta base de datos, donde se estableció en su totalidad. Conformando 8 clados principales^[26].

GRY: C241T, C3037T, 21765-21770del, 21991-21993del, A23063T, A23403G, G28882A incluye S-H69del, S-V70del, S-Y144del, S-N501Y + S-D614G + N-G204R^[26].

Otra de las plataformas que ha definido los genomas secuenciados a nivel mundial es NEXT STRAIN, la cual establece la epidemiología genética del virus a tiempo real en los distintos continentes^[27].

La nomenclatura propuesta por next strain busca evitar los patrones comunes de letras y números, por lo que se estableció nombrar las agrupaciones filogenéticas basados en el año estimado de origen y una sola letra del alfabeto, los cuales no tienen por finalidad establecer todas las variantes genéticas descubiertas hasta la actualidad, sino más bien agrupar las

variantes genéticas secuenciadas más importantes^[27].

Los clados potencialmente emergentes se encontrarán dentro de un clado principal en el que se define la mutación de nucleótidos que determinan sus variantes, pero se debe señalar que estas mutaciones una vez alcanzan criterios distintos de frecuencia, propagación y distinción genética, pasarán a reconocerse como un clado principal (ejemplo de esto: 19A/28688C a 20D). La ventaja de este sistema recae en que no exista la necesidad de actualizar la base de datos cada vez que ocurra una nueva variante^{[27],[28]}.

Hasta finales del año 2020 se definieron 5 clados principales:

- **19A:** considerado el clado raíz del que surgen todos los demás, originado en Wuhan, alcanzando una frecuencia entre un 47% a un 65% a nivel mundial el pasado enero 2020^[7].
- **19B:** clado prevalente de Wuhan y Asia en general con una frecuencia de 28-33%, se caracteriza por su prevalencia de las mutaciones C8782T y T28144C^[7].
- **20A:** clado que presentó una frecuencia entre un 41-46% en el periodo de abril- mayo en países principalmente norteamericanos, Europa y Asia. Se caracteriza por la prevalencia de las mutaciones C14408T y A23403G^[7].
- **20B:** clado prevalente en Europa que alcanzó una frecuencia de un 20% en marzo-abril 2020, se caracteriza por las mutaciones consecutivas G28881A, G28882A y G28883C^[7].
- **20C:** clado prevalente en EEUU, con una frecuencia del 20% en el periodo de abril 2020, se caracteriza por las mutaciones C1059T y G25563T^[7].

Posterior al mes de Octubre del 2020, y debido a las medidas de cierre fronterizo establecidas a nivel mundial, la plataforma NEXTSTRAIN entró en un conflicto con la antigua clasificación centrada en el nombramiento de un nuevo clado principal una vez se alcanzaba una frecuencia global mayor al 20% durante más de 2 meses en la población. Sin embargo, muchas de las nuevas variantes no alcanzaban este pre requisito. En esos momentos fue cuando los clados regionales empezaron a tener una mayor frecuencia a nivel continental,

debiéndose establecer una nomenclatura basada en la circulación regional (ejemplo: 20A.EU1 y 20A.EU2 establecidos en Europa)^[27].

El conflicto se presentaba cuando estas variantes alcanzaban el requisito inicial de la estrategia teniendo ya un nombre establecido, volviendo un inconveniente el sistema de etiquetado de clados por regiones^[27].

Debido a la problemática anterior, la plataforma de NEXTSTRAIN fue impulsada a establecer una nueva estrategia acorde a la situación con la finalidad de evitar el re-etiquetado. Esta fue actualizada con fecha 6 de Enero de 2021 con los siguientes postulados para el nombramiento de un clado principal^[27]:

- Un clado que alcanza > 20% de frecuencia global durante 2 o más meses
- Un clado que alcanza > 30% de frecuencia regional durante 2 o más meses
- Se reconoce un VOC ("variante preocupante"/ 'variant of concern') (se aplica actualmente a 501Y.V1 y 501Y.V2)

Concordante con lo anterior se agregaron 6 nuevos clados basados en el TMRCA (tiempo hasta el ancestro común más reciente), siguiendo la propuesta original de nombrar el clado principal por el año en el que surgió y una letra. Donde el clado 20A.EU1 será el clado 20E (EU1) manteniendo el paréntesis para conectar las etiquetas^[27].

No obstante, si corresponde a una VOC como 20H / 501Y.V2 y 20I / 501Y.V1 se propone etiquetar de forma dual, ya que esta indicaría una mutación relevante e informativa que facilita la documentación^[27].

Para la etiquetación de subclados se propone nombrar basado en el cambio de aminoácidos presentes en la proteína espiga (spike), dado que a la actualidad es una forma común de identificar grupos de variantes. (Ejemplo: 20B / S.484K se refiere al virus que presenta un cambio de aminoácidos en la proteína espiga 484K, dentro del clado principal 20B)^[27].

- 20A: Linaje pandémico basal que lleva S 614G que se distribuye globalmente^[27].
- 20B: Derivado del 20A que lleva N 203K, N204R y ORF14 50N, también distribuido globalmente^[27].
- 20C: Derivado del 20A que lleva ORF3a 57H y ORF1a 265I, también distribuido globalmente^[27].

2.7. Estudios de secuenciación de SARS-COV-2

Desde los primeros casos de SARS-CoV-2 en China, en tan solo tres semanas se logró obtener la secuenciación completa del genoma del virus. Desde entonces se han secuenciado más de 56.000 genomas de SARS-CoV-2 en el mundo, donde más de 36.404 corresponden a muestras europeas. Gracias a esto se ha podido establecer diferentes tipos o ramas del virus en la comunidad científica, llamados cluster o clados filogenéticos de CoVs que ayudan a explicar su distribución y origen en los diferentes continentes, así como también las mutaciones más frecuentes. En todos los países se pueden encontrar variaciones de estos clados en mayor o menor frecuencia, el análisis científico de estas variaciones genéticas aún se encuentra en evolución, ya que a medida que pasa el tiempo desde el inicio del contagio, se han encontrado variantes puntuales del virus en distintas naciones. Los cambios que sufre cada variación de SARS-CoV-2 abrió el campo de investigación para establecer la capacidad infectiva en distintas cepas, así como su capacidad de transmisión en la población, hasta el año 2020 había escasa evidencia para poder determinar si existía o no cepas más virulentas que otras^[7]. Los hallazgos encontrados en el año 2021 respecto a este punto serán mencionados más adelante.

Como se mencionó anteriormente, debido a que cada copia del virus es ligeramente diferente, las primeras copias que se obtuvieron de trabajadores contagiados en el Mercado de Wuhan mostraron una similitud genética exacta con una mínima variación de 1 a 5 nucleótidos de los 29.899 de referencia asociado a la copia obtenida del primer paciente contagiado por SARS-CoV-2 (Wuhan-Hu-1). Este hecho permitió establecer que aquellos virus con secuencias similares proceden de un mismo ancestro en común, formando lo que se conoce como cluster filogenético^[7].

Del mismo modo, a medida que aumentaron el número de copias para la secuenciación del virus, se pudo establecer la tasa de evolución (la capacidad de acumular mutaciones) en un periodo de tiempo establecido. Para febrero del 2020, ya se tenía una estimación de la velocidad de acumulación de mutaciones de SARS-CoV-2, la cual se establece a un ritmo de $1,19$ y $1,31 \times 10^{-3}$ sustituciones/sitio/año, o dicho de una manera más sencilla, 1 mutación por cada 10 días aproximadamente. En base a este descubrimiento se puede localizar el ancestro concreto al que pertenece la muestra, su localización geográfica y el cluster

filogenético del cual procede la muestra en particular^[7].

Dentro de Europa, los primeros casos de SARS-CoV-2 se detectaron cerca de Múnich (Alemania), a causa de una mujer que había visitado a su familia en Wuhan y reingresado al país a trabajar en una empresa nacional el pasado 22 de enero del 2020, suceso que dio inicio al contagio de una serie de empleados, como también a los primeros casos de secuenciación en el país, en los que se determinó una secuencia similar a la de referencia (Wuhan-Hu-1), con la diferencia de que se encontraron las siguientes variaciones en el virus secuenciado (Bav Pat1): *“C3037T, en el gen ORF1ab y A23403G, que provocaba el cambio de aminoácidos D614G en el gen de la espiga del virus”*^[7]. Esta variante genética pasaría a ser en la posterioridad una de las mutaciones con mayor frecuencia en Europa.

Los primeros casos asociados al contagio fuera de Alemania fueron en España, semanas después debido a la migración de contagiados desde Múnich a las Islas Canarias durante el 28 de enero de 2020. Por otro lado, se cree que otro posible origen de contagios pudo ocurrir en una conferencia realizada en Singapur entre el 20 y 22 de enero, la cual contabilizó una aglomeración de personas mayor a 100 asistentes. Durante el espacio de tiempo entre la conferencia realizada en Singapur y el 9 de febrero se anunciaron nuevos contagios generados a partir de los asistentes a la actividad: en Malasia, Corea del Sur, Reino Unido, Francia y España^[7].

Reino Unido aportó con la secuenciación de más de 20.000 genomas de SARS-CoV-2, hecho que dio la oportunidad de realizar las primeras aproximaciones a los ancestros o linajes de los virus introducidos, descubriendo más de 1.356 variaciones independientes generadas durante las migraciones internacionales, siendo España uno de los principales migrantes hacia Reino Unido (1 de cada 3). La primera mutación fue encontrada el 9 de febrero de 2020 en Inglaterra, Reino Unido, donde se observó por primera vez una mutación silenciosa en el gen RdRp, mientras que el 20 de febrero de 2020 en Italia surgió una mutación la cual cambiaba la composición de aminoácidos^[29].

De acuerdo al estudio de Maria Pachetti y Bruna Marini, en donde analizaron 220 secuencias de todo el mundo hasta mediados de marzo del 2020, encontrando 8 nuevas mutaciones recurrentes del SARS-CoV-2, las cuales están localizadas en las posiciones 1397,

2891, 14408, 17746, 17857, 18060, 23403 y 28881. Por su parte, las mutaciones en las posiciones 2891, 3036, 14408, 23403 y 28881 predominaban en Europa, mientras que las situadas en las posiciones 17746, 17857 y 18060 estaban presentes exclusivamente en América del Norte. A esto también se le debe añadir que durante febrero del 2020 dos diferentes tipos de mutaciones se encontraron en el gen RdRp cuya mediana de mutación es de 3 puntos [rango: 2-5] o de 1 punto [rango: 0-3]. *“Estos hallazgos sugieren que el virus está evolucionando y que podrían coexistir cepas europeas, norteamericanas y asiáticas, cada una de ellas caracterizada por un patrón de mutación diferente”*^[29].

La capacidad de patogenia y mortalidad del SARS-Cov-2 puede cambiar significativamente según el punto geográfico donde se encuentre. Esto puede deberse a las diferentes maniobras de los gobiernos para frenar el contagio y al genotipo de la población. No obstante, existe otro factor relevante en esta ecuación: la capacidad de mutación que caracteriza a los virus^[29].

Recientemente se han puesto a disposición algunas pruebas sobre la mortalidad del SARS-COV-2 en relación a su área geográfica. Un ejemplo claro de esto es China, quien presenta un 5,6% de mortalidad causada por el virus, en comparación con los países externos que presentaban cerca de un 15,2% de mortalidad^[29].

Durante la pandemia de COVID-19, muchos cruceros quedaron aislados por las cuarentenas iniciadas al detectar pasajeros infectados. Esto permitió el estudio del comportamiento del SARS-CoV-2 en una población controlada^[30].

El 20 de enero zarpó desde Yokohama (Tokio, Japón) el crucero Diamond Princess, con 3.711 personas a bordo, 2.666 pasajeros y 1.045 miembros de la tripulación. Durante el viaje, hizo escala en varios países del sudeste asiático antes de regresar el 3 de febrero. El 1 de febrero, un pasajero fue confirmado positivo para COVID-19. El 3 de febrero, el gobierno japonés inició una cuarentena en el crucero hasta el 19 de febrero. Se les realizó un test diagnóstico por RT-qPCR a toda la población a bordo, y al 8 de marzo del 2020; un total de 697 casos fueron detectados (18,8%) y 7 personas acabaron falleciendo^[30]. Durante este caso, se hizo la secuenciación del genoma completo de 73 muestras, y se encontró que todas compartían una única variación de un nucleótido: el nucleótido G en la posición 11.083 en la secuencia

del genoma de Wuhan-Hu-1 mutó a T (G11083T), que corresponde a la mutación Leu37Phe en la proteína nsp 6. Esto sugiere que hubo un único ancestro común para las 73 muestras, es decir, solo una introducción como causa del brote. La tasa de evolución estimada del SARS-CoV-2 (recogido de sitio web de Nextstrain) de sustitución de nucleótidos es de 8×10^{-4} por sitio por año en promedio, sugiere que la mutación G11083T sea una generación muy temprana de la progenie de Wuhan-Hu-1. De todas las muestras obtenidas, 29 de las secuencias (40%) no presentaban ninguna variación genética, lo que podría indicar una super propagación inmediata desde el primer paciente dentro de la embarcación. Treinta y tres pacientes (45%) tenían delecciones únicas, que podrían derivar de escasos eventos de diseminación durante la cuarentena^[31].

Ya a finales del año 2020 y comienzos del año 2021, el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Estados Unidos y la Organización Mundial de la Salud (OMS) establecieron nuevos criterios de clasificación para las variables del SARS-CoV-2, estas fueron^[36]:

Variantes de interés, variante de preocupación y variante de gran consecuencia.

2.8. Variante de interés (VOI por su acrónimo en inglés)

Estas son variantes que tienen marcadores genéticos específicos a los que se han asociado cambios en la unión del receptor, una menor detección por parte de los anticuerpos que han sido generados contra una infección anterior o por la vacunación, así como una menor eficacia de los tratamientos, el posible impacto del diagnóstico, o el aumento pronosticado en la transmisibilidad o gravedad de la enfermedad^[37].

Las posibles singularidad de una variante de interés:

Marcadores genéticos específicos que se presupone afecten la transmisión, el diagnóstico, los tratamientos o el escape inmunitario, esto referente a: Evidencia que demuestre que es la causa de una mayor proporción de casos o grupos de brotes particulares; esto queriendo decir que se haya identificado que causa transmisión comunitaria y/o múltiples casos o casos conglomerados de COVID-19, o se ha detectado en varios países y que sea evaluada como una VOI por la OMS en consulta con el Grupo de trabajo de la OMS sobre la evolución

del SARS-CoV-2^{[37],[38]}.

Hasta el 23 de marzo de 2021, la OMS ha clasificado como variantes de interés (VOI) las siguientes a mencionar^[38]:

B.1.525, B.1.427/B.1.429 y B.1.1.28.2, alias P.25^[38].

Estas serán mencionadas con sus respectivos continentes y países en el siguiente capítulo^[38].

2.9. Variante de preocupación (VOC por su acrónimo en inglés)

En esta variante existe evidencia de una mayor transmisibilidad, casos más graves de la enfermedad (mayor cantidad de hospitalizaciones o muertes), reducción significativa de las defensas (menor cantidad de anticuerpos generados durante la infección anterior o la vacunación), menor efectividad de los tratamientos o vacunas, o fallas de detección diagnóstica^[37].

Posibles características de una variante de preocupación^[37]:

A parte de las peculiaridades de una variante de interés^[37]:

- Evidencia del impacto sobre el diagnóstico, los tratamientos y las vacunas
- interferencia con la detección de estas variantes por parte de las pruebas de diagnóstico
- Evidencia de presentar resistencia principalmente mayor a uno o más tipos de tratamientos.
- Evidencia de la importante disminución en la contención por parte de los anticuerpos generados durante una infección anterior o producto de la vacunación.
- Evidencia de una menor defensa dada por la vacuna ante enfermedades graves.
- Evidencia de mayor transmisibilidad
- Evidencia de mayor gravedad de la enfermedad

Hasta la fecha se han identificado 3 variantes del SARS -CoV-2 a nivel mundial que cumplen con estas características y han sido clasificadas por la OMS como VOC, estas variables son: B.1.1.7 (Alfa), B.1.35 (Beta), P.1 (Gamma) y B.1.43 (Epsilon)^[38].

2.10. Variante de gran consecuencia

Esta variante hace referencia a una incuestionable evidencia acerca de las medidas de prevención o las medidas médicas paliativas y cómo estas han ido reduciendo su efectividad con respecto a las variantes nuevas^[37].

Posibles características de una variante de gran consecuencia, además de las ya mencionadas en las variantes de preocupación^[37]:

- Impacto en las medidas médicas paliativas.
- Falla demostrada del diagnóstico.
- Evidencia que sugiere una menor efectividad de las vacunas, una cantidad desmedidamente alta de casos en los que las vacunas no resultan efectivas, o una bajísima protección dada por las vacunas contra enfermedades graves.
- Importante reducciones de los tratamientos aptos y aprobados o con autorización en el uso de emergencia.
- Casos más graves de enfermedad clínica y aumento de las hospitalizaciones

Una variante que fuese clasificada como de gran consecuencia tendría una prioridad la notificación a la OMS de conformidad con el Reglamento Sanitario Internacional, notificar a los CDC, anunciar estrategias para prevenir o contener la transmisión, y brindar recomendaciones para actualizar los tratamientos y las vacunas^[37].

Hasta la fecha no hay variantes del SARS-CoV-2 que alcancen el nivel de gran consecuencia^[37].

Por otro lado, la contraparte de la CDC de Estados Unidos que es Public Health England (PHE) utiliza una clasificación complementaria para las variantes bajo investigación que han estado siendo identificadas recientemente y son objeto de estudios en curso^[37].

Las variantes del SARS-CoV-2, si se considera que tienen propiedades epidemiológicas, inmunológicas o patogénicas, se plantean para una investigación formal. En este punto, se denominan Variante en investigación (VUI) con un año, mes y número. Después de una evaluación de riesgos con el comité de expertos correspondiente, pueden ser designados como Variante de preocupación (VOC)^[40].

2.11. Variante de SARS-CoV-2 por continente

En consenso, para la facilitación del lector, se tomó la decisión de que a partir del siguiente párrafo la nomenclatura a utilizar serán PANGO y en aquellas que no sean capaces de modificarse se utilizará la nomenclatura dada por el investigador(es) del respectivo estudio. Para comenzar a describir específicamente lo encontrado en cada continente es importante mencionar con antelación que estos datos han sido recolectados hasta la fecha 31/07/2021, es por ello que cabe la posibilidad de que los datos presentes en este documento no sean los mismos a los recopilados en otros documentos más cercanos a la fecha actual. Los datos de incidencia del SARS-CoV-2 y su variantes serán mencionados en orden África-América-Asia-Europa-Oceanía, respectivamente.

2.12. Continente Africano

Desde el momento en que la propagación del virus SARS-CoV-2 se desató por todo el globo, la preocupación de los investigadores y epidemiólogos que tenían su atención en África se acrecentó, producto de la larga historia de vulnerabilidad extrema que presenta el continente. África contiene el mayor porcentaje de pobreza a nivel mundial, con el 33% de la población más pobre. Un cuarto de su población sufre de desnutrición, 1 de cada 13 niños del África Subsahariana muere antes de los 5 años, 15 veces más que en Europa, y 40% de la población no cuenta con agua potable^{[41],[42],[43]}. A todo esto se le suma la falta de recursos e infraestructura en salud, alta densidad poblacional y la presencia de otras epidemias como VIH/SIDA, tuberculosis y Ébola, las cuales supondrían que el continente Africano sería uno de los más afectados por el SARS-CoV-2. Cuando el virus llegó al continente el 14 de febrero de 2020 a través de Egipto, se publicaron diversas predicciones que sugerían la infección de hasta 70 millones de africanos y la muerte de 3 millones a causa de este virus. Ante este panorama, se generó una gran sorpresa cuando para junio de ese año, África se encontraba con una las tasas de contagios y mortalidad más bajas de COVID-19 en comparación con los demás continentes, registrándose 2.070.953 casos y 49.728 muertes a finales de noviembre de 2020. A partir de estos hechos, surgieron algunas hipótesis ante esta inesperada curva^[44]. La primera de las hipótesis se relaciona con el rango etario de la población africana, notoriamente menor que en los lugares más afectados como Europa, debido a que África cuenta con los países más jóvenes del mundo, con una media de edad de 18 años (41% de la población tiene 15 años), esto podría significar la disminución de los casos graves y muertes por COVID-19, lo cual hoy se pone en duda por la presencia de este mismo tipo de casos en EE.UU. y Europa en jóvenes con ascendencia africana. La segunda hipótesis tiene como factor el clima (caluroso y húmedo) que, según algunos investigadores, influirían positivamente en la capacidad de las vías respiratorias para protegerse ante el virus^[45].

También se consideró la experiencia previa de las autoridades de estos países con el manejo de epidemias y crisis en salud^[45].

Luego de la llegada del virus al continente, el 22 de febrero de 2020, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de África (Africa CDC, por sus siglas en inglés) convocó a una reunión de emergencia con todos los ministros de sanidad en la sede de la

Comisión de la Unión Africana, para adoptar estrategias de acción, facilitando la coordinación, cooperación, colaboración y comunicación de los estados^[44].

Uno de los factores más relevantes a considerar frente a la baja de casos reportados, fue la falta de tamizaje inicial por medio de pruebas PCR para el diagnóstico. Esto se intentó solucionar en abril del mismo año, cuando la Unión Africana a través de la CDC, conformó la Alianza para Acelerar las Pruebas Diagnósticas del COVID-19 (PACT, por sus siglas en inglés). En un esfuerzo por aumentar las pruebas, se incrementaron desde 600 mil pruebas durante abril a 3,5 millones de pruebas durante noviembre. Esto ocasionó un alza significativa en las cifras de contagios reportados en muchos de los países africanos, al igual que en las cifras de defunción por SARS-CoV-2^[44].

Las cifras de las defunciones se obtuvieron por medio de la aplicación de análisis postmortems para mejorar la vigilancia de la causa de estas muertes. Ante este escenario, es importante señalar que sólo 8 de las 53 naciones africanas cuentan con un registro apropiado de decesos por COVID-19. Aun así, dentro de estos 8 países siguen existiendo inexactitudes. Así quedó plasmado en una investigación realizada por la BBC, que indicó que el exceso de muertes (muertes actuales durante un período de tiempo comparadas con las muertes esperadas) en Sudáfrica, uno de los países que sí cuenta con registro de muertes, fue de 138 mil desde que comenzó la pandemia. De esta cifra, alrededor de 46 mil personas fueron registradas como muertas por COVID-19. Es decir, hubo más de 91 mil muertes donde no se diagnosticó el virus o murieron como consecuencia indirecta de la pandemia. Para finales de julio, durante el peak de la primera ola, Sudáfrica tuvo 54% más de muertes esperadas para ese periodo^[46].

A partir de septiembre del 2020 se vio un progresivo aumento de casos. La mayoría de estos se han registrado en Sudáfrica y Marruecos, naciones que cuentan con una de las mejores capacidades de análisis de África. Aun así, se observó un alza generalizada en países como Túnez, Botsuana, Uganda, Angola, Eritrea y Burkina Faso^[46].

2.12.1. Sudáfrica

En África casi la mitad del total de casos del año 2020 se registraron desde octubre. Es en este periodo, cuando se detectó por primera vez la variante B.1.351 en la provincia

sudafricana del Cabo Oriental, específicamente en el Municipio Nelson Mandela Bay, Sudáfrica, que cuenta con más de un millón de habitantes. A finales de la primera ola, a mediados de septiembre del 2020, se produjeron 1.909 muertes naturales en exceso, aproximadamente 1.600 por millón de habitantes. Rápidamente se transformó en la variante dominante del país^[47].

La variante B.1.351 presenta múltiples mutaciones en la glicoproteína S: N501Y, K417N y E484K en el dominio de unión al receptor (RBD). Y cuatro sustituciones y una delección en el dominio N-terminal (NTD)^[47].

El RBD es el principal objetivo de los anticuerpos neutralizantes (NAb) provocados por la infección del SARS-CoV-2, el resto de la actividad inmunogénica se dirige a los NTD.

El residuo E484 es específicamente un punto caliente para la unión de NAb. Una serie de estudios in vitro sugieren que las mutaciones en E484 han surgido como mutaciones de escape inmunológico^[47].

Un grupo de investigadores iniciaron un nuevo estudio para determinar si la nueva variante sudafricana lograba evadir los anticuerpos generados por infecciones previas con variantes anteriores. En el estudio se obtuvieron muestras de plasma de seis adultos que fueron hospitalizados por COVID-19. A partir de estas muestras, se secuenció el genoma completo de los virus infectantes, y se demostró que derivaron de una variedad de linajes B.1 que circulaba en el país y que portaban la mutación D614G, descartando la infección por B.1.351^[47].

Los investigadores descubrieron que la sensibilidad de esta cepa a los anticuerpos generados por otras variantes disminuyó. Esta reducción de la neutralización probablemente se relaciona con las mutaciones en RBD y en el NTD de la proteína S, característico del linaje B.1.351. La mutación E484K tiene una clara asociación con el escape inmunológico. Otras mutaciones en RBD como K417N y N501Y también son objetivos de los NAb de clase 1 y 2. Además se demostró que los NAb dirigidos a los NTD son potentes neutralizadores del SARS-CoV-2^[47].

Los autores del estudio sugieren que la capacidad de escape a los anticuerpos generados por infecciones de otras cepas de SARS-CoV-2 puede estar mucho más extendida, presentándose en otras nuevas variantes. Este estudio proporciona cierto apoyo a la hipótesis de que los altos niveles de inmunidad de la población impulsan la selección de variantes con capacidad para evadir la inmunidad natural^[47].

2.12.2. Uganda

El siguiente estudio muestra las primeras importaciones de COVID-19 a Uganda durante el 2020. Se informan 20 secuencias genómicas de SARS-CoV-2 procedentes de Uganda que se obtuvieron de 14 personas provenientes de regiones con casos circulantes y de 6 conductores de camiones a quienes se les aplicó pruebas en los puntos de entrada terrestres al país^[48].

Uganda es un país sin territorio marítimo, al cual se puede entrar por vía aérea o terrestre. El primer caso que se detectó provenía de un viajero que regresaba el 21 de marzo de 2020. Al identificarse este caso, el gobierno prohibió los vuelos internacionales comerciales desde el 22 de marzo, seguido de la prohibición de viajes locales y reuniones públicas a partir del 27 de marzo. Luego, los funcionarios de salud reconocerían a los conductores de camiones internacionales, que provenían principalmente de Kenia y Tanzania, como probables vectores de importación del virus, por lo que a partir del 13 de abril se iniciaron pruebas de detección a los conductores de camiones en los principales puntos de entrada de la frontera^[48].

Se compararon 20 genomas del SARS-CoV-2 detectados en Uganda con genomas hallados a nivel mundial. Se determinó que los genomas encontrados dentro del país pertenecían a los linajes filogenéticos A, B, B.1, B.1.1, B.1.1.1 y B.4^[48].

El genoma UG001, que pertenecía a un viajero procedente de EE.UU., los genomas UG002 y UG012, que fueron encontrados en viajeros de Dubai pertenecían al linaje A. Para estas muestras, los genomas más cercanos se encontraban en Asia, Australia, Kenia y EE.UU^[48].

El genoma UG011 provenía de un contacto estrecho de un paciente de Uganda y se relaciona en mayor medida con el linaje B.4, en concreto con los genomas USA/WA-UW-1948 y UnitedArabEmirates/L068^[48].

Los genomas UG004, UG007, UG008 y UG010 se detectaron en un grupo de viajeros que regresaban del Reino Unido, el genoma UG014 se detectó en un viajero que regresaba de Dubai y podían ser incluidos dentro del linaje B.1.1.1, que incluye a los genomas derivados del Reino Unido^[48].

Las secuencias encontradas dentro de un mismo grupo de viajeros fueron UG005, UG006, asignadas al linaje B; UG003, asignado al linaje B.1.1; UG004, UG007, UG008, UG009 y UG010, asignados al linaje B.1.1.1. UG013, que correspondía a otro viajero proveniente de Dubai, pertenecía al linaje B. Los genomas provenientes de camioneros de Kenia eran UG015, UG016, UG019 y UG020, todos pertenecientes al linaje B.1^[48].

Finalmente, los genomas encontrados en los camioneros de Tanzania, UG017, perteneciente al linaje A y UG018 perteneciente al linaje B.1^[48].

En otro estudio, dentro del mismo país, se entrega información sobre un nuevo sub linaje A (A.23.1), que fue detectado por primera vez en Uganda en marzo de 2020, y que posteriormente fue uno de los linajes más frecuentes encontrados en las muestras nacionales durante el 2021. Para desarrollar la investigación se utilizaron todos los genomas disponibles del país (n=322), los que se obtuvieron desde el Laboratorio Central de Salud Pública (Kampala, Uganda)^[49].

La principal característica de la primera ola dentro del país fue la gran diversidad de virus encontrados en el territorio: 9 linajes fueron observados desde marzo a mayo de 2020, con virus de los linajes A y B. Esta diversidad se atribuyó a los frecuentes vuelos que entraron al país procedentes de Europa, Reino Unido, EE.UU. y Asia. Luego, durante marzo de 2020, los vuelos comerciales se limitaron, y con ello hubo una disminución en la observación de algunos linajes de variantes A y B, los que probablemente se extinguieron^[49].

El transporte de productos y mercancías por tierra se mantuvo, ya que la ubicación de Uganda se encuentra en la intersección de dos rutas principales de la Carretera Transafricana, en África Oriente. Esto permitió el movimiento del virus desde y hacia Kenia, Sudán del Sur, República Democrática del Congo, Ruanda, y Tanzania. Este hecho se pudo observar claramente cuando se identificó en la base de genomas de grupos comunitarios un genoma encontrado en un conductor de camión. En el periodo de junio a agosto de 2020,

las cepas del linaje B.1 y B.1.393 fueron abundantes^[49].

Las cepas del linaje A.23 se observaron por primera vez en dos brotes carcelarios en Amuru y Kitgum (Uganda) en agosto de 2020. Entre septiembre y noviembre se transformó en el principal linaje en circulación. El virus A.23 evolucionó paulatinamente a A.23.1, que se observó por primera vez a finales de octubre de 2020. Desde diciembre de 2020 hasta enero de 2021, los virus del linaje A.23.1 representaron el 90% (102 de 113 genomas) de todos los virus observados en Uganda^[49].

Se construyó un árbol filogenético a partir de los genomas encontrados en Uganda (n=322). En este se observaron algunos linajes en baja frecuencia de las variantes A y B, y que probablemente ya se han extinguido. Los genomas que se identificaron a partir del conductor de camiones fueron encontrados en las bases de grupos comunitarios, demostrando la importancia que tuvieron esta ruta de introducción y propagación del virus dentro del país. La mayoría de los genomas que se identificaron en los camioneros provenientes de los pasos fronterizos con Kenia pertenecían a los linajes B.1 y B.1.393. Una menor parte de la muestra estaba representada por los linajes A y B.1, proveniente de camioneros de Tanzania y Elegu^[49].

Al secuenciar los genomas encontrados en los individuos en las cárceles de Amuru y Kitgum, se determinó que pertenecían exclusivamente al linaje A, pero que presentaban tres cambios de aminoácidos codificados en la proteína de espiga: F157L, V367F, Q613H. Además de contar con estos polimorfismos de nucleótidos únicos (SNP), también podían ser agrupados en un mismo árbol filogenético global, compartían historia epidemiológica y poseían un origen geográfico en común, por lo tanto, cumplían con los criterios para ser considerados un nuevo linaje de SARS-CoV-2: A.23. Luego, se observó una circulación y evolución continua de A.23 en Uganda, encontrándose dos cambios adicionales en la espiga R1021I y P691R, detectados en diciembre de 2020, en Kampala, estos nuevos SNP definieron al nuevo sub linaje A.23.1. Además, en A.23 y A.23.1 se detectaron otros cambios fuera de la espiga como son nsp3: E95K; nsp6: M86I, L98F; ORF 8; L84S, E92K y ORF9 N: S202N, Q418H^[49].

En octubre de 2020, los virus del linaje A.23 se encontraron fuera de las prisiones en una muestra comunitarios de Lira, una ciudad situada a 140 km de Amuru; en dos muestras del

hospital de Kitgum; en varias muestras comunitarias de Kampala, Jinja, Mulago, Tororo y Soroti y en 2 camioneros que provenían del punto de entrada fronterizo con Kenia. A partir de noviembre de 2020, los virus A.23 se extendieron hacia el norte de Uganda, en Gulu y Adjumani^[49].

Antes de agosto de 2020, los virus del linaje A.23 no se detectaron en Uganda ni en otra parte del mundo, pero fueron atribuidos al 32% de los virus del país en el periodo junio-agosto de 2020 y al 50% de los virus observados de septiembre a noviembre de 2020. Luego, para el periodo de diciembre de 2020 a enero de 2021, el 90% de los genomas identificados (102 de 113) pertenecían al sub linaje A.23.1^[49].

Dentro de este estudio se examinaron los datos genómicos del SARS-CoV-2 de GISAID el 12 de marzo de 2021, y se determinó que los virus A.23 y A.23.1 se encontraban en 26 países fuera de Uganda. El A.23 se observó en EE. UU. en octubre de 2020 y en Kenia y Ruanda en diciembre de 2020^[49].

El A.23.1 se extendió por todo el país a principios de noviembre de 2020. Fuera de Uganda, se encontró en Inglaterra y Camboya desde finales de noviembre, y en Ruanda desde principios de diciembre. Los vuelos internacionales desde Uganda se reanudaron el 1 de octubre de 2020 con vuelos a Europa, Asia y EE.UU.^[49].

2.12.3. Kenia

El siguiente estudio es un análisis filogenético que identificó linajes e introducciones en la costa de Kenia^[50].

Kenia cuenta con varias puertas de entradas aéreas (aeropuertos de Mombasa, Malindi y Lamu), fronteras terrestres con Tanzania y Somalia; y un puerto marítimo en Mombasa^[50].

El condado de Mombasa notificó más infecciones que los otros condados costeros más rurales como Kwale, Taita Tavete, Kilifi, Tana River y Lamu. Dentro del condado de Mombasa, la isla de Mvita registró el mayor número de casos^[50].

El 30 de junio de 2020 se confirmaron 1.257 muestras positivas por RT-PCR en cinco de los seis condados costeros: Mombasa (n=973), Kwale (n=129), Taita Taveta (n=109), Kilifi (n=44) y Lamu (n=2)^[50].

De estas 1.257 muestras positivas, se analizaron 274, que procedían de cuatro de los seis condados costeros: Mombasa (n=212), Kwale (n=32), Taita Taveta (n=22) y Kilifi (n=8). La edad media de los individuos a los que pertenecían las muestras secuenciadas era de 39 años (rango de 0 a 85 años), el 62% de los cuales eran hombres, y la mitad eran asintomáticos, 20,4% de las muestras procedían de personas con antecedentes de viajes internacionales en las últimas dos semanas, 19,3% pertenecían a muestras tomadas en el puerto de Kenia^[50].

A partir de estos datos, se confeccionó un árbol filogenético de máxima verosimilitud, donde se pudo observar que los genomas de la costa de Kenia se distribuían en múltiples clados. La interposición filogenética de los virus locales dentro de la muestra global proporcionó pruebas de múltiples introducciones virales en la población local, resultando en 76 introducciones independientes^[50].

Luego, se identificaron los más relevantes desde el punto de vista epidemiológico, clasificando las muestras en 8 linajes. El linaje dominante en la región costera fue el B.1 que se detectó por primera vez en marzo y representó el 82,1% de los casos secuenciados (n=225). Este linaje fue el único detectable entre los primeros casos observados en marzo y siguió dominando los casos en la región costera, incluyendo las muestras secuenciadas durante el mes de junio de 2020 (n=5). Según el historial de viajes auto declarados, cerca del 40% de los individuos infectados no contaban con viajes fuera de sus localidades, mostrando la existencia de una transmisión local establecida. En los condados costeros que contaban con varios puertos se observaron múltiples linajes: Mombasa (n=7), Kwale (n=5) y Taita Taveta (n=3). El linaje B.1 fue dominante en todos los condados costeros, excepto en Taita Taveta, donde predominó el B.1.1 con 22 casos. Se debe mencionar que los casos secuenciados de este último condado pertenecían a individuos masculinos de entre 20 y 60 años, y todos fueron detectados en la frontera^[50].

El linaje B.1.1 fue el segundo linaje más observado dentro de las muestras secuenciadas (n=31; 11,3%), encontrado varias veces en los individuos muestreados en los puertos de entrada (n=17) o los que tenían antecedentes de viaje (n=3)^[50].

También se detectaron 8 secuencias asociadas al linaje A en Mombasa y Kwale, entre abril y mayo de 2020. Estas secuencias se asociaron con individuos presentes en la frontera entre

Kenia y Tanzania. Además, se observó una introducción separada del linaje A desde un viajero de Dubai. Sin embargo, luego de estas introducciones no existe evidencia de una transmisión continua de los virus del linaje^[50].

Los linajes B (n=2), B.1.1.1 (n=1), B.1.5 (n=1) y B.4 (n=3) tuvieron una menor frecuencia que el linaje B.1. Los 3 casos del linaje B.4 se muestrearon en Mombasa, desde dos individuos examinados en un punto fronterizo. Uno de ellos tenía antecedentes de un viaje desde Lusaka, Zambia, y el otro no tenía antecedentes de viajes^[50].

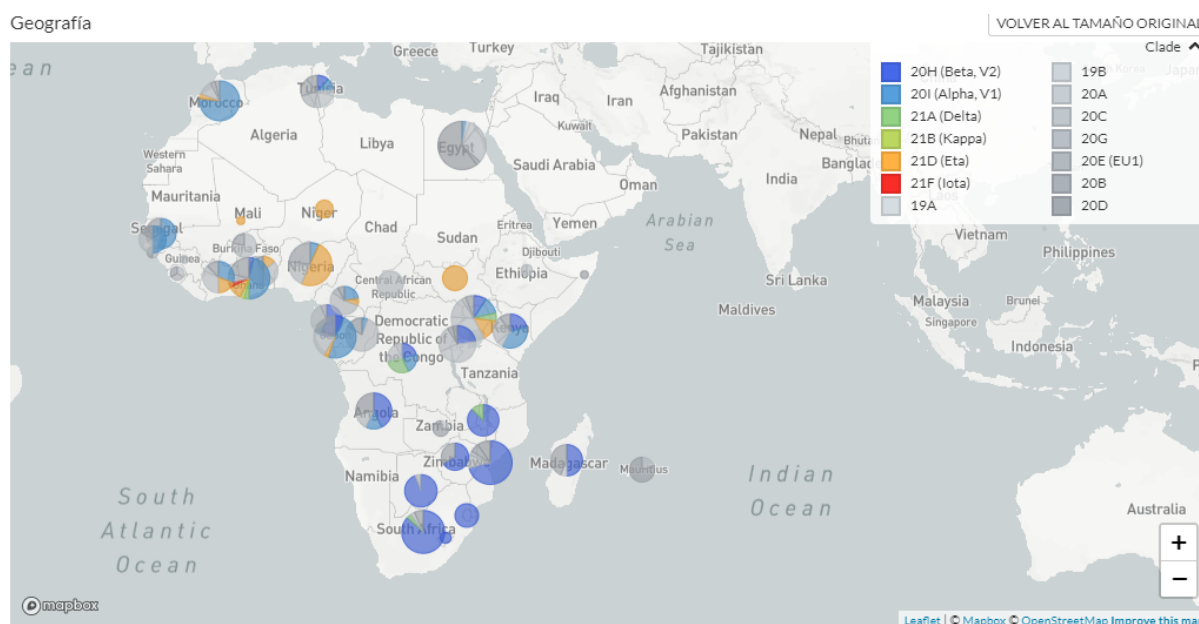


Fig. (7) Mapa de África extraído de la página Nextstrain.org^[28].

2.13. Continente Asiático

Asia se compone de 49 países, dividiéndose en cinco regiones: Asia central Rusa, compuesta de Siberia, Asia centro-occidental y el Cáucaso; Asia oriental, que abarca China, el Tíbet, Mongolia, Corea del Norte, Corea del Sur y Japón; el Sudeste asiático, que comprende las penínsulas de Indochina y Filipinas; Asia meridional, que engloba desde Afganistán hasta los países de Oriente Próximo^[51].

2.13.1. China

A fines de febrero de 2020 la contención del SARS-CoV-2 dentro de China ya estaba controlada, mediante la utilización de múltiples intervenciones no farmacéuticas de rápida

aplicación, tales como la restricción de viajes, distanciamiento social, extensión de las vacaciones y postergación de grandes eventos públicos^[52].

Debido a la disminución de casos reportados y la notificación esporádica, se esperaba un posible nuevo brote a partir de casos importados y 56 días después se identificó un nuevo caso el 11 de junio de 2020, 3 días después se reportaron 334 nuevos casos, todos de pacientes que asistieron previamente al mercado mayorista de Xifandi, Beijing^[52].

A partir de estos casos se recolectaron 16 secuencias de consenso asociadas a una cepa de referencia y se enviaron al centro nacional de microbiología de China para su análisis. Todas las secuencias aisladas se identificaron como B.1.1, linaje prevalente en Europa, las cuales aumentaron exponencialmente para el 18 de junio de 2020 con un total de 8.822 secuencias, incluyendo muestras de prevalencia en Inglaterra, EE.UU., Australia, Bélgica, Países Bajos e Islandia con un porcentaje no mayor al 3% de los países a excepción de Inglaterra, las cuales representaron un 78,49% de las secuencias, siendo confirmado con el hecho de que se aislaron pocas muestras del linaje de B.1.1 en China Continental y se encontraron en su mayoría de casos internacionales^[52].

Por otra parte, en julio de 2020 se notificaron 3 casos de COVID-19 pertenecientes a la ciudad de Dalian, en la provincia de Liaoning. Ninguno de los pacientes había salido del país o había tenido contacto con alguna persona con antecedentes de viajes al extranjero, por lo que se realizó un seguimiento a los contactos estrechos de los 3 casos afectados, detectándose finalmente 12 casos asintomáticos^[53].

En cuanto a las secuencias genómicas, estas se estudiaron a partir de los cuatro primeros casos de COVID-19 en la ciudad de Dalian, las que presentaron bajos valores de CT (nivel relativo de ARN viral en una muestra, cuanto más bajos sean los valores del CT mayor son los niveles virales)^[54]. Estos 4 genomas de SARS-CoV-2 fueron comparados con la cepa No. NC_045512 (Wuhan-Hu-1). El resultado finalmente demostró que estos 4 genomas tenían 7 sustituciones de nucleótidos que eran pertenecientes al primer linaje europeo y otras 7 sustituciones que eran únicas y que solo estaban en las 4 muestras analizadas. Debido a esto, se concluyó que la cepa Dalian podría ser un nuevo sublinaje del linaje B.1.1.34

importado desde Europa debido a las similitudes de sus nucleótidos y a la diferencia con el virus que se había identificado inicialmente en Wuhan a finales del año 2019^[53].

En otro estudio dentro del mismo país con fecha del 17 de enero de 2021, se produjo un brote agrupado de COVID-19 causado por la variante B.1.1.7 en una comunidad en el distrito de Daxing, Beijing, China. Tres semanas antes, se produjo otro brote de COVID-19 de linaje B.1.470 en el distrito de Shunyi, Beijing^[55].

En cuanto a la variante B.1.1.7 se detectaron características clínicas que incluyen una respuesta inflamatoria más grave, neumonía y una posible carga viral más alta. Por tanto, se podría inferir que esta variante puede tener mayor patogenicidad^[55].

Desde la transmisión temprana de COVID-19 en enero de 2020, el Hospital Ditan estableció y mantuvo una base de datos en la nube en cooperación con una empresa de tecnología de Beijing, donde todos los datos relevantes para los casos de COVID-19 se ingresan constantemente en la base de datos para prepararlos para futuros estudios prospectivos. Hasta el momento, se ingresaron completamente los datos de alrededor de 690 casos, donde el grupo Daxing B.1.1.7 y el grupo Shunyi B.1.470 fueron seleccionados como sujetos de estudio de la base de datos en la nube^[55].

El caso índice del grupo Shunyi B.1.470 fue un caso asintomático confirmado el 23 de diciembre de 2020, quien fue infectado por un vendedor de un centro comercial, quien a su vez fue infectado por una persona extranjera, que era un caso asintomático importado que dio negativo en el ARN del SARS-CoV-2 dentro de los 14 días posteriores a la entrada al país^[55].

El descubrimiento del caso índice del grupo Daxing B.1.1.7 provino del examen de rutina de detección de ácido nucleico del SARS-CoV-2 de un residente. Esta persona se habría infectado debido a un brote agrupado en la comunidad donde residía, de los cuales la mayoría de los casos eran ancianos y niños^[55].

Se revisaron muestras clínicas de 8 pacientes del brote de Daxing y 13 pacientes del brote de Shunyi, donde finalmente, se obtuvo un total de 9 secuencias de genoma completo con buena calidad y cobertura, incluidas 7 del brote de Daxing y 2 del brote de Shunyi. En comparación con la secuencia de referencia de Wuhan, siete cepas de Daxing compartían 31

sustituciones de nucleótidos, seis cepas eran idénticas, una tenía una sustitución adicional (32 sustituciones). Estas siete cepas compartieron las 28 mutaciones de nucleótidos que se detectaron por primera vez en la variante B.1.1.7 del Reino Unido. Asimismo, tenían 3 deleciones de aminoácidos y 7 mutaciones de aminoácidos en la proteína de espiga correspondientes a las características de las variantes B.1.1.7^[55].

2.13.2. Japón

El 16 de enero de 2020 se confirmó el primer caso positivo de infección por SARS-CoV-2 en Japón, el cual se trataba de un ciudadano chino de 30 años que había viajado a Wuhan, provincia de Hubei, China. El segundo y el tercer caso se confirmaron el 24 y 25 de enero respectivamente, ambos siendo ciudadanos chinos que también habían viajado a Wuhan^[56].

El 3 de febrero de 2020, de los 3.711 pasajeros y miembros de la tripulación del crucero llamado "Diamond Princess" se encontraron infectados cuando el barco atracó en el puerto de Yokohama. Posteriormente, el número de personas infectadas ascendió a 712 (19,2%), de los cuales 13 fallecieron. El número básico de reproducción R_0 (que estima la velocidad con que una enfermedad puede propagarse en una población) del virus entre los pasajeros del Diamond Princess se estimó inicialmente en 14,8, lo que indicó un entorno altamente contagioso. Sin embargo, gracias al desembarco oportuno y a las medidas de cuarentena, el R_0 disminuyó a 1,78. Se estima que estos esfuerzos evitaron más de 2.000 infecciones adicionales. Hasta el 2 de marzo de 2020, el número de infecciones domésticas eran de 239 y el número de muertos era de 6, excluyendo los detectados a bordo del Diamond Princess. El número de casos comenzó a crecer rápidamente, principalmente en zonas urbanas^[57].

El 2 de enero de 2021 se detectó una nueva cepa variante del SARS-CoV-2, no declarada previamente, a partir de una familia que llegaba a Japón desde Brasil. La familia compuesta por un hombre de 40 años y sus 3 familiares llegaron al aeropuerto de Haneda, Tokio, Japón desde el estado de Amazonas, Brasil. En el aeropuerto, toda la familia dio positivo al SARS-CoV-2. Además, no tenían síntomas, por lo que fueron alojados en una instalación de aislamiento para cumplir los 14 días de cuarentena correspondientes^[58].

Para los días posteriores de la llegada de la familia, el hombre desarrolló fiebre, tos y una disminución de la saturación de oxígeno, por lo que fue trasladado al Centro Nacional de Salud y Medicina Global^[58].

Posterior al suceso, se sometió la muestra de SARS-CoV-2 de la familia a una secuenciación del genoma, lo que posteriormente se identificó como una nueva variante perteneciente al linaje de PANGO P.1 con 12 mutaciones que incluyen K417T, E484K y N501Y en el dominio de unión al receptor de la proteína de espiga, como se demuestra en VOC B.1.1.7 y B.1.351^[58].

En cuanto a la sintomatología clínica en el transcurso de los días, no se observó ninguna diferencia en el paciente en comparación con los casos de COVID-19 causados por otras cepas. Sin embargo, de acuerdo a los múltiples análisis, la nueva variante VOC B.1.1.7 podría ser un 70% más infecciosa que otras cepas ya que poseen un aumento de la carga viral^[58].

Dentro de los linajes emergentes con mutaciones de la proteína de espiga, ya sea el linaje B.1.1.7, B.1.351 y P.1, tienen una mutación N501Y, en el dominio de unión al receptor (RBD), que tiene una mayor transmisibilidad, ya que logra unirse a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Además, los linajes B.1.351 y P.1 poseen las mutaciones K417NT y E484K^[59].

El 8 de enero de 2021 se realizó un estudio para determinar las características genómicas de la nueva variante identificada en Kofu, Japón, obteniéndose un total de 136 muestras de pacientes COVID-19 positivos, de las cuales solo fueron analizadas 70. Estas muestras fueron sometidas a un análisis filogenético, logrando identificar cinco tipos de clados: 19A, 20A, 20B, 20C y 20J. En cuanto al clado 19A, fue identificado en una persona que abordó el crucero Diamond Princess. Los clados 20A y 20B fueron identificados en marzo de 2020 y los clados 20B y 20C se identificaron entre septiembre de 2020 y enero de 2021^[59].

Para la fecha del 10 de febrero, se identificó el linaje P.1 en una persona que había viajado anteriormente a Brasil. *“Dicho linaje poseía 37 mutaciones, incluidas 22 sin sentido, 10 sinónimas, 3 intergénicas, 1 mutación en el marco y 1 mutación con desplazamiento de marco. Asimismo, se observaron 12 mutaciones en la proteína espiga: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I y V1176F”*^[59].

Para evaluar la presencia de la mutación de espiga E484K, se sometieron a secuenciación 133 muestras de pacientes infectados por SARS-CoV-2 y se examinó la secuenciación de los genomas para evaluar las variantes. Como resultado, tres pacientes infectados (quienes eran familiares) albergaron la mutación E484K en enero de 2021. Además, no tenían antecedentes de viajes al extranjero y eran residentes en Japón^[60]. Estas cepas se clasificaron en el linaje R.1, correspondiente a un sublinaje del linaje B.1.1.316, el cual adquirió sus mutaciones de espiga en W152L y G769V^[61].

Posteriormente, el linaje R.1 obtuvo la mutación ORF1b G814C observada en Austria y EE.UU. en octubre de 2020. Sin embargo, esta mutación no fue relevante en Japón^[61].

Otro estudio realizado en Japón entre marzo y noviembre de 2020 determinó la presencia del clado 20B, el cual se logró evidenciar gracias a que un 95,5% de las 198 muestras recolectadas de pacientes COVID-19 positivo correspondían a dicho clado. Asimismo, 98 del total de las muestras fueron clasificadas como pertenecientes al linaje B.1.1.284, mientras que 60 de las muestras se clasificaron como linaje B.1.1.284. La gran mayoría de los casos a nivel mundial que correspondían a estos dos linajes fueron encontrados en Japón, siendo solo 11 casos los que se diagnosticaron fuera de este país. Entre otros de los linajes encontrados, también se encontraron: el linaje B.1.1.285, el linaje B.1.1.114, el linaje B.1.1.119 y el linaje B.1.1.163^[62].

En noviembre de 2020 se detectó el linaje B.1.346 en la región de Kanto, Japón. Dicho linaje también es perteneciente al clado 20C y apareció por primera vez en EE.UU. Sin embargo, la persona a quien se le tomó la muestra con este linaje no viajó al extranjero o mantuvo contacto estrecho con alguna persona que sí haya viajado^[62].

2.13.3. Kazajistán

En Kazajistán se declaró el estado de emergencia nacional el 16 de marzo del 2020, siendo uno de los primeros países en realizar la detección temprana de COVID-19. Como vecino de Rusia y China, presenta una amplia red de transporte aéreo, siendo vulnerable al ingreso de nuevos casos. Pese a la respuesta rápida para prevenir la propagación, Kazajistán se enfrentó a una importante barrera frente a la notificación de nuevos casos a pesar de la iniciativa de aumentar la transparencia de la información referente a COVID-19 en el área pública^[63].

Se desconoce los atributos clínicos y la epidemiología que afecta a los distintos grupos etarios y étnicos de forma precisa. Se examinaron un total de 1.070 casos confirmados durante los primeros meses de la pandemia, dentro de los resultados se observó que un 16% (170) de los casos habían informado viajes internacionales recientes desde Rusia y Europa, ya sea por vía marítima o aérea. Para el análisis multivariable se detectó que existe un mayor porcentaje de mortalidad asociado al sexo masculino y de edad avanzada. Como predictor de gravedad en SARS-CoV-2 se encontró la presencia de comorbilidades previas al contagio y presencia de obesidad o sobrepeso^[63].

Se compararon las muestras recolectadas con la secuencia de referencia (Wuhan-Hu-1) y se detectaron un total de 14 polimorfismos de nucleótidos (SNP), lo que confirma la escasa variación de cepas presentes en las muestras, estas se alinearon en un total de 7 linajes , B.4.1 prevalentes en oriente medio, A.2 y B.1.1 asociados a las cepas de España, Rusia y Gran Bretaña , B.1.255 y B.1.3 prevalentes en México y Argentina que derivan de cepas originarias en el oriente medio y Europa, B.1 prevalente en el noroeste de Europa y B.1.1.10 en el Sur de Europa^[63].

2.13.4. Qatar

Al oeste de Asia podemos encontrar a Qatar, en el este de la península arábiga, que presenta una población aproximada de 2.8 millones de personas que, a 2021, ha experimentado altas tasas de contagio, con un total de 75.006 casos por millón de habitantes. El primer caso reportado data del 28 de febrero de 2020, de un grupo de personas que regresaron desde Irán, a partir de esta fecha los casos se fueron incrementando hasta tener una cifra de 300 casos positivos al 6 de marzo de 2020. Con el fin de resguardar a la población y prevenir el contagio indiscriminado, el país cerró sus fronteras con la única excepción de ingreso a ciudadanos de Qatar. A pesar de las medidas tomadas los casos aumentaron y para finales de mayo se confirmaron 2.355 casos diarios, sin embargo, para julio de 2020 se produjo una drástica baja de casos a un total de 200 por día, razón por la cual se levantaron las restricciones y se permitió el ingreso de residentes, mediante la aplicación de un protocolo de cuarentena obligatorio^[64].

En diciembre de 2020 Reino Unido, Sudáfrica y otros países detectaron la aparición de nuevas variantes de preocupación (VOC), se adoptaron nuevas medidas de restricción al ingreso de cualquier persona que proviniera de estos países. A pesar de los esfuerzos por contener el ingreso de nuevas cepas, los casos positivos de SARS-CoV-2 se incrementaron dando paso a una segunda ola el 31 de marzo de 2021^[64].

Desde un comienzo de la pandemia se inició una estrategia de secuenciación con el fin de entender la epidemiología y clínica de SARS-CoV-2 y sus variantes en la población de Qatar, por medio de una monitorización efectiva de la propagación del virus y tasas de reinfección, incluyendo dentro del análisis las VOC. Se analizaron un total de 2.013 muestras pertenecientes a casos contagiados extranjeros y locales mediante el uso de la herramienta Pangolin COVID-19 Lineage Assigner. Los linajes identificados en las muestras incluyeron a B.1.428 (32,84%; incluidos B.1.428.1 y B.1.428.2, B.1.428.3), B.1 (20,91%), B.1.1.7 (8,74%), B (6,61%), B.1.351 (6,06%), B.1.1 (5,17%), B.40 (3,68%), A (3,48%) y B.1.1.75 (2,14%) siendo los linajes más prevalentes en Qatar. Además de estos se detectaron otros 49 linajes, pero en menos del 1% de las muestras. De los linajes más prevalentes detectados en marzo de 2020 (A, B, B.1, B.1.1, B.1.1.75, B.1.428 y B.40), el linaje B.1.428 fue el principal contribuyente al aumento de casos durante la primera ola, para más tarde ser reemplazado en diciembre de 2020 por el ingreso de B.1.1.7 y B.1.351 que alcanzaron respectivamente un 43,75% y 54,69% a fines de marzo de 2021, sugiriendo un posible origen de ingreso de casos importados desde EE.UU., Reino Unido, Hong Kong, Grecia, Sudáfrica o India^[64].

2.13.5. India

En India, se registraron más de 10 millones de casos de COVID-19 desde enero de 2020 a enero de 2021^[65].

La variante Delta (B.1.617.2) se identificó por primera vez en diciembre de 2020, y se ha extendido a más de 60 países hasta el 16 de junio de 2021. En India, esta variante ha sido una de las causas en el aumento de los casos de COVID-19 a fines de marzo de 2021, ya que posee una mayor transmisibilidad, así como una mayor evasión del sistema inmune.

En cuanto a la transmisibilidad, las variantes Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351) y Gamma (P.1) tienen un aumento de 46,6%, 32,4% y 43,3% respectivamente, en comparación a la primera

cepa del virus. Sin embargo, la transmisibilidad aproximada de Delta es alrededor de un 10-20% más alta que la Alfa. En cuanto al escape inmunológico, Alfa presenta un 46,6%, Beta un 61,3% y Gamma un 52,5%^[65].

Otra cepa detectada en India fue la B.1.617, originalmente apodada, erróneamente, como variante de la India, reportándose por primera vez en octubre de 2020 en Maharashtra. Presentó 2 mutaciones importantes en el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína Espiga (E484Q y L452R) aumentando su capacidad de transmisión. A la fecha ha sido reportada con 3 sublinajes B.1.617.1, B.1.617.2 y B.1.617.3, siendo los 2 primeros los que más contribuyeron a la segunda ola en India, representando un 70% de los casos de SARS-CoV-2 en abril de 2021. Esto fue un motivo de preocupación en la población por la mayor tasa de infección, evasión de la respuesta inmune y dificultad en el diagnóstico por sintomatología variada, por lo que se cuestionó la efectividad de la vacunación frente a la aparición de nuevas cepas que pudiesen evadir la respuesta inmune de forma eficiente y reforzarán la propagación del virus. Este hecho es especialmente inquietante en India por ser un país en vías de desarrollo, con recursos y acceso a la vacunación limitados^[66].

La secuenciación de las variantes de SARS-CoV-2 toma un rol importante en la identificación de posibles cambios que alteren la efectividad del diagnóstico como es el caso de B.1.1.7 que presentó delecciones en la posición 69 y 70 del gen S, alterando la capacidad diagnóstica de las pruebas de TaqPath COVID-19 Combo Kit y el Línea COVID-19 Assay Kit con aparición de falsos negativos, promoviendo el aumento inadvertido de casos en la población. Por lo tanto, al reportarse la aparición de la variante B.1.1.7 en India se estableció el Consorcio Genómico del SARS-CoV-2 de la India (INSACOG) dependiente del Ministerio de Salud y Bienestar Familiar a fines de diciembre de 2020, conformado por una red de 10 laboratorios encargados de monitorizar las variaciones genómicas en India y compartir los resultados con la base de datos global GISAID, siendo uno de los países con más retraso en la secuenciación a comparación de Australia, Reino Unido y EE.UU., los que presentan altas tasas de secuenciación desde etapas tempranas de la pandemia, siendo un problema común que enfrentan otros países con recursos limitados^[66].

2.13.6. Bangladesh

Se encuentra al este de India en la bahía de Bengala, es uno de los países con mayor población mundial, reuniendo un número estimado de 160 millones de personas. Este es un país con recursos limitados, por lo que requirió de múltiples esfuerzos para prevenir la transmisión. El primer caso registrado ocurrió el 7 de marzo de 2020, donde se adoptaron, rápidamente, medidas de cierre nacional, restricción de vuelos internacionales y cierre de todas las instituciones educativas. Al igual que la mayoría de los países los números de casos se elevaron independientemente de las cuarentenas impuestas, convirtiéndose en el segundo país más afectado del Sudeste Asiático. El final de la primera ola fue aproximadamente en noviembre de 2020, siendo la menor tasa de contagio durante enero y febrero de 2021, para comenzar a aumentar otra vez en los meses siguientes. El esfuerzo por secuenciar el genoma del virus SARS-CoV-2 dio sus frutos por primera vez el 12 de mayo del 2020 y a partir de la fecha se secuenciaron 1.569 muestras al 6 de junio de 2021, de las cuales 1.074 correspondieron a la primera ola y 495 a la segunda ola. De los clados analizados de las muestras pertenecientes a la primera ola, se encontró el clado G y sus subdivisiones GH, GV, GR y GRY, predominando frente a los demás el clado GR. para posteriormente ser sobrepasado por GH en la segunda ola. También se encontraron otros clados con menor prevalencia: L, O y S. Posteriormente desaparecieron L y S en la segunda ola, siendo el porcentaje de los otros clados muy similares entre ambas olas. Entre los linajes analizados también fue posible visualizar la VOC B.1.1.7 durante la primera ola y la VOC B.1.351.3 en la segunda ola. En el presente año 2021 se ha presenciado el aumento progresivo de otras variantes VOC Alfa, Beta y Delta, más bien conocida como B.1.617.2^[67].

2.13.7. Palestina

Palestina, denominado oficialmente Estado de Palestina, es un Estado con reconocimiento limitado ubicado en el Oriente Próximo, más concretamente en el Levante mediterráneo, que consta de las regiones de Cisjordania y la Franja de Gaza. Luego del reporte de 7 casos positivos el 4 de marzo en Belén, Palestina declaró estado de emergencia durante un mes, iniciado el 5 de marzo de 2020, extendiéndose un mes más, logrando así mantener un bajo número de casos hasta julio de 2020. No obstante los casos aumentaron nuevamente por la aparición de un brote en Hebrón, declarándose un bloqueo completo en Cisjordania que

incluyo a Belén, Ramallah y Nablus, prohibiéndose la circulación entre las gobernaciones. Al 13 de julio de 2020 se anunció una mayor flexibilidad de las restricciones y la apertura de pequeñas empresas e inicio de movimiento comercial controlado entre gobernaciones. Al 1 de marzo de 2021 el Ministerio de Salud de Palestina notifico un total de 210.073 casos positivos y 2.275 muertes^{[68],[69]}.

Para comprender la situación epidemiológica y la transmisión de SARS-CoV-2 se analizaron un total de 69 muestras recolectadas desde inicio de marzo de 2020 a agosto del mismo año, pertenecientes a 7 gobernaciones por medio de la herramienta de clasificación linaje Pangolín, encontrándose los linajes B.1, B.1.1, B.1.1.50, B.1.9, B.2 y B.2.6, siendo un 73% de las muestras correspondientes al linaje B.1.1.50. Por medio de la aplicación de TreeDater, un modelo de reloj molecular, se estimó que el ingreso de esta variante ocurrió el 5 de febrero de 2020, con lo que se estableció que desde fechas tempranas la cepa estaba propagándose entre la población palestina^{[68],[69]}.

2.13.8. Pakistán

Pakistán es uno de los países pertenecientes a Asia del Sur, el cual comparte fronteras con varias naciones que presentan las mayores densidades de población mundial, con movimiento desde y hacia puntos críticos de SARS-CoV-2. Se identificó el primer caso de COVID-19 el 26 de febrero de 2020 en Karachi, por lo que el gobierno inició estrategias progresivas de prevención por medio de la restricción del contacto social en la comunidad. Para junio de 2020 se registraron las mayores cifras de casos, que posteriormente disminuyeron de miles a unos cientos por día. Para finales de 2020 se establecieron un total de 479.715 casos positivos y más de 10.000 muertes. Durante 2021 se inició una segunda ola con un aproximado de 3.000 casos reportados al día^[70].

Se realizaron estudios de secuenciación por medio de 48 muestras aisladas de diferentes zonas de Karachi, con el fin de identificar patrones de transmisión de SARS-CoV-2 durante la primera ola, para establecer posibles rutas de contagio que ayuden a la creación de nuevas estrategias de vigilancia para contener futuros brotes. El análisis filogenético estableció que la mayor parte de las secuencias corresponden al linaje B (B.1 (n= 3), B.6 (n= 2), B.1.36 (n=10), B.1.160 (n=11), B.1.255 (n= 5) y B.1.184 (n= 1)) y solo se encontró un linaje A^[70].

El linaje B.1.36 es de prevalencia mundial y se pudo encontrar con mayor representación en India, Arabia Saudita y Reino Unido. El linaje B.1.160 fue informado principalmente en países europeos, con mayor prevalencia en Reino Unido seguido de Dinamarca, Suiza y Francia. El linaje B.1.255 también es de carácter mundial, con mayor representación en EE.UU. Por último, el linaje B.1.184 con una prevalencia del 100% en India^[70].

De acuerdo con la evolución genómica en la ciudad de Karachi y la prevalencia de los sublinajes de B.1 correspondientes a B.1.36, B.1.160 y B.1.255, se destaca que el posible origen de la introducción en Pakistán haya sido a partir de casos importados desde EE.UU., Europa, Arabia Saudita e India^[70].

2.13.9. Malasia

En el sudeste de Asia se encuentra Malasia, que para el 20 de septiembre de 2020 contaba con 10.219 casos confirmados de COVID-19, donde al menos un 33% se asoció a una reunión masiva religiosa celebrada por Tablighi Jamaat en Kuala Lumpur y en donde asistieron un total de 16.000 personas. Esta reunión se desarrolló entre el 27 de febrero y el 3 de marzo de 2020, provocando el contagio de 3.375 personas, de estos 825 eran ciudadanos extranjeros (Países del Sudeste Asiático, Australia, India, Pakistán y Bangladesh) y 34 fallecimientos, de los cuales, 29 personas tenían más de 50 años^[71].

En Malasia se detectaron nueve linajes diferentes de SARS-CoV-2 (A, B, B.1, B.1.1, B.1.1.1, B.1.36, B.2, B.3 y B.6). El linaje B.6 se informó por primera vez una semana después de la reunión masiva de Tablighi, la cual se convirtió en la principal causa de transmisión en el país. Además, se encontró un aumento de este linaje en otros países del Sudeste Asiático, India y Australia, durante el mismo periodo. Sin embargo, para la fecha del 20 de septiembre de 2020, la tasa de contagios a nivel mundial con el linaje B.6 era solo de 1,4%, con un total de 1.497 secuencias informadas hasta esa fecha^[71].

En cuanto a las mutaciones de B.6 de Malasia, se lograron encontrar 17 secuencias que tenían una mutación no sinónima C25549T (P53F) en ORF3a y 6 secuencias con una mutación adicional C21627T (T22I) en la proteína de espiga. Del total de estas secuencias, 8 tenían una mutación C6310A, lo que cambió el aminoácido S1197R en nsp3. Por otra parte, las mutaciones C2508A, A3223G, C9438T, C9803T, C13329T, C20823T, C26607T, A29086T y

C29218T fueron exclusivas de los genomas B.6 de Malasia, mientras que C6310A, T7621C y C19524T se observaron en secuencias B.6 de otros países como Singapur, Australia e India^[71]

2.13.10. Vietnam

Dentro del Sudeste Asiático, Vietnam presentó un aumento de casos de SARS-CoV-2 asociado al ingreso de turistas desde Europa (Reino Unido, Alemania, Italia, Francia, España y Países Bajos), Estados Unidos y otras partes de Asia^[72].

Se realizó un estudio a 44 pacientes SARS-CoV-2 positivo, para determinar la diversidad genética del virus en esa zona y sus características epidemiológicas. El rango de edad era desde los 15 a 74 años, siendo más prevalente entre los 20 a 39 años. Los contagios fueron proporcionales tanto en hombres como mujeres. Solo 10 de ellos presentaban comorbilidades (cáncer, asma, diabetes, enfermedad cerebro vascular, gota, trastornos vestibular, etc). Dentro de los pacientes críticos con manejo UCI (n= 4), solo 1 presentaba enfermedad crónica previa. La estancia hospitalaria varió desde los 10 hasta los 79 días, con recuperación y alta de todos los afectados^[72].

Dentro de las secuencias filogenéticas encontradas, se hallaron los linajes B.1, B.1.1, B.1.1.1, B.2, B.2.1 y B.3, siendo predominante el linaje B.1.1 (32/44). De los casos aislados, 11 fueron en la comunidad, 4 residentes que volvían desde Reino Unido y Alemania donde tuvieron contacto con casos positivos, 16 casos extranjeros que fueron importados desde Alemania, Rusia, Reino Unido, Italia, Francia, Japón y Países Bajos. Y por último se presentaron 2 casos de fuente desconocida con linajes B.1 y B.1.1^[72].

Al realizar una comparación con el genoma SARS-CoV-2 de referencia (Wuhan-Hu-1), se encontraron 285 mutaciones que cubren 67 variantes, siendo las más frecuentes C3037T, C14408T (P323L) y A23403G (D614G) presentes en 40 de las muestras^[72].

Otras variantes genéticas detectadas fueron C241T y GGG a AAC en 28881-3 en 39 y 33 secuencias, respectivamente. Siendo variantes claves para definir los linajes B.1 /20A (C241T, C3037T, A23403G) y B.1.1/ 20B (C241T, C3037T, A23403G, GGG28881..28883AAC)^[72].

Las mutaciones encontradas no se asociaron con diferencias significativas en el fenotipo de la enfermedad. Otros estudios que analizaron 10.000 secuencias de SARS-CoV-2 en 68

países mostraron resultados similares, con más de 6.000 muestras con las variantes C3037T, C14408T y A23403G, que generalmente ocurren juntas, incluyendo esporádicamente la mutación C241T^[72].

2.13.11. Filipinas

El 2 de marzo de 2021 Filipinas se encontraba entre los países afectados por la pandemia con un total de 580.000 casos confirmados y más de 12.000 defunciones. A pesar de las políticas de prevención y control fronterizo, aún se realizaban viajes internacionales y locales con la finalidad de permitir el regreso de filipinos desde el exterior^[73].

El anuncio de la variante B.1.1.7 en Reino Unido, promovió la realización de un programa de vigilancia genómica a nivel nacional para detectar variantes de SARS-CoV-2 en filipinos que ingresaran al país desde el extranjero, así como a grupos locales en distintas regiones del archipiélago. De esta iniciativa se informó la detección de 33 casos infectados que compartían 13 mutaciones que definen el linaje y pueden presentar un potencial biológico significativo, incluyendo la concurrencia de la sustitución de aminoácidos en E484K, N501Y y P681H en la región de la proteína de espiga. Sin embargo, el perfil de las mutaciones descritas no corresponde a VOC conocidos en la actualidad y se detectaron principalmente en casos de la región central de Visayas^[73].

Filipinas presentó su punto máximo de casos en agosto del 2020 y desde la fecha disminuyó progresivamente hasta el 21 de enero de 2021, cuando ocurrió un alza de los casos asociados al aumento de la movilización y temporada de año nuevo y navidad para estabilizarse posteriormente en febrero de 2021. Para enriquecer aún más los datos de vigilancia se priorizó las muestras de casos en Visayas centrales, reportándose 33 muestras clasificadas en el linaje B.1.1.28 con concurrencia de las mutaciones en la proteína de espiga E484K, N501Y y P681H. Estas 3 concurrencias fueron identificadas como polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) de importancia para los VOI, ya que E484K y el N501Y se encuentran presentes en el linaje P.1 y el linaje B.1.351. Por otro lado, N501Y y P681H definen SNP para el linaje B.1.1.7^[73].

Entre otras mutaciones relevantes, se observaron 10 sustituciones de aminoácidos en 33 muestras: L3201P, D3681E, L3930F y P4715L en la poliproteína ORF1ab; E1092K, H1101Y y

V1176F en la proteína de espiga; K2Q en el producto proteico ORF8; y R203K y G204R en la proteína de la nucleocápside. Tres mutaciones en 32/33 muestras que incluyen la sustitución de D1554G y A5692V en la poliproteína ORF1ab, así como una delección de tres aminoácidos en la proteína de espiga en las posiciones 141 a 143 (LGV141_143 del) y 5 mutaciones sinónimas (F924F, S2433S y N3928N en ORF1ab; y G593G y S875S en la proteína de espiga)^[73].

El linaje más detectado hasta la fecha en Filipinas corresponde a B.1.1.7, además se han reportado casos pertenecientes al linaje B.1.351, pero ninguno asociado a la VOC P.1. El linaje B.1.1.28 ha presentado casos en 6 regiones diferentes, no obstante, la mayoría de estos casos en las Visayas Centrales se describieron como una variante emergente designada en Filipinas como PHL-B.1.1.28, siendo un clado filogenético distinto separado de otros linajes, según las secuencias representadas por GISAID^[73].

2.13.12. Tailandia

A mediados de 2020, Tailandia había controlado en gran medida los cinco grupos principales de COVID-19 (tipos L, S, G, V y O). En diciembre de 2020 se identificó una nueva oleada de brotes de COVID-19 en Samut Sakhon, una provincia al sur de Bangkok, donde se confirmó 315 nuevos casos de COVID-19, la mayoría de los cuales eran de transmisión local, contribuyendo a un total de casos de 7.694 y 64 muertes desde el primero reportado en enero de 2020. Samut Sakhon notificó 541 casos adicionales de COVID-19 el 4 de enero de 2021. El nuevo brote nacional de COVID-19 se asoció hipotéticamente con la migración fronteriza ilegal desde Myanmar^[74].

Durante la nueva segunda oleada de COVID-19, se mantuvo el estado de emergencia en todo el país, hasta el 15 de enero de 2021, para facilitar la aplicación de las medidas de control de COVID-19^[74].

El 5 de abril de 2021, se produjo un aumento de 250 casos de infección por SARS-CoV-2 relacionados con establecimientos nocturnos en Bangkok, lo que contribuyó al cierre de los locales de ocio en 3 distritos de la capital durante al menos 2 semanas. Un hospital privado de Bangkok llevó a cabo el cribado de la infección por COVID-19 el 1 de abril de 2021, y reveló que aproximadamente el 9% de los examinados estaban infectados^[74].

En la primera ola de COVID-19, en Myanmar, se reportó el primer caso el día 23 de marzo de 2020, a la vez se identificó en esta región una cepa más infecciosa con la mutación G614. Durante la segunda ola, el 16 de agosto del 2020, en el estado de Rakhine, hubo un aumento dramático en el número de casos de SARS-CoV-2, mientras que Yangon se convirtió en un importante epicentro de la segunda ola^[74].

El 7 de abril de 2021, Tailandia confirmó la presencia local de la variante B.1.1.7, identificada por primera vez en Reino Unido, la cual se identificó en individuos procedentes de China e India que ingresaron a Camboya en febrero de 2021. El primer caso de Camboya se notificó el 15 de febrero de 2021, donde se había extendido por todo el país, especialmente en Phnom Penh. Hasta el 8 de abril de 2021, Camboya ha informado de 2.915 casos confirmados de COVID-19 y de 22 muertes, según el sitio web de World Meter. El 8 de abril de 2021, Tailandia informó de 405 nuevos casos de COVID-19, brote que ha llegado a 20 provincias^[74].

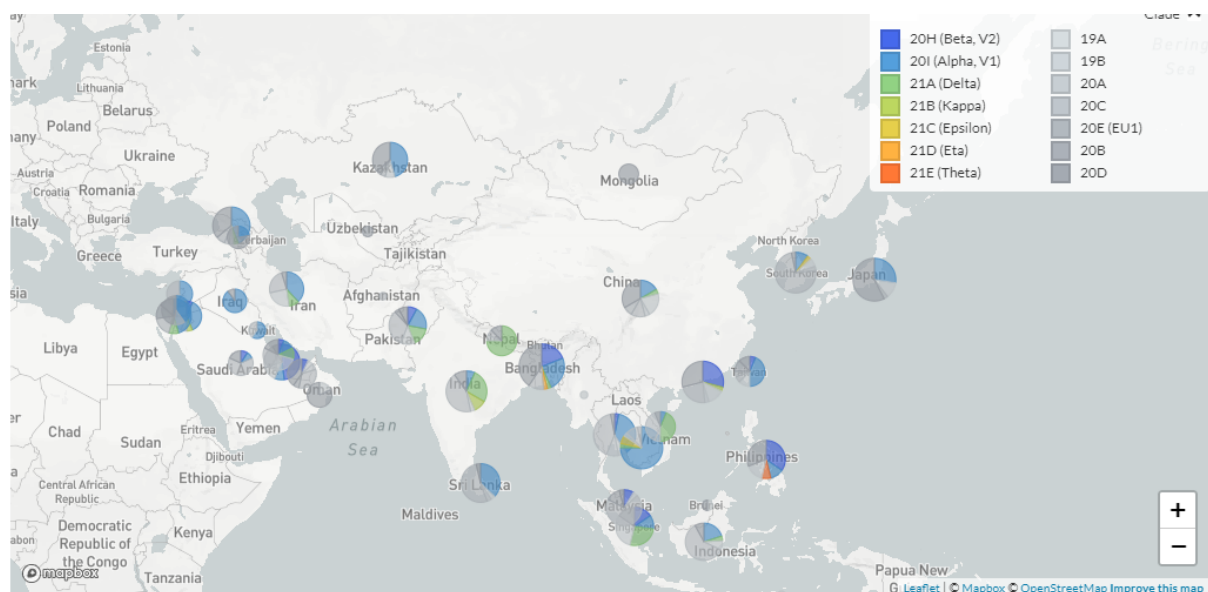


Fig. (8) Mapa de Asia extraído de la página Nextstrain.org^[28].

2.14. Continente Americano

2.14.1. Norteamérica

Este continente es considerado un subcontinente del continente americano. Está formado por Canadá, Estados Unidos (EE.UU.) y México. Según datos del Banco Mundial, para el 2020 su población era de 367.553.264 habitantes. Es considerada una de las regiones más desarrolladas a nivel mundial^[75].

La pandemia llegó al continente el 21 de enero del 2020, cuando un hombre de 30 años, residente de Washington, ingresó a EE.UU. proveniente de Wuhan, China^[76]. Desde entonces los casos aumentaron rápidamente, convirtiéndose en el país con más casos y muertes acumulados a la fecha, con alrededor de 48 millones de casos y 784 mil muertes.

Canadá ha acumulado casi 2 millones de casos y más de 29 mil, mientras que México ha acumulado casi 4 millones de casos y cerca de 291 mil muertes^[4].

2.14.1.1. Canadá

Para este estudio, se utilizaron 129 secuencias de nucleótidos de genomas completos provenientes principalmente de Ontario (50,4%), Columbia Británica (45,7%), Manitoba (1,6%), Saskatchewan (0,7%), New Brunswick (0,7%) y Nueva Escocia (0,7%), recogidas durante el 9 de abril de 2020. Se compararon las secuencias y se demostró que existía un alto grado de similitud entre ellas (>0,8). Al contrastar estos resultados con otras poblaciones, se encontraron resultados similares en Australia, Francia y Oceanía. Por el contrario, existió menor semejanza en los genomas estudiados en EE.UU. y en las poblaciones asiáticas, demostrando la diversidad de secuencias existentes en estas últimas poblaciones^[77].

Siguiendo con el análisis, los investigadores compararon las variantes de la secuencia viral con el genoma del virus MN908947 (Wuhan-Hu-1). Se identificaron 160 variantes en todo el genoma del SARS-CoV-2. La mayoría de ellas (105 de 160) son variantes raras, que tienen una frecuencia menor al 1% dentro de la población viral. Sólo 21 variantes (12%) tienen una frecuencia superior al 3%, y se localizan en las siguientes regiones codificantes: ORF1a (n=7); ORF1b (n=6); S (n=2); ORF3a (n=1); ORF8 (n=1); N (n=4). De ellas, la mayoría (12 de 21) son mutaciones no sinónimas y solo 9 son mutaciones sinónimas, lo que implica que pueden alterar las funciones de los genes de los coronavirus que circulan en la población

canadiense. En las regiones codificantes E, M, ORF6 y ORF7a solo se encontraron variantes con frecuencia menor al 3%. Las variantes con mayor frecuencia (por sobre el 40%) fueron ORF1a- 2772, ORF1b-941 y S-1841, que también son abundantes en las poblaciones de otros países (EE.UU., Francia, Bélgica, Australia, Nueva Zelanda e Islandia). Las variantes T8502C (ORF1a), T10506C (ORF1a) y C6017T (ORF1b) encontradas en esta población canadiense, fueron raras entre otras poblaciones (frecuencia <1%)^[77].

Como muchas de las variantes genómicas de este estudio fueron informadas por primera vez, los investigadores utilizaron un software (PROVEAN) para predecir el efecto funcional de las variantes no sinónimas identificadas. Así, 3 de las 11 sustituciones no sinónimas (P1427L (ORF 1b); Y1464C (ORF1b); Y Q57H (ORF3a)) afectan a las funciones del SARS-CoV-2, lo que podría causar cambios en las características de estas mutaciones^[77].

Se construyó un árbol filogenético para inferir el origen de los aislamientos canadienses. A través de esto se encontró que 129 virus de la población canadiense se dispersaron en 9 linajes diferentes, incluyendo A1a, A2a, A.3, A.6, A.7, B, B.1, B.2 y B.4. Esto demostró que la infección por SARS-CoV-2 en Canadá está causada por virus de diferentes linajes^[77].

Otro análisis filogenético, hecho por medio de la construcción de un árbol de evolución, donde también se utilizó como referencia el virus más antiguo de Wuhan, China (MN908947), demostró la rápida divergencia del SARS-CoV-2 en tres grupos de transmisión distintos. El grupo I fue el evento divergente más temprano, porque su ancestro común tenía la rama más corta hasta MN908947. Este grupo estaba compuesto por una cantidad similar de virus de las provincias de Ontario y Columbia Británica, lo que respalda las múltiples introducciones del virus al país. El grupo II presentó mayor cantidad de virus de Columbia Británica (62,3%). Mientras que el grupo III estaba compuesto por virus provenientes de diversas provincias, incluyendo a Ontario (que aporta la mayor cantidad de muestras con 62,2%), Columbia Británica, Manitoba, New Brunswick, Saskatchewan y Nueva Escocia. Este es el grupo más grande (n=53) y representa los linajes con la divergencia más reciente dentro de la población canadiense, pues el ancestro común tenía la rama más extensa hasta MN908947^[77].

2.14.1.2. Estados Unidos

Un estudio analizó la circulación del virus SARS-CoV-2 en el Estado de Nueva York, con especial énfasis en la ciudad de Nueva York (NYC), durante la primavera del 2020, que fue el epicentro de la epidemia en Estados Unidos durante ese periodo. La investigación intenta dilucidar hasta qué punto los linajes virales circularon dentro de los cinco distritos de NYC y entre ellos (Manhattan, Bronx, Brooklyn, Queens y Staten Island)^[78].

El primer caso positivo se identificó en NYC el 29 de febrero de 2020. Este primer caso derivó en la transmisión comunitaria, causando más de 200 mil casos positivos y más de 18,5 mil muertes notificadas en los primeros tres meses de epidemia^[78].

Las primeras introducciones del virus a NYC se han relacionado con importaciones de linajes desde Europa y desde otros estados de EE.UU.^[78].

El estudio se basó en 828 secuencias genómicas virales recopiladas en el Estado de Nueva York durante la primera ola de la pandemia (marzo a mayo de 2020) y en 1.899 secuencias tomadas desde Nextstrain pertenecientes a toda Norteamérica, dando un total de 2.727 secuencias genómicas de SARS-CoV-2^[78].

El análisis identificó 116 introducciones independientes, y que pertenecían a los clados O, S, V, G, GR y GH de GISAID, con una fuerte predominancia de la mutación de espiga D614G asociados con el clado G^[78].

Considerando las 828 muestras secuenciadas del Estado de Nueva York, las 116 introducciones de linajes independientes cuantifican la relativa contribución en el establecimiento de las cadenas de transmisión local en el área de estudio^[78].

Dentro de las 116 introducciones, se identificó un clado principal que se conectó con 588 secuencias del clado GH de GISAID muestreadas en el estado de Nueva York. La mayoría del resto de introducciones estaban representadas por monótonos (69%) o formaban clados relativamente pequeños. Esto demuestra la gran capacidad que tiene el virus para generar cadenas de transmisión local^[78].

Las estimaciones de tiempo hasta el ancestro común más reciente de cada clado indica que los eventos de introducción se concentraron, en su mayoría (83%), durante la segunda mitad de marzo de 2020^[78].

Las reconstrucciones filogeográficas continuas replicadas hechas para el estudio, muestran que los distritos de Queens, y en cierta medida Brooklyn, actuaron como principales centros de transmisión, es decir, fueron áreas con una circulación local relativamente más alta que tendían a actuar como lugares de origen de los linajes virales hacia los distritos circundantes^[78].

Los resultados del estudio confirmaron la importancia epidemiológica del distrito de Queens durante la primera fase de la epidemia. Este distrito fue el escenario de una circulación alta a nivel local de linajes virales y fue el origen de un número alto de eventos de transición de linaje hacia los distritos vecinos^[78].

Brooklyn y Queens son los distritos con más habitantes de NYC, el 35% de sus trabajadores se desplazan diariamente a Manhattan. Al igual que otras partes del mundo, es probable que las actividades económicas que requieran desplazamiento hacia el centro de la ciudad hayan desempeñado un papel importante en la diseminación de los linajes virales por todo el estado. Sin embargo, es probable que este hecho no sea el único impulsor de la diseminación^[78].

El seguimiento de las variantes en los EE.UU. reveló que B.1.1.7 surgió a finales de diciembre del 2020, mientras B.1.351 y P.1 surgieron casi al mismo tiempo a finales de enero del 2021^[79].

Las primeras mutaciones en las posiciones 501 y 484 fueron rastreadas hasta julio del 2020 en Costa de Marfil, África Occidental. Estas posiciones, en el S-RBD (Dominio de unión al receptor S) cumplirían una función relevante para la adaptación y evolución del virus^[79].

Tanto la variante P.1 como la variante B.1.351 presentan la mutación E484K, lo que podría indicar que la posición 484 es un punto caliente asociado a la capacidad de infectividad, escape inmunológico y reinfección^[79].

La sustitución N501T surgió a principios de julio del 2020 en la Costa de Marfil y luego se detectó en EE.UU. a finales de agosto del 2020, lo que indicaría que las variantes del SARS-CoV-2 que tienen mutaciones en la posición 501 habrían circulado de manera desapercibida desde antes que otros linajes emergentes que se extendieron rápidamente, como B.1.1.7, B.1.351 y P.1^[79].

El estudio confirmó que las variantes que llevan la mutación N501Y (B.1.1.7, B.1.135 y P.1) surgieron a finales del 2020 y principios del 2021 en EE. UU.^[79].

El análisis de los genotipos encontrado en California reveló una nueva variante, denominada B.1.429, observada por primera vez en julio del 2020, en una de las muestras de un total de 1.247, del condado de Los Ángeles. Posteriormente, la prevalencia aumentó hasta un 35% en el estado de California y un 44% en el sur de California, durante enero del 2021^[79].

El estudio realizó un análisis de predicción, que indica que la cepa más dominante que circulará en Norteamérica durante el año 2021 será la mutación N501Y (linaje B.1.1.7)^[79].

A través del análisis hecho con las distintas muestras, se logró concluir que la variante B.1.351 y B.1.1.7 mostraron una reducción aproximada de 30% de afinidad a los anticuerpos neutralizantes, indicando que la mutación N501Y confiere a las nuevas variantes la capacidad de escapar de los anticuerpos neutralizantes. Esto podría significar retos importantes para la terapia con anticuerpos monoclonales (mAb), pues podría amenazar la eficacia protectora de las vacunas^[79].

En noviembre de 2020 se identificó en la ciudad de Nueva York (NYC) una nueva variante de interés (VOI) denominada B.1.526. Dentro de este linaje se identificaron dos subclados predominantes. Uno de ellos presenta la mutación E484K en el dominio de unión al receptor, que se identificó por primera vez en las variantes de preocupación (VOC) B.1.351 (Sudáfrica) y P.1 (Brasil)^[80].

Para este estudio, el Departamento de Salud e Higiene Mental (DOHMH por sus siglas en inglés) de NY analizó datos epidemiológicos y de laboratorio recolectados entre el 1 de enero y el 5 de abril de 2021 pertenecientes al Laboratorio de Salud Pública (PHL por siglas en inglés) y al Laboratorio de Respuesta a la Pandemia (PRL por su sigla en inglés). El estudio indicó que preliminarmente la variante B.1.526 no se asocia con casos de enfermedad más grave, con reinfección o con un aumento del riesgo de infección después de la vacunación (infección intercurrente). Se debe considerar que durante el periodo de estudio se secuenciaron relativamente pocos genomas, por lo que, en una próxima investigación, los datos podrían cambiar^[80].

Las características de los pacientes con virus secuenciados se compararon con las de los residentes de NYC con diagnósticos de COVID-19 durante el mismo periodo para evaluar la representatividad^[80].

Los pacientes infectados con B.1.526 se compararon con pacientes infectados con variantes que no se clasificaron como VOI o VOC y con pacientes infectados con B.1.1.7. Esta última comparación se realizó por el aumento de los casos de B.1.1.7 en NYC, de la cual se descubrió una mayor tasa de transmisibilidad y de gravedad de la enfermedad^[80].

Se realizó la secuenciación completa de 9.765 muestras de SARS-CoV-2. La variante B.1.1.7 se identificó en 1.815 especímenes (19%). La variante B.1.526 fue identificada en 3.679 muestras (38%); de esto, 2.050 (56%) portaban la mutación E484K. La proporción del virus B.1.526 identificados aumentó un 3% a mediados de enero, a un 35-45% semanal a partir del 8 de marzo. La proporción de la variante B.1.526 con la mutación E484K aumentó con rapidez, y desde el 5 abril representa el 25% de todas las muestras secuenciadas, mientras que la proporción sin la mutación representa el 16%. La variante B.1.1.7 alcanzó el 36% el 5 de abril^[80].

Al comparar las muestras de los laboratorios con virus secuenciados para el estudio con sujetos con pruebas positivas de SARS-CoV-2 de toda la ciudad, se encontró que la distribución geográfica fue similar. En cambio, hubo una mayor frecuencia de personas menores de 45 años (67% versus 60% en toda la ciudad), residentes de vecindarios con alta o muy alta pobreza (45% versus 40%), negros/afroamericanos (19% versus 16%) o hispanos/latinos (35% versus 28%). Un menor porcentaje de estos pacientes fueron hospitalizados (4% versus 9%) y fallecieron (0,5% versus 1,5%)^[80].

Entre los infectados con la variante B.1.526, la edad promedio fue de 35 años. Al compararse con las personas infectadas con variantes no VOI/VOC, las primeras tenían mayor probabilidad de vivir en Bronx o en vecindarios con alta o muy alta pobreza o de identificarse como negros/afroamericanos. De los infectados por B.1.526, 2.618 (71% presentaron síntomas, 104 (4,3%) fueron hospitalizados y 11 (0,5%) fallecieron. Estos datos son similares o inferiores a los encontrados en personas infectadas con variantes no VOI/VOC (71%; 4,1% y 0,7% respectivamente). En cambio, las personas infectadas con B.1.1.7 tenían más probabilidad de ser hospitalizadas (5,8%) que las personas con

infecciones no VOI/VOC (4,1%). En general, la reinfección fue rara (0,5%) y la prevalencia fue similar entre todas las personas con muestras secuenciadas. No se encontró diferencias en las tasas de posibles reinfecciones entre las personas infectadas con la variante B.1.1.7 y aquellas infectadas con la variante B.1.526 con o sin la mutación E484K. El porcentaje de personas con serología positiva previa fue de 0,9% en general y similar entre los pacientes infectados entre todos los linajes. Entre los infectados con B.1.526 que portaban la mutación E484K, la seropositividad previa fue ligeramente más común (1,3%) que entre las personas infectadas con la variante sin mutación (0,7%), con la variante B.1.1.7 (0,7%), y con otras infecciones no VOI/VOC (0,9%), sin embargo, la diferencia no fue significativa^[80].

“Entre 32 personas completamente vacunadas con virus secuenciados, se identificaron ocho (25%) que estaban infectados con la variante B.1.526 que portaba la mutación E484K, tres (9%) con la variante B.1.526 sin la mutación E484K, siete (22%) con la variante B.1.1.7, y 14 (44%) con infecciones no VOI / VOC . No se encontraron diferencias importantes entre las personas con B.1.526 y las infecciones no VOI / VOC en la tasa de ataque secundario de COVID-19 entre los miembros del hogar o de la comunidad identificados como contactos cercanos”^[80].

2.14.1.3. México

El estudio reporta la identificación de un potencial VOI en México, que deriva del linaje B.1.1.222. Esta nueva variante fue nombrada como linaje B.1.1.519, y presenta tres mutaciones en la proteína espiga: T478K, P681H y T732A^[81].

Para el desarrollo del estudio, los autores obtuvieron 2.692 muestras desde GISAID, que pertenecían a la vigilancia genómica realizada en México, entre el 1 de marzo de 2020 al 21 de marzo de 2021. Como resultado, se observaron 91 linajes PANGO, siendo los más relevantes B.1.1.519 que representaba el 37,8% de la muestra, B.1 (13,9%), B.1.1.222 (10,3%), B.1.1 (5,7%), B.1.609 (5,6%) y B.1.243 (4,5%)^[81].

Desde su identificación en el país, durante octubre de 2020, 1.195 secuencias genómicas han pertenecido a la variante B.1.1.519, la mayoría de las muestras provenían de las Ciudad de México, mientras que el resto se detectaron en Aguascalientes, Baja California, Baja California Sur, Campeche, Chiapas, Chihuahua, Coahuila, Colima, Durango, Guerrero,

Hidalgo, Jalisco, Morelos, Nuevo León, Oaxaca, Puebla, Querétaro, Quintana Roo, San Luis Potosí, Estado de México, Tamaulipas, Tlaxcala, Veracruz, Yucatán y Zacatecas^[81].

Desde finales de 2020 se ha observado un aumento sostenido, a nivel nacional, de la proporción de B.1.1.519. En noviembre de 2020, B.1.1.519 representaba el 13% (16/123) de los casos caracterizados de COVID-19, y para febrero de 2021 la incidencia aumentó hasta el 73,6% (808/1098). También se observó una disminución en el linaje B.1, que fue la variante predominante en México entre marzo y septiembre de 2020, y que representaba el 36,27% (284/783) de las muestras; para febrero de 2021, esta variante representa solo un 2,37% (26/1098) de las muestras^[81].

Finalmente, al realizar un análisis centrado en la Ciudad de México, los autores determinaron que la variante B.1.1.519 representaba el 17,8% (13/73) de los casos durante noviembre de 2020, para diciembre la proporción aumentó al 47,5% (47/99). Durante febrero de 2021 representaba el 90,9% (349/384) de los casos. El aumento se observó igualmente en otras regiones del país, donde la prevalencia podía superar el 50%: Baja California Sur (51,3%; 20/39), Guerrero (70%; 21/30), Hidalgo (72,2%; 13/18), Morelos (67,3%; 33/49), Estado de México (83,5%; 76/91), Oaxaca (51,3%; 19/37), Puebla (78,5%; 77/98), Querétaro (70,8%; 34/48), San Luis Potosí (7%; 35/50) y Veracruz (69,5%; 80/115)^[81].

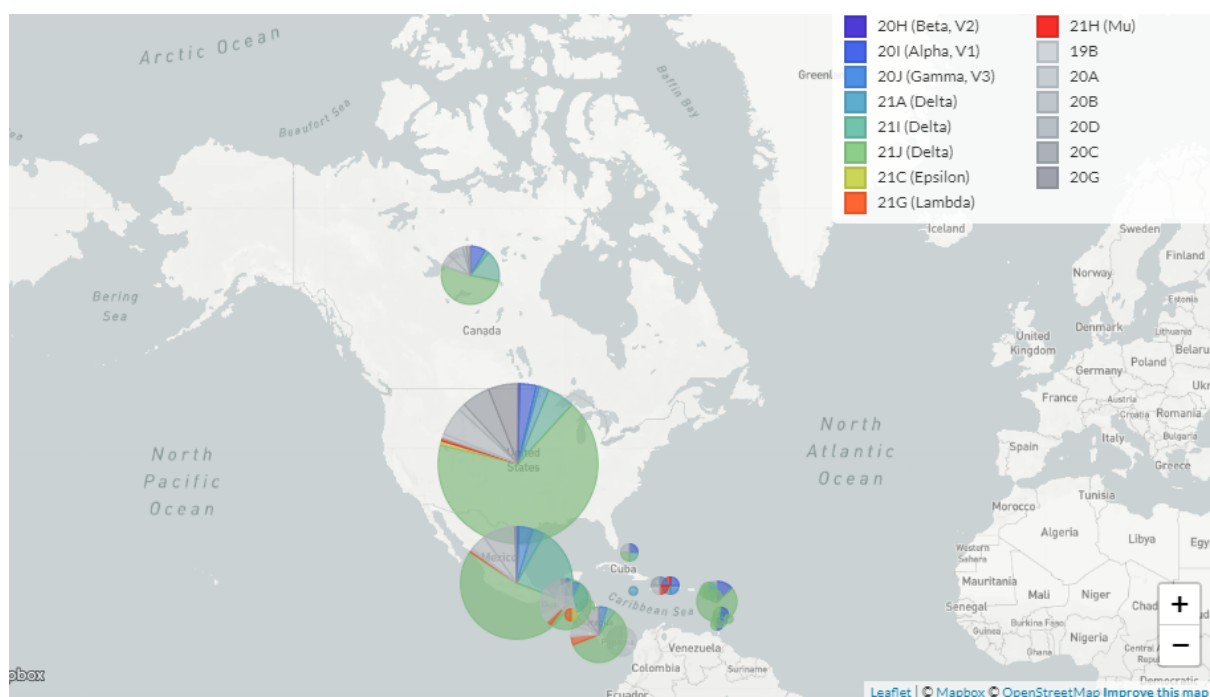


Fig. (9) Mapa de América del Norte extraído de la página Nextstrain.org^[28].

2.14.2. Latinoamérica y el Caribe:

Latinoamérica está compuesta por todos los países dentro del continente americano (principalmente de Centro y Sudamérica) en donde se hablan idiomas derivados del latín como español, francés y portugués, entre ellos se encuentran: Colombia, Chile, Ecuador, Brasil, Perú, Venezuela, Bolivia, etc^[82].

Al igual que en el resto de los continentes, la llegada de la pandemia por el virus de SARS-CoV-2 fue algo totalmente inesperado para la región de Latinoamérica y el Caribe. A medida que el virus se dispersaba por el viejo mundo, los países latinoamericanos intentaban prepararse para disminuir la exposición e impacto que dicho virus tendría sobre la población. No obstante, los desafíos a enfrentar eran mayores que en continentes más desarrollados, debido a que además del impacto en salud, las medidas de contención del virus como el aislamiento preventivo, desencadenaron una recesión económica que ha sacado a la superficie y exacerbado la desigualdad e inequidad socioeconómica que viven los territorios en vías de desarrollo^[82].

“Se estima que la cifra de personas pobres y en extrema pobreza aumentará de 185 a 230 millones y de 68 a 96 millones, respectivamente, en lo que constituye la peor recesión económica en un siglo en la región”^[83]. Según CEPAL (Comisión Económica para América Latina y el Caribe) existe evidencia clara de que el efecto directo e indirecto de la pandemia es superior en los sectores que viven en condiciones de hacinamiento, minorías étnicas y estratos sociales más bajos^[82].

El 10 de octubre de 2020 Latinoamérica y el Caribe presentó el 34% de las defunciones per cápita a nivel global. En un intento por disminuir las muertes, los distintos gobiernos llevaron a cabo planes para fortalecer la capacidad de los sistemas de salud, laboratorios y la vigilancia epidemiológica, tanto a nivel nacional como en trabajo colaborativo con el resto del continente y el mundo^[82].

Antes de la pandemia por COVID-19, los datos disponibles sobre agentes patógenos circulantes en la mayoría de los países del continente era prácticamente nula. Con la llegada del SARS-CoV-2 esta situación cambió de manera significativa, pese a que la información

disponible sigue siendo escasa, en varios países como Argentina, Brasil, Colombia y Chile la información proviene de grupos de investigadores en epidemiología genómica, en lugar de ser producto de políticas o programas de vigilancia en salud pública^[82].

2.14.2.1. Brasil

El virus del SARS-COV-2 circuló por Brasil sin ser detectado por más de un mes, mientras avanzaba hacia el norte de la ciudad de São Paulo^[84].

La región de Amazonía fue muy afectada, específicamente en Manaus, donde la mayor cantidad de población corresponde a personas pertenecientes a etnias, que viven en condiciones de hacinamiento presentando mayor vulnerabilidad a enfermar y morir a causa de la pandemia. Gracias a la secuenciación de los virus muestreados en el lugar, y con ayuda de la utilización del análisis de filogenética de reloj molecular, se pudo evidenciar la presencia de un nuevo linaje de SARS-COV-2 llamado P.1 (Gamma), el cual habría aparecido a mediados de noviembre del 2020, caracterizado por 17 mutaciones, incluidas tres en la proteína de espiga (K417T, E484K y N501Y), asociadas con un aumento de la unión al receptor humano ACE2. Se determinó que la evolución de P.1 se dio tan solo 3 a 4 semanas antes del resurgimiento de los casos confirmados de SARS-CoV-2 en Manaus, lo que muestra un periodo de evolución mucho más acelerado que sus antecesores^[84].

Hasta la fecha se estima que P.1 puede asociarse a mayor transmisibilidad, pudiendo ser 1,7 a 2,4 veces más transmisible que la variante anterior (no P.1) y que la infección proporciona entre 54% y 79% de protección inmunitaria contra la infección por P.1, en comparación con los linajes que no son P.1^[84].

A través del análisis filogenético se señaló que P.1 y P.2 descendían del linaje B.1.1.28, el cual se detectó en Brasil a principios de marzo de 2020, diferenciándose de éste por tener mayor velocidad de propagación^[84].

Al 24 de febrero de 2021 la variante P.1 se encontraba en 6 estados brasileños, debido al ingreso en dichos estados de más 92.000 pasajeros provenientes de Manaus en noviembre

de 2020, originándose una rápida propagación a nivel país y a nivel mundial (casos confirmados en Japón, por medio de pasajeros que habrían viajado al Amazonas)^[84].

2.14.2.2. Perú

Perú ha sido uno de los países mayormente golpeados por la pandemia por SARS-CoV-2 a nivel mundial, siendo al 31 de mayo de 2021 el país con la tasa más alta de defunciones por el virus en relación a su población total (0,54% de la población del país). Al igual que en el resto del mundo, la aparición de nuevas variantes del virus ha desatado gran preocupación por su posible mayor transmisibilidad, escape inmunológico y baja neutralización con las vacunas actuales. Se sabía que el país estaba siendo muy afectado, pero por la baja capacidad de secuenciación, determinar qué variantes eran las que circulaban era una tarea difícil, por lo que el país tuvo que fortalecer su capacidad de vigilancia genómica^[85].

A principios del año 2021 se descubrió un sublinaje de ramificación profunda, B.1.1.1, ahora llamada variante C.37 (Lambda). Esta se informó por primera vez en Lima, y según la plataforma GISAID, el primer caso fue en noviembre de 2020. Dicha variante ha tenido un aumento progresivo en el país hasta convertirse en la variante predominante en abril de 2021 (enero 2021: 20,7%; febrero 2021: 35,1%; marzo 2021: 66,5%; abril: 78%)^[85].

Esta variante se caracteriza por poseer tres mutaciones en el gen N, seis en ORF1a, una en el gen ORF1b, una delección de 3 aminoácidos en las posiciones de 3675-3677, también posee una mutación P10S en ORF9b, tres mutaciones en el gen espiga, una delección de 7 aminoácidos en las posiciones 247 a 253 y L452Q, F490S, D614G, y T859N)^[86].

La rápida propagación que ha tenido C.37 por Perú y por América del Sur, en coexistencia con otras VOC, como Alfa y Gamma, propone una mayor transmisibilidad en dicha variante. No obstante, para asegurar esto, así como determinar su mayor virulencia y capacidad de escape inmunológico, es necesario que se continúen con las investigaciones para realizar la caracterización completa de las variantes circulantes, además de mejorar las condiciones para evitar el surgimiento de nuevas variantes, esto a través del aumento de la vacunación en países de escasos recursos, como lo es Perú, que a la fecha de revisión de este documento poseía un porcentaje de vacunación de un 10% de su población^[86].

2.14.2.3. Venezuela

El primer caso de COVID-19 en Venezuela ocurrió el 13 de marzo del 2020, posterior a ello las medidas de prevención de contagio fueron activadas (cuarentenas y uso obligatorio de mascarilla). Estas primeras infecciones habrían ocurrido por el ingreso de pasajeros provenientes en su mayoría de Europa. La segunda ola de infecciones se llevó a cabo desde abril y se relacionó al ingreso de migrantes que venían de países vecinos como Colombia y Brasil^[87].

En este estudio el objetivo fue caracterizar genéticamente muestras del SARS-CoV-2 y realizar un análisis de la epidemia en el país en dos lugares importantes: la Isla Margaritas y la ciudad de Maracaibo (por ser la segunda más poblada del territorio). Este se realizó por medio de la obtención de 7 secuencias genómicas completas de diferentes lugares de Venezuela, más 4 aislados en los que se secuenciaron 1.000 nt (nucleótidos). Los resultados mostraron que durante las primeras infecciones las cepas pertenecían a A.2 en el caso de la muestra más antigua (16 de marzo de 2020), 2 muestras pertenecían a B.1.117 y 1 de B.1.5, todas ellas presentaron la mutación D614G en la proteína de la espiga, en los 4 aislamientos que provenían de la ciudad de Maracaibo también se encontró dicha mutación (D614G)^[87].

Las muestras obtenidas de las primeras infecciones en la Isla Margaritas mostraron una delección de los aminoácidos 83 a 85 de la NSP1 en ORF1. Además de la mutación D614G y las delecciones, todas las muestras del linaje B poseían la mutación C241T en la UTR, C14408T en la RdRP y la mutación sinónima C3037T^[87].

Desde julio de 2020 en la Isla Margaritas, las infecciones por SARS-CoV-2 volvieron a aumentar, provocando una segunda ola de contagios. Para determinar si estos nuevos contagios eran ocasionados por las mismas cepas anteriores se secuenciaron 1.900 nt de aislados en el mes de agosto de 2020, en donde se mostró que ninguno poseía las delecciones de NSP1 y sus secuencias era diferentes a las encontradas durante la primera epidemia, lo que sugería abundantes nuevos ingresos virales a la Isla y al país desde julio de 2020 en adelante^[87].

2.14.2.4. Colombia

Colombia hasta el primer semestre del año 2021 es el segundo país de Sudamérica con la mayor cantidad de casos de COVID-19^[88].

Al igual que en otros lugares del continente y el mundo, durante el primer año de pandemia se han implementado estrategias de control basadas principalmente en restricciones de movilidad, cuarentenas, aeropuertos, cierres de centros educativos, entre otros, muchas de las cuales no tuvieron el efecto deseado en cuanto a reducción de los casos de SARS-CoV-2 en el país, esto por diversos motivos, entre ellos el momento de aplicación y levantamiento de estas restricciones, el no cumplimiento de las medidas por parte de la población a causa de: falta de comprensión de la gravedad de la situación, motivos socioeconómicos, desconfianza de los gobiernos, etc. Todo lo anterior ha llevado a que la dispersión del virus sea mucho mayor^[88].

En Colombia la vigilancia genómica del SARS-CoV-2 ha sido muy limitada (los genomas secuenciados corresponden a menos del 1% del número total de casos confirmados). En este estudio se buscó abordar el análisis epidemiológico y genómico para poder comprender mejor la dinámica de transmisión y desarrollo de la pandemia en el territorio nacional, llevándose a cabo desde el 6 de marzo de 2020, fecha en que se identificó el primer caso en el país, al 6 de marzo de 2021. A su vez, dividiéndose en dos periodos, el primer periodo abarca desde el 6 de marzo de 2020 al 10 de agosto de 2020 y el segundo del 11 de agosto de 2020 al 6 de marzo de 2021, lo anterior a raíz de un cambio en las medidas de contención del virus. El 10 de agosto de 2020 el gobierno colombiano implementó la estrategia PRASS (Programa de pruebas, Traceback y aislamiento selectivo sostenible), en el que algunas medidas se flexibilizaron y otras se levantaron como la apertura de los vuelos domésticos, con el objetivo de tener una reapertura económica, pero a su vez esto afectó negativamente sobre la cantidad de contagios al realizarse en medio de una pandemia aún no controlada. Pese a que la iniciativa PRASS fue una decisión a nivel nacional, diversas regiones tomaron sus propias decisiones en torno al levantamiento o no de dichas restricciones, esto se reflejó en que los lugares que levantaron las medidas de inmediato, tuvieron mayores tasas de contagios que las regiones que no lo hicieron^[88].

Al 6 de marzo de 2021 los casos positivos correspondían a 2.273.245, de estos, 48,56% correspondían a hombres y 51,44% a mujeres. La mayor transmisibilidad se dio entre personas jóvenes y de mediana edad (20 a 39 años con un 44,39%), los adultos mayores (60 a 89 años) fueron los más propensos a morir por el virus^[88].

Con base en el análisis de los conjuntos de genomas de SARS-CoV-2 se encontró que la mayoría de las variantes pertenecían al linaje B (43/52), B.1 tuvo la mayor frecuencia (32%), el linaje B.1.420 ocupó el tercer lugar en frecuencia (8%), junto con B.1.1 y B.1.1.348. Los lugares más poblados a nivel país (Bogotá, Valle de Cauca y Antioquia) fueron los que reportaron mayor cantidad de variantes (16, 21 y 15 variantes, respectivamente). En la región de la Amazonía se identificaron 13 linajes, entre ellos la variante Gamma o P.1^[88].

Dentro de las secuenciaciones de linajes, las mutaciones más representativas fueron dos ubicadas en ORF1b en las posiciones 3037 (C / T) y 14.408 (C / T), una en el gen S en la posición 23.403 (A / G) y cuatro en el ORF3 en la posición 25.563 (G / T). También se identificaron dos delecciones de 9 nt (686–694, 11,288–11,296) y una delección de 4 nt (26,158–26,161)^[88].

2.14.2.5. Costa Rica

Costa Rica fue el país del continente con el mejor ejemplo en cuanto al manejo inicial de la pandemia. El primer caso de COVID-19 llegó al país el 6 de marzo de 2020 y el 16 de marzo de 2020 el gobierno declaró el estado de emergencia, aplicando medidas de restricción y control de la epidemia, es por esto que durante marzo a mayo de 2020 la cantidad de contagios fue muy baja y se mantuvo así hasta mayo de 2020, cuando se levantaron las medidas de resguardo, debido a ello el 99,5% de los casos se encuentran a partir desde mayo 2020 en donde comenzó una segunda ola de contagios. Hasta el 31 de diciembre del 2020, Costa Rica presentó 169.321 casos de SARS-CoV-2 y 2.185 defunciones por COVID-19^[89].

Gracias a la vigilancia epidemiológica del país, a finales de abril del 2020 comenzó la secuenciación de genomas de COVID-19. En este estudio se llevó a cabo el análisis genómico de 185 secuencias de SARS-CoV-2 de muestras durante el periodo de marzo a noviembre de 2020, estos incluían 52 genomas de los primeros meses de la pandemia y 133 genomas más actuales que se dieron durante la segunda ola entre mayo a noviembre 2020. Lo anterior, con el fin de conocer la diversidad genómica de las variantes que circulaban en el país^[89].

Uno de los hallazgos importantes encontrados fue la identificación durante noviembre de 2020 de una mutación poco común en el resto del mundo: T1117I en la proteína de la

espiga, presente sólo en 213 secuencias a nivel mundial. Dentro del texto, para hacer mención de ella, los autores la nombran como variante T1117I^[89].

Se encontraron 283 variantes distintas, entre ellas el 51,6% (n= 146) correspondían a mutaciones no sinónimas o sin sentido y el 45,6% (n= 129) a mutaciones sinónimas. Dentro de esta investigación, también se pudo evidenciar que las mutaciones escasas eran más comunes en las secuencias y que en la mayoría de los casos las secuencias con elevada cantidad de mutaciones eran muy poco prevalentes o se limitaban al caso de un par de genomas puntuales. Muestra de ello es que en más del 50% de las secuencias se encontraron solo 2 variantes^[89].

Las variaciones más prevalentes encontradas fueron D614G en la proteína de la espiga, P4715L en ORF1ab-RdRp ambas en el 98,9% (n= 183) de los genomas^[89].

La segunda variante más común encontrada en Costa Rica fue T1117I, donde su frecuencia fue aumentando de manera progresiva durante los meses de abril a noviembre de 2020, alcanzando en este último una frecuencia de 29,2% (54 /185)^[89].

Al comienzo del brote de COVID-19 en el país, los primeros linajes identificados fueron B.1 y B.1.5, estos provenientes de personas que viajaron a Europa, Norteamérica y Sudamérica (Colombia), luego durante la semana epidemiológica número 24 el linaje B.1.1 comenzó a circular por la zona norte del país, identificándose en 6 de las 7 provincias durante junio a agosto 2020^[89].

Según la clasificación de secuencias PANGOLIN dentro del territorio se reconocen 20 linajes diferentes, pero la mayor representatividad la ocupan B.1, B.1.1, B.1.291 con el 71,9% de los casos. Para finalizar, *“no se encontró una distribución geográfica clara para los clados a lo largo del país”*^[89].

2.14.2.6. Argentina

Dentro de Latinoamérica, Argentina es el segundo país más grande luego de Brasil, el cual está compuesto por 23 provincias y una ciudad autónoma, con una población de 45,38 millones de habitantes al año 2020^[90].

Antes de comenzar a describir los hallazgos en cuanto a variantes de SARS-CoV-2 presentes

en Argentina, se definirán y contextualizan ciertos conceptos para mayor entendimiento del estudio^[90].

Hasta el año 1994, La República de Argentina estaba compuesta por 23 provincias, una de estas era la provincia de Buenos Aires, con su capital federal llamada Capital federal de Buenos Aires, que pertenecía políticamente a la Provincia de Buenos Aires o PBA. En el año 1994 ciudad federal de Buenos Aires, se convierte en una jurisdicción autónoma y pasó a llamarse Ciudad Autónoma de Buenos Aires o CABA por su abreviación, esto significaba que tenía desde ese momento el mismo estatus e independencia política que una provincia, por lo que la Provincia de Buenos Aires (PBA) pierde su capital, la cual deja de tener cualquier relación política con PBA, posterior a esto la ciudad de La Plata pasa a convertirse en la nueva capital de la provincia de Buenos Aires (PBA)^[90].

En relación con lo anterior es que hoy en día encontramos diferentes conceptos que delimitan geográfica y políticamente a los territorios dentro de la República Argentina^[90].

- 1) CABA: Es la “Ciudad autónoma de Buenos Aires”, antiguamente conocida como ciudad federal, corresponde a la capital de la República de Argentina, se encuentra ubicada geográficamente dentro de la provincia de Buenos Aires, pero es totalmente independiente económica y políticamente de esta^[90].
- 2) GBA: Corresponde al “Gran Buenos Aires”, una región constituida por CABA más 24 municipios aledaños a esta, se subdivide en zona Norte, zona Oeste y zona Sur, y se encuentra dentro de la provincia de Buenos Aires^[90].
- 3) AMBA: Es el “Área metropolitana de Buenos Aires” y corresponde a GBA (esto quiere decir CABA más 24 municipios aledaños) más otros 16 municipios de sectores cercanos, sumando así 40 municipios además de CABA^[90].
- 4) PBA: “Provincia de Buenos Aires”, corresponde a una de las 23 provincias de La República Argentina, la más poblada de esta, en donde se concentra más del 30% de la población total del país y continúa creciendo, compuesta por 135 municipios entre ellos La Plata, la cual es la capital de esta provincia. En ella se ubican geográficamente todos los términos mencionados anteriormente, quienes dependen de esta exceptuando a CABA^[90].

El Proyecto PAIS es una entidad colaborativa encargada de la vigilancia genómica del SARS-CoV-2 en Argentina, quien publicó el reporte número 23 que informa sobre la vigilancia de variantes durante el periodo entre el 2 de abril al 19 de mayo de 2021^[90].

Para esta investigación, se realizó secuenciación parcial del gen que codifica para la proteína de la espiga de 341 muestras y la secuenciación completa de 48 genomas, estos provenientes de personas residente de CABA, PBA y las provincias de: Neuquén, Entre Ríos, Córdoba y Santa Fe, esto se realizó con el apoyo de laboratorios de cada una de las zonas en participación^[90].

La variante B.1.1.7 (Alfa) fue identificada en 45 casos en total, 9 en CABA, 16 en GBA (dentro de estos 4 pertenecían a GBA norte y 12 a GBA Oeste), 4 en PBA y 2 casos en AMBA del que se desconocía su origen, 1 caso en la provincia de Neuquén, 9 en la provincia de Entre Ríos y 4 casos en la provincia de Santa Fe, en todos estos casos exceptuando a Neuquén los individuos no tenían antecedentes de viajes al exterior o contacto estrecho con viajeros^[90].

Respecto a la variante P.1 (Gamma) se identificaron 181 casos en total, 51 de ellos obtenidos en CABA, 52 en GBA (9 de GBA norte, 17 en GBA Oeste y 26 provenientes de GBA sur), 12 correspondientes al interior de PBA, 13 de la provincia de Entre Ríos, 24 correspondientes a la provincia de Neuquén, 14 de la provincia de Santa Fe y 13 de la provincia de Córdoba, todos ellos provenientes de personas sin antecedentes de viajes al extranjero, ni contacto estrecho con viajeros, exceptuando 2 casos en la provincia de Córdoba que tenían antecedente de viajes a Paraguay y Brasil^[90].

Se detectaron 127 casos de mutaciones compatibles con el linaje C.37 (Lambda), de ellos 50 provenían de residentes de CABA, 56 casos de GBA (5 de GBA norte, 19 de GBA Oeste y 32 de GBA sur), 4 provenientes del interior de PBA, 2 casos de la provincia de Entre Ríos, 6 casos de la provincia de Neuquén y 7 casos de la provincia de Córdoba. De estos, 2 casos de la provincia de Córdoba tenían antecedente de viaje a México y República Dominicana, del resto ninguno presentaba antecedentes de viaje al extranjero ni contacto estrecho con viajeros^[90].

Al 21 de mayo de 2021 no se detectaron mutaciones correspondientes a la variante Beta, ni a la variante Delta^[90].

Durante las últimas semanas epidemiológicas de este estudio se pudo observar una tendencia al alza de las variantes P.1 (Gamma) y de C.37 (Lambda), de un total de 2.238 secuenciaciones entre parciales y completas, se registraron 412 casos para la variante C.37 y 398 casos para la variante P.1 (Gamma). Si se analiza por sectores, se encuentra que la variante P.1 tuvo una frecuencia mayor al 35% en CABA y del 27% en GBA, mientras que el linaje C.37 (Lambda) presentó frecuencias superiores al 42% en CABA y una frecuencia del 32% en GBA. Por su parte la variante B.1.1.7 (Alfa) disminuyó su frecuencia a menos del 10% en CABA y a menos del 15% en GBA^[90].

Debido a esta alza de C.37 (Lambda), tanto en el país, como en países vecinos (Perú y Chile), el proyecto PAIS en este informe sugirió considerar a la variante C.37 (Lambda) como una variante de interés. Este hecho es confirmado por la OMS el 14 de junio de 2021^[90].

Un dato importante de mencionar como hallazgo es que se describe que más del 95% del total de los casos que circuló en AMBA presenta mutaciones en la región codificante para el gen de la proteína espiga, lo que diferencia estas variantes con las que estaban en circulación durante la primera ola de contagios^[90].

2.14.2.7. Chile

En Chile el primer contagio ocurrió el 3 de marzo de 2020, se trató de una persona de la ciudad de Talca que regresaba de un viaje por diversos países del sudeste asiático, entre ellos Singapur en donde ya se habían reportado casos. Desde ese momento, el avance de la pandemia fue exponencial, causando que el 16 de marzo el país entrara en fase 4, lo que significaba que existía una dispersión del virus en la comunidad. El 22 de marzo de 2020, el gobierno anunció toque de queda nacional, controles y restricciones de movilidad. El 25 de marzo el Presidente de la República anunció medidas preventivas ante casos confirmados y por confirmar, entre ellas cuarentenas a personas determinadas y aduanas sanitarias^{[91],[92]}.

Al igual que en muchos de los países de Latinoamérica y el Caribe, ya descritos, en Chile algunas de las medidas de contención de la pandemia, como las cuarentenas obligatorias que comenzaron tiempo después de la llegada del virus, fueron insostenibles para gran parte de la población de trabajadores independientes, que no contaban con contratos o que no podían realizar sus labores desde su hogar. Esto se sumó a la inestabilidad

socioeconómica por la que el país estaba pasando luego del estallido social vivido durante octubre de 2019. Anterior a la llegada del COVID-19, en Chile ya existía un colapso del sistema público de salud y los recursos para estas instituciones eran reducidas, por lo que con la llegada de la pandemia se produjo una saturación aún mayor, por lo que se modificaron otros establecimientos no hospitalarios para entregar la atención y hospitalización de pacientes COVID positivo^[91].

A medida que fue avanzando la pandemia, el gobierno incrementó los recursos en salud, para aumentar las contrataciones de personal y adquisición de insumos. Asimismo, se brindaron ayudas educacionales con medios tecnológicos para continuar con la educación durante las cuarentenas obligatorias y se entregaron apoyos económicos a las familias que no percibían ingresos^[91].

Chile fortaleció sus sistemas de vigilancia genómica, en asociación con países de Latinoamérica y el mundo, para lograr generar medidas efectivas de contención y fabricación de vacunas^[91].

Al 9 de agosto de 2020, la cantidad de casos acumulados del virus eran 418.196 y las muertes asociadas fueron de 10.401. La Región de Magallanes era el territorio con mayor incidencia (437,9). El 69,8% de los infectados y el 79% de las defunciones correspondían a la Región Metropolitana de Santiago, siendo a esa fecha la segunda en cuanto a tasa de incidencia para SARS-CoV-2 (165,8)^[91].

En un estudio en que se analizó el genoma completo de 141 muestras de SARS-CoV-2 entre el 2 de marzo y el 5 de abril de 2020, se encontró que la variante G era la variante predominante a lo largo del país con el 85,1% del total de las muestras, distribuída principalmente en la regiones del centro y sur como: Metropolitana, Valparaíso, O'Higgins, Ñuble, Bío-Bío, Araucanía, Los Lagos, Aysén y Magallanes. La segunda en circulación a esa fecha era la variante S, que correspondía al 10% del total de las muestras, presente en las regiones del Maule y Antofagasta, y en menor proporción las variantes V, con el 3,5% del total de las muestras, y O, con el 1,4% del total de las muestras, ambas en las regiones Metropolitana y O'Higgins. Poco tiempo después de la realización de este estudio, aparecieron nuevas formas de clasificación para las variantes y linajes del SARS-CoV-2, en

base a esto se realiza una homologación, en donde las variantes G, V y O son relacionadas con el linaje B, la variante G, que era la predominante en Chile, se relaciona con el linaje B y con todos estos sublinajes: B.1, B.1.1, B.1.1.1, B.1.1.10, B.1.5 y B.1.5.4; la variante V se relaciona con B, B.2, B.2.1, B.2.5, por otro lado la variante S es asociado a los sublinajes A.1, A.2, y A.5^[91].

Hasta el 25 de junio de 2021 se analizaron 3.441 muestras de casos confirmados de SARS-CoV-2, lo que ha permitido la secuenciación para el análisis genómico del virus^[93].

Para junio de 2021, las VOC presentes en 1.756 muestras correspondían al 51% del total de las variantes encontradas, principalmente representadas por la variante P.1 (Gamma) que ocupaba un 84,2% del total de VOC y un 43% del total de las muestras secuenciadas en el país. Las estrategias validadas por la OMS para la contención de la propagación de este tipo de variantes (VOC y VOI) radica en aumentar la cobertura de los esquemas de vacunación, las medidas no farmacológicas como el lavado de manos, distanciamiento social, uso de mascarilla y la vigilancia activa de nuevas variantes tanto a nivel comunitario como en viajeros. A comienzos de febrero de 2021, comenzó el programa de vacunación contra SARS-CoV-2, no obstante, con la presencia de las variantes VOC y VOI generó la necesidad de la evaluación de una tercera dosis de refuerzo para algunas vacunas específicas administradas a la población^[93].

En cuanto a las características de los casos de SARS-CoV-2 por VOC, el 73,9% evolucionó sintomáticamente, mientras que el 16,1% requirieron de hospitalizaciones, ambas situaciones representadas principalmente por la variante Gamma, ya que es la que ha ido en aumento desde marzo a junio de 2021, mientras que la VOC B.1.1.7 (Alfa) representó solo el 2% de los casos a nivel nacional durante el mes de junio. Las defunciones causadas por estas variantes de preocupación durante el mismo periodo (junio 2021) fueron 55 en total (52 por variante Gamma y 3 por variante Alfa)^[93].

En relación a las VOI, al 25 de junio de 2021, correspondieron al 26,5% (911 muestras del total de secuenciaciones nacionales). La VOI de mayor prevalencia era la variante C.37 (Lambda) con un 91,9% del total de casos entre las VOI. Esta variante se identificó por primera vez en el mes de enero de 2021 y tuvo una tendencia al alza hasta abril, presentando en junio de 2021 una pequeña disminución. De las infecciones producidas por

las VOI, 78,3% evolucionaron sintomáticamente y 14,9% requirieron hospitalizaciones y se registraron 17 defunciones durante el mes de junio a causa de este grupo de variantes^[93].

En lo que respecta a las infecciones por otros linajes, B.1.1.348 corresponde al más prevalente, con un 31,3% del total dentro de este grupo, y un 7% en cuanto al total de los casos secuenciados. En el grupo de otros linajes y variantes, el 51,3% de los casos evolucionaron sintomáticamente y un 12% requirió hospitalización y las defunciones descritas en este grupo correspondieron a 16 durante el mes de junio de 2021 (6 por el linaje B.1.1.348 y 10 por otros linajes)^[93].

Otro hallazgo importante fue la llegada al país del primer caso de la variante B.1.617.2 (Delta) el 24 de junio de 2021, lo que supuso un desafío e incentivo para seguir investigando y mejorando en materia de vigilancia genómica para poder identificar precozmente variantes nuevas y potencialmente más riesgosas. Esto se ha logrado en el país por un trabajo colaborativo entre el Ministerio de Salud, el Ministerio de Ciencias, el Instituto de Salud Pública (ISP), y Universidades públicas y privadas, además del laboratorio de la Red de salud UC CHRISTUS que ha colaborado continuamente con el envío de reportes de vigilancia genómica^{[91],[93]}.

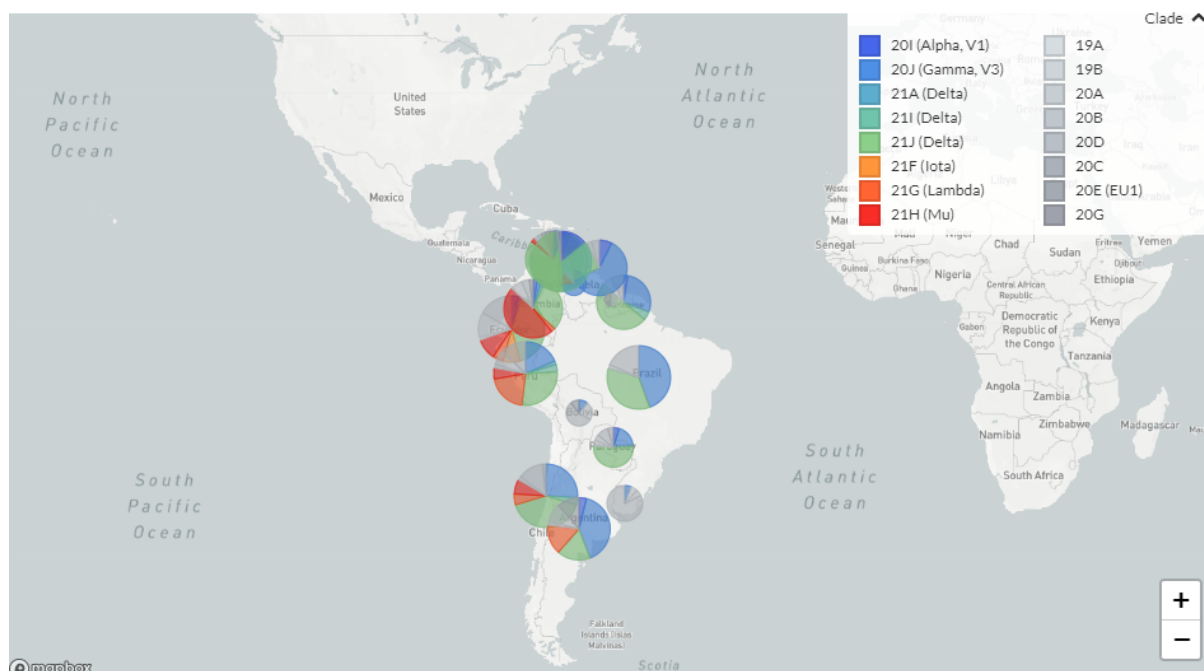


Fig. (10) Mapa de América del Sur extraído de la página Nextstrain.org^[28].

2.15. Continente Europeo

Europa es uno de los continentes que conforman el supercontinente de Eurasia, está conformado por 50 estados soberanos con una población estimada de 750 millones de habitantes, dentro de los cuales las medidas tomadas por los respectivos territorios o estados para disminuir los casos de infección por SARS-CoV-2 y prevenir la saturación de los sistemas de salud, fueron tomadas según las políticas públicas de cada país^{[94],[95]}.

2.15.1. Reino Unido

El 14 de diciembre de 2020 los funcionarios de Reino Unido, desde Gran Bretaña y el Norte de Irlanda, informaron a la OMS sobre una nueva variante de preocupación (VOC), clasificada como linaje Pangolín B.1.1.7, que se extendió con rapidez por Reino Unido y posteriormente por Dinamarca^[96].

El linaje B.1.1.7 contiene una mutación (N501Y.V1) que cambia la conformación del dominio de unión al receptor en la proteína espiga. En septiembre de 2020 se detectaron otras 23 mutaciones, encontrándose en la mayoría en la proteína S que incluye N501Y.V1 en el dominio de unión al receptor, la delección 69-70 y P681H^[96].

La mutación de N501Y se encuentra en la punta de la proteína de espiga, la cual se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 humana (ACE2). Siendo reemplazado el aminoácido asparagina (N) por tirosina (Y). Errores en esta parte de la proteína espiga pueden generar que un virus se vuelva más contagioso, dado que una mejor unión contribuye a una mejor transmisión. La delección de la posición 69/70 causaría fallas en la diana del gen S (SGTF) en el diagnóstico por ensayos PCR en todos aquellos linajes que la presenten, pudiendo generar falsos negativos. Sin embargo de acuerdo a la OMS, los ensayos no se verían afectados ya que la mayoría busca 3 regiones distintas en la proteína de espiga. Por último, la delección de P681H, que se encuentra al lado de la "incisión de furina", es considerada como la puerta de entrada del virus a la célula^[96].

A pesar de esta información, se desconoce con certeza si la nueva variante es más letal que su predecesora, sin embargo, se detectó un aumento de afección a los niños y jóvenes. Investigaciones tentativas estipulan que se debe a su mayor capacidad de contagio, ya que los niños presentaban menores receptores necesarios para la entrada del virus en la primera cepa, resultando en un menor contagio. Esta nueva variante compensa los niveles bajos de receptores en la célula al ser más contagiosa^[96].

A la fecha se ha detectado en varios países, entre ellos Dinamarca, Japón, Australia, Países Bajos, etc. Esta nueva variante presenta 17 mutaciones distintivas, entre ellas 8 se encuentran en la proteína espiga. Se afirma por parte de los investigadores que un virus nunca adquiere docenas de mutaciones al mismo tiempo, por lo que se sospecha que esta nueva variante se pudo desarrollar en una persona inmunocomprometida por un periodo prolongado de tiempo^[96].

La nueva variante de la cepa de SARS-CoV-2 ha afectado a más del 60% de la población de Reino Unido según la OMS. El análisis preliminar epidemiológico, filogenético y clínico, en conjunto con científicos y The Imperial College of London, establecieron que la nueva variante es un 70% más transmisible que las primeras cepas que llegaron a Reino Unido. El NERVATAG (New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group) perteneciente al gobierno ha observado que los infectados por esta nueva variante presentan mayores cargas virales en la garganta y por tanto pueden arrojar más partículas infecciosas^[96].

Durante la pandemia múltiples autores han realizado el análisis de territorios específicos para evaluar las curvas del virus en la población, como es el caso de Galicia en el Noreste de España, donde a finales de Julio de 2020 los casos cayeron a cero, como muchos otros territorios europeos, sin embargo, la movilidad y periodos de cuarentena realizados en diferentes momentos llevaron a un estado de euforia de la población en varias regiones^[97].

La evolución de las curvas de infectados por COVID-19 fueron similares en muchos países como Bélgica, Francia, Hungría, Italia, España, Alemania y Reino Unido, sin embargo, la adquisición de datos sobre estos fue compleja, ya que en muchos casos la publicación de datos reales no ocurre durante los fines de semana o por el contrario la situación de salud da prioridad a la atención de los contagiados más allá del conteo de nuevos individuos. Por

otro lado, en muchos territorios de Europa no se presentaron nuevos casos de individuos afectados, sin embargo, a nivel continente jamás se lograron estas cifras^[97].

El estudio de nuevas variantes de SARS-CoV-2 a nivel mundial ha identificado distintas introducciones producto de los viajes internacionales, siendo un ejemplo de esto Reino Unido, con más de 1.400 eventos registrados desde febrero de 2020^[98].

Se han estimado alrededor de 283 introducciones a Escocia, siendo notificado el primer caso el 28 de febrero de 2020, sin embargo, los análisis filogenéticos proponen una previa introducción aproximadamente el 19 de febrero de 2020^[98].

Desde un inicio se hizo patente que el sistema de salud, en ausencia de un tratamiento específico, presentaría dificultades para atender a la población, por lo que desde el 23 de marzo de 2020 se estableció un bloqueo en todo Reino Unido para promover la estancia en el hogar. Asimismo, se conformó el consorcio COVID-19 Genomics UK (COG-UK), con el fin de promover el análisis y secuenciación de SARS-CoV-2 en Inglaterra, Irlanda del Norte, Escocia y Gales, el cual contribuyó con investigaciones epidemiológicas locales, seguimiento de transmisión intrahospitalarias e infecciones nosocomiales; y con la evolución del virus, estableciendo nuevas variantes circulantes y variantes con importancia antigénica^[98].

Desde la primera ola de la pandemia, se pudo observar una amplia diversidad de linajes encontrándose 101 de ellos en Reino Unido, siendo 50% de las secuencias identificadas los linajes B.1 y B.1.1. repitiéndose este porcentaje a nivel mundial. En Escocia se identificó una amplia variedad de linajes (A.2, A.3, A.5, B.1.1.12, B.1.1.14, B.1.1.20, B.1.1.28, B.1.100, B.1.101, B.1.40, B.1.5.10, B.1.69, B.1.70, B.1.71, B.1.77, B.1.89, B.1.9, B.1.90, B.1.93, B.16), dentro de los cuales un 40% corresponden a las secuencias B.1 y B.1.1, encontrándose de forma exclusiva el linaje B.1.93. También, de forma consecuente a los viajes internacionales, se encontró una mayor proporción de secuencias B.1.5^[98].

El aumento de diversidad genética en Escocia se ve reflejado en los cambios de la filogenia por medio de un modelo simple de asignación de ubicaciones discretas en nodos ancestrales de variantes provenientes de otros países. Se estimó un total de 307 importaciones y 158 exportaciones desde y hacia Escocia, provenientes de Inglaterra (50%), Europa (24%), Gales, Asia y América del Norte (7-8%)^[98].

2.15.2. Alemania

En este país, la primera ola por COVID-19 se dio entre marzo y mayo de 2020, siendo más leve en las regiones del este, que corresponden a Sajonia, Sajonia-Anhalt, Berlín, Brandemburgo y Turingia. Por otro lado, durante la segunda ola, de agosto a diciembre de 2020, la gravedad de la pandemia entre el este y las otras regiones presentó resultados similares^[99].

Se desconoce cómo se inició esta segunda ola, ya que para julio de 2020 los casos de COVID-19 eran cercanos a cero. Con el fin de determinar el origen de esta ola, el Instituto de Robert Koch y las universidades locales secuenciaron 566 muestras distintas obtenidas de cada estado de Alemania entre marzo a diciembre del 2020, utilizando el software de Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak LINEages (Pangolin)^[99].

Alemania presenció su punto máximo de contagios durante la primera ola en abril de 2020, y los linajes que predominaron correspondían a B.1 (46%), B.1.1.29 (21%), A (9%) y B (7%). Durante la segunda ola el punto máximo se alcanzó en diciembre de 2020, siendo los linajes prevalentes B.1.258 (32%) , B.1.177 (25%), B.1.160 (9%) y B.1.221 (7%)^[99].

De acuerdo a los análisis, los linajes de la primera ola no se encontraban en Alemania Oriental, y tampoco derivaron de linajes locales por acumulación de mutaciones, ya que la tasa de incidencia del virus tomada durante siete días de junio y de julio era cercana a cero, por lo que no habían casos circulantes en la comunidad como para promover el contagio.

Los linajes B.1.258, B.1.177, B.1.160 y B.1.221 se identificaron por primera vez antes del 11 de abril de 2020 y se han propagado en varios países europeos, un ejemplo es España. La detección de B.1.258 en el este de Alemania se dio en octubre de 2020, B.1.177 y B.1.160 en agosto de 2020 y B.1.221 en septiembre de 2020^[99].

Se piensa que durante la temporada de vacaciones de verano/otoño (agosto-octubre) en el este de Alemania, se introdujeron varios nuevos linajes producto de los viajes nacionales como internacionales, esto debido a que se detectaron 20 nuevos linajes como B.1.160, B.1.1.234, B.1.1.277, B.1.1.305, B.1.1.39, B.1.416 y B.1.177 y un total de 40 nuevas variantes en la temporada navideña en Alemania Oriental, incluyendo los linajes B.1.258, B.1.177, B.1.160 y B.1.221, los cuales dieron paso al 70% de los casos en diciembre^[99].

2.15.3. Italia

Los primeros casos de SARS-CoV-2 en Italia fueron confirmados en enero de 2020. Luego de esto, el país fue muy afectado durante los primeros meses de la pandemia llegando a tener más de 6.500 casos por día a finales de marzo de 2020^[100].

En este estudio se incluyeron 6.515 muestras correspondientes a pacientes SARS-CoV-2 positivos, tomadas entre el 29 de enero de 2020 y el 1 de marzo de 2021. Estas comprenden 103 linajes diferentes, siendo los linajes más comunes B.1, B.1.1.74, B.1.1.7 y B.1.177.

Los linajes B.1 y B.1.1.74 aparecieron en Italia a principios de 2020, mientras que B.1.177 se identificó por primera vez en agosto del mismo año. De los tres linajes primeramente encontrados, fue B.1.1.74 el que persistió en el centro y sur de Italia, llegando finalmente a la zona norte del país en mayo de 2020^[100].

El linaje B.1.1.7 fue identificado en Italia en diciembre de 2020 y el linaje P.1 identificado el 7 de enero de 2021. De ambos linajes, se identificaron 2.184 secuencias de B.1.1.7 y 109 secuencias P.1. En cuanto las muestras identificadas del linaje P.1, se identificó un clado distinto (clado I) con una mutación sinónima T>C en ORF1ab. Este clado I, contiene 61 secuencias (clado II), de las cuales, 43 (clado III) tienen una mutación no sinónima en la proteína de espiga que conduce a la mutación S813N que se encuentra entre dos péptidos de fusión, a diferencia de las mutaciones E484K y N501Y que se encuentran en el dominio de unión al receptor^[100].

El 20 de febrero de 2020 surgió el primer caso SARS-CoV-2 en Codogno Lombardía, Italia, siendo la región más afectada por la pandemia, con 89.018 casos positivos de un total de 233.197 al 2 de junio de 2020. Para septiembre del mismo año, la cantidad de casos se redujo considerablemente a unos 600 casos por día reportados, siendo Lombardía una de las regiones con mayor densidad poblacional, rondando los 10 millones de personas^[101].

Se realizaron secuenciaciones de 346 muestras de SARS-CoV-2 con el fin de rastrear las cadenas de transmisión local y su evolución temporal a nivel geográfico. Las secuencias analizadas no distaron mucho del genoma de referencia, con un aproximado de 35 nucleótidos. Los linajes encontrados, según la nomenclatura PANGOLIN, fueron: B.1 (51,7%) que afectó principalmente el sur de Lombardía incluyendo Lodi, Cremona y Mantua; B.1.1

(36,4%) que se acentuó en el norte, en las ciudades de Lecco y Bérgamo; y el linaje B.1.5 (9,8%) que se caracterizó en Pavía. Estos 3 linajes mencionados son los más prevalentes, sin embargo, también se encontraron en menor porcentaje los linajes B.1.1.1, A.2, B y B.1.8^[101].

Dentro de las secuencias, la muestra perteneciente al linaje A.2 se le estimó su topología de origen, considerando que surgió de España y se unió a la cadena de transmisión europea, lo mismo ocurrió con el linaje B, que se originó en la quincena de febrero de 2020 en Reino Unido y llegó a territorio italiano por casos no rastreados^[101].

La mayor parte de las secuencias o cepas establecidas pertenecen a los sublinajes B, los cuales se remontan a una secuencia alemana descrita en Baviera, resultante de un caso inicial de COVID-19 desde China. Secuencia que difiere tan solo de 6 polimorfismos de un solo nucleótido con la secuencia B establecida en Lombardía, por lo que a falta de un grupo local del genoma BavPat1 se sugiere que este sea el origen más probable de transmisión^[101].

Todos los linajes B.1 se caracterizaron de forma local sin encontrar alguna analogía con viajes al extranjero, por tanto, se cree que se originó en Lombardía, a su vez el linaje B.1.1 se detectó con anterioridad en Dinamarca, EE.UU., Alemania y Reino Unido, por lo que existe mayor probabilidad de transmisión desde el extranjero. El linaje B.1.5 se puede dividir en 2 cadenas de transmisión, la primera desde Pavía y la segunda desde una secuencia recolectada en Zhejiang, China. Por último, el linaje B.1.8 se originó a partir de casos de Lombardía y B.1.1.1 en Milán y Pavía^[101].

2.15.4. Grecia

Al inicio de la pandemia, Grecia mantuvo una eficaz estrategia en la instauración de medidas de distanciamiento social y en la búsqueda y aislamiento de los casos y contactos estrechos, lo que lo catalogó como uno de los países de Europa menos afectados por el virus SARS-CoV-2^[102].

El primer caso se notificó el 26 de febrero de 2020, siendo la capital, Atenas, el principal epicentro de la pandemia. El bloqueo gradual de las fronteras comenzó entre el 10 y el 23 de marzo de 2020^[102].

En cuanto a los linajes encontrados en las muestras de pacientes aislados, se determinó que el linaje B.1 tuvo una mayor propagación en Atenas, mientras que las dos muestras en las que se encontró el linaje B.2.1 tuvieron una mutación en dos aminoácidos en el ORF1a (nsp1). Esta mutación se notificó anteriormente en los genomas MT385441 y MT344956. Igualmente, otros dos aislados pertenecientes al linaje B presentaron una mutación de un aminoácido de ORF1a (nsp2), la cual también fue notificada anteriormente en los genomas MT457399 y MT451006^[102].

2.15.5. Área Económica Europea (EEA) y Unión Europea (EU)

Un estudio realizado en algunos países del Área Económica Europea (EEA) y de la Unión Europea (EU), con datos tomados desde septiembre de 2020 a marzo de 2021, posterior a la notificación de la variable B.1.1.7 a la OMS. De forma paralela al reporte de esta variante, aumentaron los esfuerzos de secuenciación a nivel mundial, lo que llevó a la identificación de otras VOC, entre ellas B.1.351 descrita en Sudáfrica y P.1 en Brasil. Estas tres presentaron características en común: mayor transmisibilidad, severidad y alteración de la antigenicidad, con posibles implicaciones en la efectividad de la vacunas e inmunidad adquirida a comparación de otras mutaciones como E484K, N501Y o delección de posición 69/70^[96].

De 3,2 millones de casos notificados, 23.343 presentaban información de variantes de SARS-CoV-2, siendo 19.995 casos VOC y 3.348 no-VOC. La variante B.1.1.7 fue la VOC con mayor frecuencia notificada (82,3%), seguida de B.1.351 (1,9%) y P.1 (1,5%). La proporción entre hombres y mujeres varió ligeramente entre VOC y no-VOC. En términos de edad, casos VOC como no-VOC presentaron resultados similares, disminuyendo considerablemente en mayores de 60 años. La presencia de enfermedades preexistentes fue menor entre las variantes VOC que en las no-VOC, sin embargo, los análisis emparejados de las 3 variantes VOC, no demostraron un aumento en el riesgo de muerte^[96].

Algunas diferencias generales entre variantes VOC y no-VOC, es la admisión hospitalaria, siendo significativamente mayor en casos VOC (B.1.1.7 11 %; B.1.351 19,3% y P.1 20%), e ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (B.1.1.7 1,4%, B.1.351 2,3% y P.1 2,1%) que en los casos no-VOC, donde solo un 7,5% de los casos infectados requirieron ingreso a hospitalización y un 0,6% en UCI^[96].

La probabilidades de requerir hospitalización en casos B.1.1.7 entre los 20 a 39 años y 40 a 59 años correspondió a un 3% y 2,3% respectivamente, pero la admisión a la UCI o riesgo de muerte no presentó grandes variaciones en ningún grupo de edad. Para la variante B.1.351 corresponde a un 3,5% a 3,6% entre los 40 a 59 años y 60 a 79 años, mientras que el ingreso a UCI se elevó considerablemente entre los 40 a 59 años. Por último, la variante P.1 presentó entre un 3% a 13,1% de probabilidad de ingreso a hospitalización entre los 20 a 39, 40 a 59 y 60 a 79 años y un 2,9% a 13,9% de probabilidad de ingreso a UCI^[96].

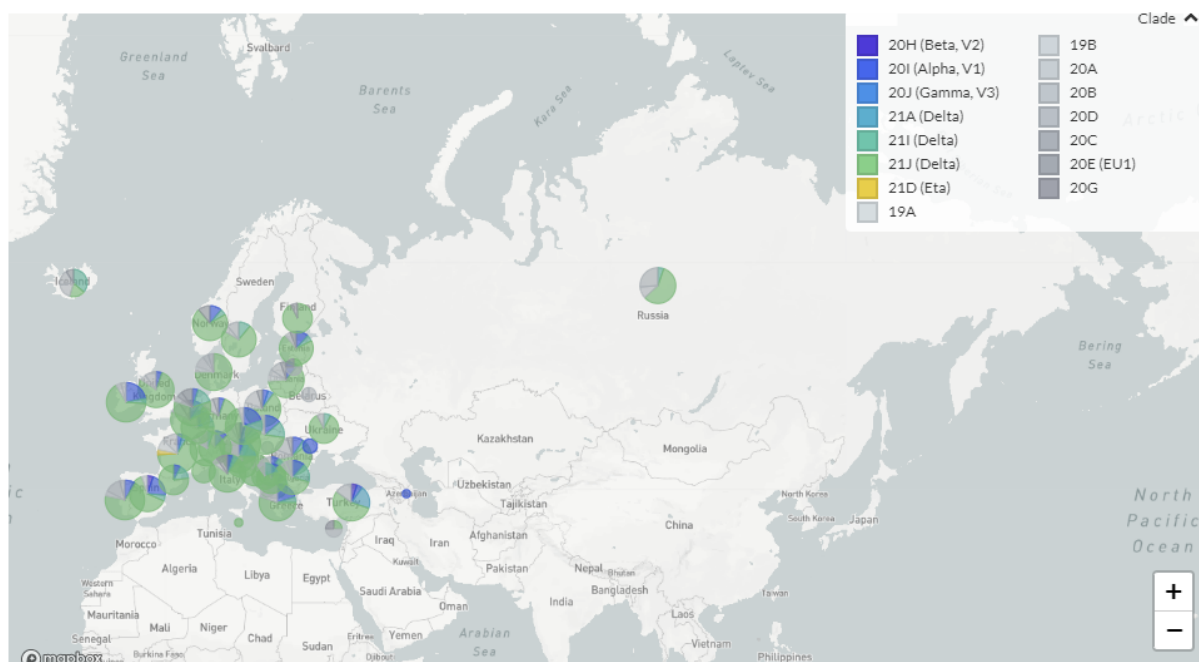


Fig. (11) Mapa de Europa extraído de la página Nextstrain.org^[28].

2.16. Continente de Oceanía

Oceanía es un continente insular conformado por 14 países, siendo Australia el más grande y en donde se confirmaron los primeros casos de la enfermedad COVID-19 reportados el 25 de enero de 2020. Por otra parte, el 28 de febrero (36 días después del primer brote en Australia) se reportó el primer caso en Nueva Zelanda, correspondiente al segundo país más grande del continente^{[103],[104]}.

2.16.1. Australia

Australia como país insular presenta grandes movimientos de personas desde y hacia territorios considerados puntos críticos de la pandemia. Los primeros casos de SARS-CoV-2 fueron notificados de forma precoz el 25 y 26 de enero de 2020 en Melbourne y Sydney, respectivamente. Para el 28 de marzo de 2020 se habían notificado 3.635 casos, siendo 1.617 de New South Wales (NSW), el estado con mayor densidad poblacional de Australia. Con el fin de prevenir y disminuir la transmisión del virus en la comunidad, el gobierno introdujo medidas de distanciamiento social que se pusieron en efecto el 23 de marzo de 2020^[105].

Hasta el 29 de febrero de 2020 solo se habían detectado 4 casos de COVID-19 en NSW, todos importados. El primer caso notificado localmente se informó el 3 de marzo de 2020, que dio paso a un aumento exacerbado de los casos importados y locales por igual durante la semana del 15 de marzo de 2020. Aquellos casos que no presentaban un origen conocido o se encontraban en investigación aumentaron de 0 a un 35% entre el periodo del 1 al 21 de marzo de 2020^[105].

De los casos confirmados en NSW se secuenciaron 13% (209) de los genomas, los cuales presentaron una gran diversidad filogenética. Entre los linajes detectados se encuentra A, A.1, A.2, A.3, A.4, A.5, B, B.1, B.2, B.3, B.4, B.5, B.6, B.7, B.8, B.9, B.11, incluyendo la transmisión local de B.4.2, que está dominada por los genomas en Australia y cabe la posibilidad de que haya sido importado de Irán. La amplia variedad de linajes se puede explicar por introducciones independientes, de regiones con mayor frecuencia de transmisión local tales como Europa Occidental, Norteamérica y Asia^[105].

Para el 13 de junio de 2020 Australia alcanzó un total de 7.283 casos, de los cuales un 94,5% (n= 6.888) se habían recuperado, siendo un 67% de los casos producto de contagios en el extranjero y tan solo un 32% de transmisión local en la comunidad^[104].

Con lo que respecta a la secuenciación genómica y las mutaciones que este virus va generando a través del tiempo, se sabe que durante los últimos 12 meses de 2020 se ha visto ampliado significativamente la secuenciación genómica para SARS-CoV-2, lo que ha favorecido el seguimiento en tiempo real de la evolución viral. Estos cambios se pueden

presentar como alteración o modificación en la transmisión, gravedad de la enfermedad, evasión inmunitaria o alteración en el comportamiento viral del huésped, lo que requiere un mayor esfuerzo diagnóstico^[106].

Si bien la tasa de mutación de SARS-CoV-2 es baja, es natural que ocurran situaciones donde los afectados presentan largos periodos de infección, como ocurre en individuos inmunodeprimidos, dando paso a la adaptación viral^[106].

Al 7 de mayo de 2021 se presentaron 3 variantes consideradas VOC, denominadas B.1.1.7, B.1.351 y P.1. Se ha establecido que B.1.1.7 presenta mayor transmisibilidad, pero no se ha podido determinar si B.1.351 y P.1 presentan mayor transmisibilidad o evasión inmunitaria^[106].

Los casos infectados con un posible VOC presentan implicaciones en la respuesta de salud pública, razón por la cual los laboratorios reportan aquellas muestras que presentan mutaciones características, inclusive si la posición filogenética no está clara a modo de prevención. La mayor parte de los VOC detectados se han encontrado en casos internacionales en cuarentena que no han presentado transmisión intercomunitaria, por ello existe mayor enfoque en los datos extranjeros^[106].

Dado que la capacidad de secuenciación es accesible para todas las jurisdicciones, se prefiere establecer un método de secuenciación nacional con el fin de monitorizar la aparición de posibles VOI y VOC por medio del muestreo de todos los casos de COVID-19 confirmados hasta la fecha, esfuerzo logrado mediante las unidades de salud públicas y los laboratorios en cada jurisdicción que permiten el intercambio activo de datos. Todas estas actividades se relacionan con el plan nacional de implementación genómica microbiana recientemente aprobado^[106].

2.16.2. Nueva Zelanda

Es uno de los países con mejores resultados en el enfrentamiento de la pandemia, para la cual se utilizó la técnica epidemiológica de eliminación de la enfermedad^[104].

El sistema de nivel de alerta, utilizado para el COVID-19, fue similar al sistema de alerta contra incendios, compuesto por cuatro niveles, el 1 es el de menor riesgo de infección y 4 el

más alto. Cada región puede tener un nivel de alerta independiente, según sus propias condiciones epidemiológicas y estos niveles se pueden cambiar en cualquier momento^[104].

El primer caso de SARS-CoV-2 en Nueva Zelanda se detectó el 26 de febrero del 2020, caso que dio inicio a un bloqueo estricto, a partir de marzo, de todos aquellos servicios clasificados como no esenciales para la población. Con el fin de investigar los orígenes, el patrón de propagación, extensión viral, la duración de las introducciones del virus, entre otros, se llevó a cabo una investigación a gran escala que incluyó el 56% de los casos de SARS-CoV-2 documentados en Nueva Zelanda entre el 26 de febrero y el 1 de julio del 2020. Se confirmaron un total de 1.178 casos confirmados y 350 casos probables, de los cuales un 55% corresponden a mujeres y 45% a hombres, con una mayor proporción en el grupo de 20 a 29 años. Se menciona que un 37% de los casos estuvo relacionado con viajes en el extranjero y la ubicación geográfica con mayor número de nuevos casos detectados fue la región de la Junta de Salud del Distrito Sur (DHB) y no en ciudades con mayor densidad poblacional, como sería lo esperado^[107].

El mayor número de casos se alcanzó el 26 de marzo de 2020, tan solo un día después de que se iniciara un bloqueo de nivel 4 de alerta. Para el 23 de mayo de 2020 Nueva Zelanda pasó por un periodo de 25 días sin nuevos reportes hasta el 16 de junio de 2020, donde se notificaron nuevos casos asociados a viajes en el extranjero^[107].

En el estudio se secuenciaron 649 muestras del 26 de febrero al 22 de mayo, fecha que corresponde al último caso confirmado, no asociado con instalaciones de cuarentena. Se encontró una gran diversidad de linajes en el país, de los cuales se incluyen A, A.1, A.1.3, A.2, A.3, B, B.1, B.1.1, B.1.1.1, B.1.1.7, B.1.1.10, B.1.13, B.1.22, B.1.23, B.1.26, B.1.3, B.1.30, B.1.30, B.1.31, B.1.33, B.1.39, B.1.47, B.1.5, B.1.5.3, B.1.8, B.2, B.2.1, B.2.2, B.2.4, B.2.5, B.2.6, B.3, B.4, B.6 y B.9. Además el 24% y 73% de los genomas abarcan el ácido aspártico (SD614) y la glicina (SG614) respectivamente como mutación en la proteína de espiga, que según estudios preliminares se sugiere que podrían mejorar la infectividad viral, cabe mencionar que el aumento de la glicina en las muestras se debe a eventos de importación más que a una selección de la mutación en la población de Nueva Zelanda.

Los linajes de transmisión en Nueva Zelanda se originaron en Norteamérica y en menor medida en Asia, donde apareció por primera vez el virus, esto se debe probablemente a la alta prevalencia del virus en Norteamérica durante el periodo de muestreo^[107].

Las agrupaciones más grandes de SARS-CoV-2 en Nueva Zelanda se concentraron a partir de eventos sociales a gran escala, como bodas o conferencias, siendo el linaje B.1.26 el clado más grande identificado durante el periodo de muestreo^[107].

El gobierno decretó el confinamiento temprano, cuando estaban confirmados los primeros 100 casos y las medidas fueron estrictas. Este país tuvo uno de los cierres más intensos del mundo durante seis semanas y después empezó el desconfinamiento gradual. El 11 de junio de 2020 la vida civil comenzó a acercarse a la normalidad, al eliminar gradualmente el distanciamiento social. Sin embargo, las fronteras se mantuvieron cerradas para los extranjeros, mientras que a los residentes que regresaban al país tuvieron que hacer cuarentena por 14 días^[104].

La secuenciación a tiempo real ha sido una herramienta útil para rastrear nuevos casos en Nueva Zelanda, los cuales eran inexistentes para junio de 2020, sin embargo, 100 días después se detectaron 4 casos sin aparente vínculo con algún caso conocido, por lo que fue necesario utilizar la secuenciación genómica para determinar el probable origen del nuevo brote mediante 179 muestras confirmadas. El análisis confirmó que el resurgimiento del brote fue causado por el linaje B.1.1.1, de los cuales el 80% de las muestras eran de Reino Unido generadas entre marzo de 2020 y enero de 2021. Dentro de otras muestras de B.1.1.1 se identificó el genoma de Inglaterra, Suiza y Sudáfrica, estos países son los parientes más cercanos al nuevo brote en Nueva Zelanda^[108].

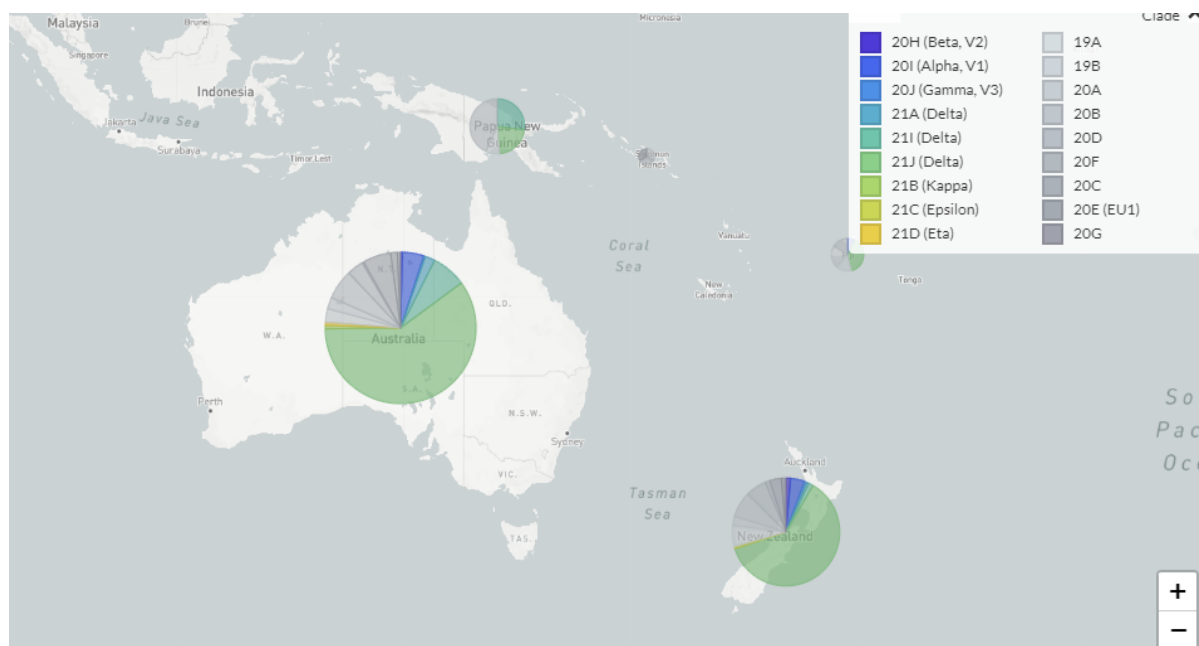


Fig. (12) Mapa de Oceanía extraído de la página Nextstrain.org^[28].

CAPÍTULO III: RESULTADOS

3.1. Resultados

A modo de resultados las variantes encontradas en cada uno de los países estudiados en esta revisión fueron:

- Sudáfrica: B.1.351
- Uganda: A, B, B.1, B.1.1, C.37, B.4, B.1.393, A.23 y A.23.1
- Kenia: B.1, B.1.1, C.37, B.1.5, B.4 y B
- China: B.1.1, B.1.1.34, B.1.1.7 y B.1.470
- Japón: B.1.1.7, B.1.351, B.1.1.284, B.1.1.214, B.1.1.285, B.1.1.114, B.1.1.119, B.1.1.163, B.1.346, P.1 y R.1
- Kazajstán: B.4.1, A.2, B.1.1, B.1.255, B.1.3, B.1.1.10
- Qatar: B.1.428, B.1.428.1, B.1.428.2, B.1.248.3, B.1, B.1.1.7, B, B.1.351, B.1.1, B.40, A, B.1.1.75
- India: B.1.617.2, B.1.617, B.1.617.1, B.1.617.3, B.1.1.7
- Bangladesh: B.1.1.7, B.1.351, B.1.351.3, B.1.617.2
- Palestina: B.1, B.1.1, B.1.1.50, B.1.9, B.2, B.2.6
- Pakistán: B.1, B.6, B.1.36, B.1.160, B.1.255, B.1.184, A

- Malasia: A, B, B.1, B.1.1, C.37, B.1.36, B.2, B.3, B.6
- Vietnam: B.1, B.1.1, C.37, B.2, B.2.1, B.3
- Filipinas: B.1.1.28, B.1.1.7, B.1.351
- Tailandia: B.1.1.7
- Canadá: A1a, A2a, A.3, A.6, A.7, B, B.1, B.2, B.4
- Estados Unidos: B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.429, B.1.1.526
- México: B.1.1.519, B.1, B.1.1.222, B.1.1, B.1.609, B.1.243
- Brasil: P.1, B.1.1.28,
- Perú: C.37
- Venezuela: A.2, B.1.117, B.1.5
- Colombia: B.1, B.1.420, B.1.1, B.1.1.348, P.1
- Costa Rica: B.1, B.1.5, B.1.1, B.1.291
- Argentina: B.1.1.7, P.1, C.37
- Chile: B, B.1, B.1.1, C.37, B.1.1.10, B.1.5, B.1.5.4, B.2, B.2.1, B.2.5, A.1, A.2, A.5, P.1, B.1.1.7, B.1.1.348, B.1.617.2.
- Reino Unido: B.1.1.7, B.1.5.10, B.1, B.1.1, A.2, A.3, A.5, B.1.1.12, B.1.1.14, B.1.1.20, B.1.1.28, B.1.100, B.1.101, B.1.40, B.5.10, B.1.69, B.1.70, B.1.71, B.1.77, B.1.89, B.1.9, B.1.90, B.1.93, B.16, B.1.5
- Alemania: B.1, B.1.1.29, A, B, B.1.258, B.1.177, B.1.160, B.1.221, B.1.1.234, B.1.1.305, B.1.1.39, B.1.416, B.1.1.277
- Italia: B.1, B.1.1.74, B.1.1.7, B.1.177, P.1, B.1.1, B.1.5, B.1.1.1, A.2, B, B.1.8, B
- Grecia: B.1, B.2.1, B.
- Área económica Europea y Unión Europea: B.1.7, B.1.351, P.1.
- Australia: A, A.1, A.2, A.3, A.4, A.5, B, B.1, B.2, B.3, B.4, B.5, B.6, B.7, B.8, B.9, B.11 B.4.2, B.1.1.7, B.1.351, P.1
- Nueva Zelanda: A, A.1, A.1.3, A.2, A.3, B, B.1, B.1.1, C.37, B.1.1.7, B.1.1.10, B.1.13, B.1.22, B.1.23, B.1.26, B.1.3, B.1.30, B.1.31, B.1.33, B.1.39, B.1.47, B.1.5, B.1.5.3, B.1.8, B.2, B.2.1, B.2.2, B.2.4, B.2.5, B.2.6, B.3, B.4, B.6 y B.9.

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

4.1. Discusión

Para iniciar la discusión, es necesario mencionar la importancia de los registros que permitieron valorar adecuadamente la cantidad de contagios en la población, situación que se ve reflejada al analizar a África. Aquí, la mitad de los casos confirmados se encontraban registrados recién para octubre del 2020, dejando un vacío en las fechas anteriores con respecto a los contagios y defunciones. A esto se agrega que, para ese estudio, se desconoce el nivel real de respuesta que pudo tener el sistema sanitario africano, considerando los escasos centros de salud, el poco personal capacitado y la falta de recursos. A pesar de tener experiencia frente a epidemias de VIH/SIDA, ebola y tuberculosis, la respuesta sanitaria no fue suficiente.

Sólo 8 de 53 países llevaban un registro de defunciones por COVID-19, y tampoco se tiene claro el método de muestreo en estos casos. Especulamos que la falta de registros anterior a la fecha ya mencionada, fue ocasionada por la necesidad de los centros de salud de priorizar el cuidados de los usuarios del servicio postergando la confección de registros, realizandolos pero sin ingresar los datos a plataformas oficiales o que los centros no registraron la causa de defunción por no contar con exámenes PCR.

Gran parte de los casos notificados fueron entregados por Marruecos y Sudáfrica, siendo los países con mayor capacidad de tamizaje y recursos disponibles de África. A finales de septiembre de 2020, la primera ola había dejado un exceso de defunciones en Sudáfrica, y en octubre apareció la variante B.1.351, que hasta ese momento no era clasificada como una VOC. Se descubrió que esta variante contaba con las mutaciones en el dominio de unión al receptor, N501Y (esta se encuentra en la punta de la proteína espiga al unirse a ACE-2, se produce un reemplazo del aminoácido asparagina (N) por tirosina (Y), estos errores aumentan la transmisibilidad debido a que mejora la unión, lo que permite una mejor transmisión) y K417N de la glicoproteína de espiga. Con las investigaciones se determinó que estas mutaciones entregaban mayor capacidad de escape inmunológico a los anticuerpos desarrollados frente a otras variantes del virus SARS-CoV-2. Además, según la afirmación de investigadores, un virus no adquiere múltiples mutaciones al mismo tiempo, este dato en conjunto con la historia de epidemias de África, nos permite teorizar que estas mutaciones

aparecieron a partir del contagio a largo plazo en individuos inmunocomprometidos o asintomáticos, favoreciendo la evolución genética y aumentando su patogenicidad, incrementado la supervivencia de las variables en las poblaciones con mayores niveles de inmunidad.

Las variantes que se encontraron en los países africanos provenían de los linajes A y B (A, A.23, A.23.1, B, B.1, B.1.1, B.1.1.1, B.1.351, B.1.393, B.4) a partir de casos locales e importaciones desde el extranjero, tales como Reino Unido, EE.UU, Europa y Asia. Muchas de estas especies encontradas en los territorios africanos no cuentan con presencia registrada en otros países, ya que son considerados linajes antiguos al compararlos con la cantidad de variantes actuales. Es importante mencionar que los linajes descritos anteriormente no son lo únicos presentes en el continente, pero si los que más se repitieron durante el análisis de los estudios.

En comparación con el continente africano, Asia contaba con la capacidad económica para generar grandes bases de registros, tanto de las variantes filogenéticas, como de los contagios y defunciones, permitiendo utilizar estos datos en futuros estudios. Asia tuvo la capacidad de implementar medidas no farmacológicas, como lo fueron: cuarentenas, distanciamiento social, restricción de viajes, entre otros. Estas medidas permitieron disminuir parcialmente la cantidad de casos activos en los países y el R0.

Las cepas encontradas en los diversos países asiáticos fueron: A, A.2, B, B.1, B.1.1, B.1.3, B.1.9, B.1.36, B.1.160, B.1.184, B.1.255, B.1.351, B.1.351.3, B.1.428, B.1.428.1, B.1.428.2, B.1.428.3, B.1.470, B.1.1.284, B.1.1.285, B.1.617, B.1.617.1, B.1.617.2, B.1.617.3, B.1.1.1, B.1.1.7, B.1.1.10, B.1.1.28, B.1.1.50, B.1.1.75, B.1.1.114, B.1.1.119, B.1.1.163, B.1.1.214, B.2, B.2.1, B.2.6, B.3, B.4.1, B.6, B.40, P.1 y R.1. De estas, las variantes B.1.1.7 (Alfa, origen Inglaterra), B.1.351 (Beta, origen Sudáfrica) y P.1 (Gamma, origen Brasil) fueron clasificadas como VOC, se encontraron en gran parte del continente y comparten las mutaciones K417T, E484K y N501Y.

La variante B.1.1.7 (que es un 70% más transmisibles que las primeras variantes que llegaron a Reino Unido), se encontró en los países de China, Japón, India, Bangladesh, Filipinas y Tailandia, también fue encontrada en África, como se había mencionado anteriormente.

Entre sus características patogénicas se incluye una respuesta inflamatoria exacerbada, neumonía y una posible carga viral aumentada, ya que se observó que los infectados de esta variante presentaban mayores cargas virales en la garganta y podrían arrojar más partículas infecciosas. Además, al presentar delecciones en las posiciones 69 y 70 S, altera la capacidad diagnóstica, lo que ocasionó la aparición de falsos negativos durante los primeros casos, pero que en la actualidad no es un hecho relevante porque se han perfeccionado las pruebas PCR.

Hay algunos países en donde se designaron variantes emergentes exclusivas, como es el caso de Japón con las variantes B.1.1.284 y B.1.1.214, Filipina con B.1.1.28 y Escocia con B.1.93. Se debe recalcar que estas variantes no fueron encontradas en ningún otro territorio. La variante B.1.617.2 (Delta, origen India) presenta una mayor capacidad de transmisión (entre 10% a 20% más en comparación con la variante Alfa) y evasión del sistema inmune, lo que favoreció su diseminación en más de 60 países al 2021.

Otro punto significativo radica en la capacidad económica de algunos territorios que les facilita implementar medidas para salvaguardar a su población. Sin embargo, EE.UU., uno de los países con mayor desarrollo, fue también uno de los más afectados presentando la mayor cifra de casos y muertes por SARS-CoV-2. Esto demuestra, que aunque se tenga la base económica, se vuelve insuficiente si no existen planes gubernamentales que sean acatados por la población y que a su vez, en la práctica, permitan frenar la expansión de la pandemia. Un ejemplo de esto fue en Malasia que realizó una reunión masiva religiosa, ocasionando más del 30% de los casos nacionales. Estos hechos se repiten en varios países, en donde a pesar de las prohibiciones que estipulaban los gobiernos para evitar grandes conglomeraciones, la población mundial continúa participando en celebraciones de alta concurrencia, lo que finalmente ha colaborado al aumento de la diseminación de nuevas variantes de SARS-CoV-2 en los continentes y el resto del mundo.

Podemos destacar que tanto África como Latinoamérica y el Caribe, ambos siendo continentes con índices de pobreza elevados, generaron instancias colaborativas entre sus países para fortalecer los sistemas sanitarios y compartir fácilmente la información de vigilancia epidemiológica. Esto también causó la necesidad de confeccionar sistemas de vigilancia de otros agentes patógenos circulantes en los territorios, ya que no es común que

los países cuenten con estas herramientas. Esperamos que en un futuro faciliten el intercambio de información y permitan la detección rápida y temprana de posibles nuevas amenazas.

Como está descrito en otros países, el ingreso del virus fue a través de la llegada de viajeros de los mismos continentes y de otros, que permitió el desarrollo de nuevas VOC y VOI, como la variante P.1, la variante B.1.1.519 (origen Mexico) y la variante C.37 (Lambda, origen Perú). Se debe considerar que el intercambio genético no solo fue entre países, sino que también ocurrió entre ciudades y comunidades, así el intercambio genético dentro de las grandes metrópolis fue promovido por el movimiento de los residentes hacia puntos con alta densidad poblacional, para realizar actividades socioeconómicas, lo que facilitó la circulación de las cepas, dando como resultado la alta diseminación y mutaciones.

Las variantes encontradas en America fueron: A1a, A2a, A.1, A.2, A.3, A.5, A.6, A.7, B, B.1, B.1.1, B.1.5, B.1.17, B.1.117, B.1.243, B.1.291, B.1.351, B.1.420, B.1.429, B.1.526, B.1.609, B.1.617.2, B.1.1.1, B.1.1.7, B.1.1.10, B.1.1.28, B.1.1.222, B.1.1.348, B.1.1.519, B.1.1.526, B.1.5.4, B.2, B.2.1, B.2.5, B.4, C.37 y P.1.

En las VOI (caracterizadas solo por el aumento de la virulencia) presentes en América, B.1.1.526 (Iota, origen EE.UU.), B.1.1.519 (origen Mexico) y C.37 (Lambda), se presentan distintas mutaciones que no necesariamente son compartidas entre sí. La variante B.1.1.526 es la única VOI que presenta la mutación E484K (que otorga mayor capacidad de infectiva, escape inmunológico y reinfección), mientras que C.37 y B.1.1.519 comparten la delección de 3 aminoácidos en las posiciones 3675 a 3677. La mutación E484K y la delección de los 3 aminoácidos en las posiciones 3675 a 3677 son compartidas por las VOC Beta y Gamma (x), esto nos hace cuestionar cuál es la combinación de mutaciones que debe tener una variante para que aumente su virulencia y patogenicidad, y así ser considerada una VOC. Es posible que existan mutaciones que no han sido descritas y que podrían explicar este fenómeno^[109].

En países europeos, la tasa de contagio con VOC y no VOC en la población de mayores de 60 años disminuyeron considerablemente. Si se tiene en cuenta el manejo inicial de la pandemia, la población que se consideraba más vulnerable era precisamente las personas de este grupo etario. Creemos que estas tasas bajas de contagio podrían derivar de las políticas de cuidado para la población de personas mayores, que se han instaurado en los

países europeos, en contraste con las medidas tomadas por otros países, donde si bien, se implementaron cuarentenas y distanciamiento social, fueron medidas muy generales y no se centraron en las necesidades específicas de este grupo, más allá de evitar el contagio.

Las variantes encontradas en Europa fueron: A, A.2, A.3, A.5, B, B.1, B.1.1, B.1.40, B.1.69, B.1.70, B.1.71, B.1.77, B.1.89, B.1.90, B.1.93, B.1.100, B.1.101, B.1.160, B.1.177, B.1.221, B.1.258, B.1.351, B.1.416, B.1.1.1, B.1.1.7, B.1.1.12, B.1.1.14, B.1.1.20, B.1.1.28, B.1.1.29, B.1.1.39, B.1.1.74, B.1.1.234, B.1.1.277, B.1.1.305, B.1.5, B.1.5.10, B.1.8, B.2.1, B.16 y P.1.

Las variantes encontradas en Oceanía fueron: A, A.1, A.1.3, A.2, A.3, A.4, A.5, B, B.1, B.1.1, B.1.3, B.1.5, B.1.13, B.1.22, B.1.23, B.1.26, B.1.30, B.1.31, B.1.33, B.1.39, B.1.47, B.1.8, B.1.351, B.1.1.1, B.1.1.7, B.1.1.10, B.1.5.3, B.2, B.2.1, B.2.2, B.2.4, B.2.5, B.2.6, B.3, B.4, B.4.2, B.5, B.6, B.7, B.8, B.9, B.11 y P.1.

Nueva Zelanda fue el único país que encontramos durante la investigación que logró eliminar la transmisión local en todo el territorio por más de 100 días, a través de medidas estrictas, como el confinamiento temprano y el cierre de todas las fronteras por seis semanas, cuando recién se habían confirmado 100 casos. Inferimos que si los demás continentes tuvieran la capacidad económica para aplicar estas medidas efectivamente, realizando los exámenes de detección correspondientes, cierres de fronteras, y cuarentenas obligatorias, se hubiesen evitado millones de muertes, gastos en financiamiento a largo plazo en reconversión de infraestructuras y subsidios por tiempo sostenido a la población, medidas que se implementaron en algunos países, como por ejemplo en los estados latinoamericanos, que decidieron seguir adelante con estas medidas en un intento fallido de evitar una crisis económica.

4.2. Conclusión

Como conclusión nos queda mencionar que, en un principio los objetivos planteados fueron el analizar la información relacionada con las variantes genéticas del virus SARS-CoV-2, mediante una revisión bibliográfica y conocer el impacto que estas tienen en el desarrollo de la enfermedad COVID-19 en la población mundial, esto se vió cumplido en cada continente trabajado en esta tesis.

Lo más destacable dentro de esta investigación es la diferencia que pueden ocasionar los niveles socioeconómicos de los países al momento de enfrentar un acontecimiento como una pandemia. Como se mencionó, muchos países no estaban preparados para enfrentar tal situación, pues no contaban con métodos para la vigilancia genómica, tamizaje de contagios, incluso algunos no contaban con los registros necesarios, elementos que hoy son imprescindibles para lograr el control de los casos activos de COVID-19. Se concluyó que debido a la demora de los cierres de los aeropuertos, puertos marítimos y fronteras terrestres permitió la migración del virus a los distintos continentes, ciudades y comunidades, así como el intercambio genético debido al movimiento de los residentes hacía puntos con alta densidad poblacional, para realizar actividades socioeconómicas, lo que facilitó la circulación de las variantes, dando como resultado la alta diseminación y aparición de nuevas variantes.

En el estudio se pudo encontrar que emergieron variantes exclusivas, como son los casos de Japón con las variantes B.1.1.284 y B.1.1.214, Filipinas con B.1.1.28 y Escocia con B.1.93.

Un dato que nos pareció muy interesante fue que algunas variantes VOI y VOC compartían mutaciones. En el caso de las VOI, estas presentaban distintas mutaciones que no necesariamente son compartidas entre sí, pero que podrían compartir algunas con VOC. La variante B.1.1.526 es la única VOI que presenta la mutación E484K (que otorga mayor capacidad de infectiva, escape inmunológico y reinfección), mientras que C.37 y B.1.1.519 comparten la delección de 3 aminoácidos en las posiciones 3675 a 3677. La mutación E484K y la delección de los 3 aminoácidos en las posiciones 3675 a 3677 son compartidas por las VOC Beta y Gamma. Un punto importante a mencionar es que estas VOI y VOC afectaban la vacunación, por lo mismo, la OMS declaró que los esquemas con terceras dosis era una estrategia fundamental para la detención del avance de estas nuevas variantes. Ante esto, la

aparición de la variante B.1.1.7 (Alfa) pone en la palestra la discusión sobre la vacunación de niños y jóvenes, ya que se ha descrito que aumenta la transmisión en este grupo. En Chile, las vacunas no son obligatorias, sin embargo, su aplicación se asocia con incentivos como libertad de movimiento y la posibilidad de interactuar en la comunidad en grupos más extensos, etc. Mientras que cuando no se aplican estas medidas, imposibilita el control de los contagios y defunciones en la población, ya que la vacuna es una de los pilares fundamentales en el control de la pandemia. Sin embargo, es cierto que la metodología para el desarrollo de la vacuna fue poco ortodoxa, porque las fases de producción fueron alteradas para acelerar el proceso, lo que ha generado que un grupo de la población esté disconforme con la aplicación de estos programas. En los niños, la inmunización depende de la voluntad de los padres y cuidadores, ante esto, se genera discusión sobre cuál es la alternativa más ética para la implementación de estas medidas, buscando un equilibrio entre proteger a la población y respetar la libertad de decisión individual.

Las limitaciones que presentó la investigación fueron principalmente la ausencia de reportes de secuenciación genómica y variantes de SARS-CoV-2 en el mundo, por ser un tópico reciente y en constante evolución. Por otro lado, no se tiene información de todos los países porque durante la investigación no se encontraron registros ni seguimiento de los casos SARS-CoV-2, por lo que consideramos que nuestros resultados son solo parciales y no podemos concluir si las variantes que se hallaron durante la investigación son las únicas de gran impacto o importancia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1) Ministerio de Salud. Dispone Medidas Sanitarias que indica por brote de COVID-19. Diario Oficial de la República de Chile [Internet]. 2020 [citado el 17 de diciembre de 2020]; 1 (203): 1-6. Disponible en: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/03/DO_2_1744907.pdf
- 2) OMS [Internet]. Neumonía de causa desconocida. China, 2020 [citado el 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/es/>
- 3) Coronavirus y síndromes respiratorios agudos (COVID-19, MERS y SARS). Mdsmanuals.com. [Internet]. [citado el 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/virus-respiratorios/coronavirus-y-s%C3%ADndromes-respiratorios-agudos-covid-19,-mers-y-sars>
- 4) Worldometers.info. [citado el 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- 5) Who.int [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 29 de julio de 2020 [citado el 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/zoonoses#:~:text=Una%20zoonosis%20es%20una%20enfermedad%20infecciosa%20que%20ha%20pasado%20de,agua%20o%20el%20medio%20ambiente>
- 6) Zoonosis [Internet]. Who.int. [citado el 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses#:~:text=síntomas>
- 7) Díez-Fuertes F. Informe del grupo de análisis científico de Coronavirus del ISCIII (GACC-ISCIII) [Internet]. 2020 [citado el 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.conprueba.es/sites/default/files/informes/2020-07/EVOLUCI%C3%93N%20DEL%20CORONAVIRUS%20SARS-CoV-2.pdf>

- 8) Caracterización Genómica del SARS-CoV-2 y variantes circulantes en la Región de las Américas. Geuvih.org. [citado el 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.geuvih.org/wp-content/uploads/2020/10/Caracterizaci%C3%B3n-gen%C3%A9tica-del-SARS-CoV-2-en-las-Am%C3%A9ricas.pdf>
- 9) Brooks G, Carroll K, Butel J, Morse S, Mietzner T. Coronavirus. En: Microbiología médica, 26e [Internet]. Nueva York, NY, Estados Unidos de América: McGraw-Hill; 2014 [citado el 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1507§ionid=102896371>
- 10) Wang L-F, Shi Z, Zhang S, Field H, Daszak P, Eaton BT. Review of bats and SARS. Emerg Infect Dis [Internet]. 2006 [citado el 17 de diciembre de 2020]; 12(12):1834–40. Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/12/12/06-0401_article
- 11) Rabaan A; Shamsah H. Al-Ahmed; Shafiul Haque; Ranjit Sah; Ruchi Tiwari; Yashpal Singh Malik. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a comparative overview. Infez. Med., 2:174-84, 2020.
- 12) Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. J Microbiol Immunol Infect. 2021 [citado el 17 de diciembre de 2020]; 54(2):159–63. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220300827?via%3Dihub>
- 13) Pastrian-Soto G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. Int j odontostomatol. 2020 [citado el 17 de diciembre de 2020];14(3):331–7. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000300331
- 14) Comunicación. SARS-CoV-2. Estructura y mecanismo de acción [Internet]. Cobcm.net. 2020 [citado el 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://cobcm.net/blogcobcm/2020/04/14/sars-cov-2-biologia-estructura/>

- 15) Miller SE, Goldsmith CS. Caution in identifying coronaviruses by electron microscopy. J Am Soc Nephrol. 2020 [citado el 17 de diciembre de 2020];31(9):2223–4. Disponible en: <https://jasn.asnjournals.org/content/31/9/2223>
- 16) Portalfarma.com. [citado el 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/Asesoramiento-salud-publica/infeccion-coronavirus-2019-nCoV/Documents/Informe-tecnico-Coronavirus.pdf>
- 17) Kim D, Lee J-Y, Yang J-S, Kim JW, Kim VN, Chang h. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome [Internet]. bioRxiv. 2020 [citado el 17 de diciembre de 2020]. p. 2020.03.12.988865 Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.12.988865v2.full>
- 18) Informe SARS-CoV-2. 2020 [citado el 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: https://aam.org.ar/src/img_up/22032020.0.pdf
- 19) Amparo Tolosa (Coordinadora de Contenido Editorial). Coronavirus SARS-CoV-2: estructura, mecanismo de infección y células afectadas [Internet]. Genotipia.com. 2020 [citado el 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: https://genotipia.com/genetica_medica_news/coronavirus-estructura-infeccion-celulas/
- 20) Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. Cancer.gov. 2011 [citado el 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/interferon>
- 21) Coronavirus COVID-19, un complejo puzzle. - info-farmacia [Internet]. Info-farmacia.com. [citado el 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: <http://www.info-farmacia.com/ultimas-publicaciones/coronaviruscovid-19uncomplejopuzzle>
- 22) Una nueva era del hielo: Microscopía de Cryo-Electron - [Internet]. Gov.ar. [citado el 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.mendoza.conicet.gov.ar/portal/novedades/index/una-nueva-era-del-hi>

[elo-cryo-em#:~:text=La%20Cryo-EM%20consiste%20en,la%20estructura%20de%20la%20muestra](#)

- 23) Palacios MB. Diseño de vectores basados en genomas de coronavirus: Estabilidad y modulación de la respuesta inmune innata. Universidad Autónoma de Madrid; 2015. [citado el 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=60822>
- 24) Exón [Internet]. Genome.gov. [citado el 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Exon#:~:text=Un%20ex%C3%B3n%20es%20la%20porci%C3%B3n,secuencias%20de%20ADN%20llamadas%20intrones>
- 25) Fleischmann WR Jr. Viral Genetics. En: Baron S, editor. Medical Microbiology. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 2011. [citado el 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8439/#_A2323
- 26) GISAID - Clade and lineage nomenclature aids in genomic epidemiology of active hCoV-19 viruses [Internet]. Gisaid.org. [citado el 29 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.gisaid.org/references/statements-clarifications/clade-and-lineage-nomenclature-aids-in-genomic-epidemiology-of-active-hcov-19-viruses/>
- 27) Year-letter genetic clade naming for SARS-CoV-2 on nextstrain.Org [Internet]. Nextstrain.org. [citado el 29 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://nextstrain.org/blog/2020-06-02-SARSCoV2-clade-naming>
- 28) Nextclade [Internet]. Nextstrain.org. [citado el 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://clades.nextstrain.org/>
- 29) Pachetti M, Marini B, Benedetti F, Giudici F, Mauro E, Storici P, et al. Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant. J Transl Med. 2020 [citado el 17 de diciembre de 2020];18(1):179. Disponible en:

<https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-020-02344-6>

- 30) Field briefing: Diamond Princess COVID-19 cases, 20 Feb update [Internet]. Niid.go.jp. 2020 [citado el 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9417-covid-dp-fe-02.html>
- 31) Sekizuka T, Itokawa K, Kageyama T, Saito S, Takayama I, Asanuma H, et al. Haplotype networks of SARS-CoV-2 infections in the Diamond Princess cruise ship outbreak [Internet]. bioRxiv. 2020 [citado el 17 de diciembre de 2020]. p. 2020.03.23.20041970. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.23.20041970v1.full>
- 32) Secuenciación del genoma del SARS-CoV-2 con fines de salud pública [Internet]. Apps.who.int. 2020 [citado el 29 de agosto de 2021]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338892/WHO-2019-nCoV-genomic_sequencing-2021.1-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- 33) Khisty S, Somvanshi P. New UK Variant of Coronavirus. iMedPub Journals [Internet]. 2021 [citado el 15 de junio de 2021];5(2):4. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Pranjal-Somvanshi/publication/350967116_New_UK_Variant_of_Coronavirus/links/607d68b62fb9097c0cf3f1a1/New-UK-Variant-of-Coronavirus.pdf
- 34) Clado [Internet]. Química.es. [citado el 09 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.quimica.es/enciclopedia/Clado.html>
- 35) Glosario-vocabulario bioquímica y biología molecular [Internet]: Uma.es. [citado el 09 de abril de 2021]. Disponible en: <http://www.biorom.uma.es/contenido/Glosario/C.html>
- 36) Nueva clasificación de riesgo de las variantes del SARS-CoV-2 - Medscape - 22 de marzo de 2021. [citado el 18 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5906745>

- 37) CDC. Clasificaciones y definiciones de las variantes del SARS-CoV-2 [Internet]. Cdc.gov. 2021 [citado el 30 de marzo de 2021]. Disponible en: https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcases-updates%2Fvariant-surveillance%2Fvariant-info.html
- 38) Actualización Epidemiológica: Variantes de SARS-CoV-2 en las Américas - 24 de marzo de 2021 [Internet]. Paho.org. [citado el 30 de marzo de 2021]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53382/EpiUpdate24March2021_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y
- 39) Montañó Ramírez LM, Flores-Soto E. COVID-19 y su asociación con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores para angiotensina II. Rev Fac Med UNAM. 2020 [citado el 19 de noviembre de 2021];63(4):30–4. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=94744&id2=>
- 40) Variants: distribution of cases data, 20 May 2021 [Internet]. Gov.uk. [citado el 30 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-variants-genomically-confirmed-case-numbers/variants-distribution-of-cases-data>
- 41) El 84,5 % de las personas pobres viven en África subsahariana y Asia del sur [Internet]. Efe.com. 2019 [citado el 28 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.efe.com/efe/america/ame-hispanos/el-84-5-de-las-personas-pobres-viven-en-en-africa-subsahariana-y-asia-del-sur/20000034-4020920>
- 42) Según un informe de las Naciones Unidas, las cifras de supervivencia materno-infantil son más elevadas que nunca [Internet]. Who.int. [citado el 28 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/19-09-2019-more-women-and-children-survive-today-than-ever-before-un-report>

- 43) Enfoque regional: África | Decenio Internacional para la Acción “El Agua, fuente de vida” 2005-2015. [citado el 28 de abril de 2021]; Disponible en: <https://www.un.org/spanish/waterforlifedecade/africa.shtml>
- 44) Maeda JM, Nkengasong JN. The puzzle of the COVID-19 pandemic in Africa. Science [Internet]. 2021 [citado el 28 de abril de 2021];371(6524):3. Disponible en: <https://www.science.org/doi/pdf/10.1126/science.abf8832>
- 45) Desjardins J, Ghosh I, Neufeld D. Mapped: The median age of the population on every continent [Internet]. Visualcapitalist.com. 2019 [citado el 28 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.visualcapitalist.com/mapped-the-median-age-of-every-continent/>
- 46) Investigación de la BBC: el continente que no cuenta a sus muertos por COVID-19 (y el enorme costo de no hacerlo). BBC [Internet]. el 25 de febrero de 2021 [citado el 28 de abril de 2021]; Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-internacional-56182633>
- 47) Cele S, Gazy I, Jackson L, Hwa S-H, Tegally H, Lustig G. Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 variants from neutralization by convalescent plasma [Internet]. bioRxiv. 2020 [citado el 28 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.ahri.org/wp-content/uploads/2021/01/MEDRXIV-2021-250224v1-Sigal.pdf>
- 48) Bugembe DL, Kayiwa J, Phan MVT, Tushabe P, Balinandi S, Dhaala B, et al. Main routes of entry and genomic diversity of SARS-CoV-2, Uganda. Emerg Infect Dis. 2020 [citado el 08 de noviembre de 2021];26(10):2411–5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7510740/#>
- 49) Bugembe DL, V.T.Phan M, Ssewanyana I, Semanda P, Nansumba H, Dhaala B, et al. A SARS-CoV-2 lineage A variant (A.23.1) with altered spike has emerged and is dominating the current Uganda epidemic [Internet]. bioRxiv. 2021 [citado el 08 de noviembre de 2021]. p. 2021.02.08.21251393. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.08.21251393v2>

- 50) Githinji G, de Laurent ZR, Mohammed KS, Omuoyo DO, Macharia PM, Morobe JM, et al. Tracking the introduction and spread of SARS-CoV-2 in coastal Kenya [Internet]. bioRxiv. 2020 [citado el 08 de noviembre de 2021]. p. 2020.10.05.20206730. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.05.20206730v1>
- 51) Geografía de Asia: límites, costas, grandes conjuntos y países [Internet]. Laguia2000.com. [citado el 18 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://geografia.laguia2000.com/geografia-regional/asia/asia-limites-costas-grandes-conjuntos-y-paises>
- 52) Yang J, Niu P, Chen L, Wang L, Zhao L, Huang B, et al. Genetic tracing of HCoV-19 for the re-emerging outbreak of COVID-19 in Beijing, China. Protein Cell. 2021 [citado el 26 de octubre del 2021];12(1):4–6. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13238-020-00772-0>
- 53) Zhao X, Mao L, Zhang J, Zhang Y, Song Y, Bo Z. Reemergent Cases of COVID-19 — Dalian City, Liaoning Province, China, July 22, 2020. China CDC Weekly [Internet]. 2020 [citado el 26 de octubre del 2021];2(34):3. Disponible en: https://pdfs.semanticscholar.org/6784/40cc2d4a5cd2fd5135e3f50faa47028e3aa7.pdf?_ga=2.210406675.744178202.1637209757-2092164329.1637209757
- 54) iO F. El valor del CT en la PCR de covid-19 - Fundación iO [Internet]. Fundacionio.com. 2020 [citado el 09 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://fundacionio.com/el-valor-del-ct-en-la-pcr-de-covid-19/>
- 55) Song Y, Ge Z, Cui S, Tian D, Wan G, Zhu S, et al. COVID-19 cases from the first local outbreak of SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant in China presented more serious clinical features: a prospective, comparative cohort study [Internet]. bioRxiv. 2021 [citado el 15 de noviembre de 2021]. p. 2021.05.04.21256655. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.04.21256655v1.full>
- 56) KYODO NEWS. Japan confirms 2nd new virus case, braces for Chinese tourist influx [Internet]. KYODO NEWS+. 2020 [citado el 15 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://web.archive.org/web/20200201162315/https://english.kyodonews.net/news/2020/01/70da752ed169-urgent-japan-confirms-2nd-new-coronavirus-infection.html>

- 57) Author N. Japan confirms third case of new coronavirus infection [Internet]. Japantimes.co.jp. 2020 [citado el 15 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.japantimes.co.jp/news/2020/01/25/national/japan-confirms-third-case-new-coronavirus/>
- 58) Fujino T, Nomoto H, Kutsuna S, Ujiie M, Suzuki T, Sato R, et al. Novel SARS-CoV-2 variant in travelers from Brazil to Japan. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2021 [citado el 15 de noviembre de 2021];27(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2704.210138>
- 59) Hirotsu Y, Omata M. Discovery of a SARS-CoV-2 variant from the P.1 lineage harboring K417T/E484K/N501Y mutations in Kofu, Japan. *J Infect*. 2021 [citado el 15 de noviembre de 2021];82(6):276–316. Disponible en: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(21\)00130-4/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(21)00130-4/fulltext)
- 60) Hirotsu Y, Omata M. Household transmission of SARS-CoV-2 R.1 lineage with spike E484K mutation in Japan [Internet]. *bioRxiv*. 2021 [citado el 28 de octubre de 2021]. p. 2021.03.16.21253248. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.16.21253248v1.full>
- 61) Hirotsu Y, Omata M. Detection of R.1 lineage severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) with spike protein W152L/E484K/G769V mutations in Japan. *PLoS Pathog*. 2021 [citado el 28 de octubre de 2021];17(6):e1009619. Disponible en: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1009619>
- 62) Abe K, Shimura T, Takenouchi T, Iwasaki YW, Ishizu H, Uwamino Y. Identification of B.1.346 Lineage of SARS-CoV-2 in Japan: Genomic Evidence of Re-entry of Clade 20C. *keio* [Internet]. 2021 [citado el 15 de noviembre de 2021];70(2):7. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/kjm/70/2/70_2021-0005-OA/pdf/-char/en
- 63) Yegorov S, Goremykina M, Ivanova R, Good SV, Babenko D, Shevtsov A, et al. Epidemiology, clinical characteristics, and virologic features of COVID-19 patients in Kazakhstan: A nation-wide retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021

[citado 23 de octubre de 2021];4(100096):100096. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666776221000739>

64) Benslimane FM, Al Khatib HA, Al-Jamal O, Albatesh D, Boughattas S, Ahmed AA, et al. One year of SARS-CoV-2: Genomic characterization of COVID-19 outbreak in Qatar [Internet]. bioRxiv. 2021 [citado el 28 de octubre de 2021]. p. 2021.05.19.21257433. Disponible en:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.19.21257433v2.full>

65) Yang W, Shaman J. COVID-19 pandemic dynamics in India and impact of the SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) variant [Internet]. bioRxiv. 2021 [citado el 09 de noviembre de 2021]. p. 2021.06.21.21259268. Disponible en:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.21.21259268v1.full>

66) Kunal S, Aditi, Gupta K, Ish P. COVID-19 variants in India: Potential role in second wave and impact on vaccination. Heart Lung. 2021 [citado el 26 de octubre de 2021];50(6):784–7. Disponible en:
[https://www.heartandlung.org/article/S0147-9563\(21\)00198-9/fulltext](https://www.heartandlung.org/article/S0147-9563(21)00198-9/fulltext)

67) Ahammad I, Hossain MU, Rahman A, Chowdhury ZM, Bhattacharjee A, Das KC, et al. Comparative genomic study for revealing the complete scenario of COVID-19 pandemic in Bangladesh [Internet]. bioRxiv. 2020 [citado el 26 de octubre de 2021]. p. 2020.11.27.20240002. Disponible en:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.27.20240002v3.full>

68) Volz EM, Frost SDW. Scalable relaxed clock phylogenetic dating. Virus Evol [Internet]. 2017 [citado el 26 de octubre de 2021];3(2). Disponible en:
<https://academic.oup.com/ve/article/3/2/vex025/4100592?login=true>

69) Qutob N, Salah Z, Richard D, Darwish H, Sallam H, Shtayeh I, et al. Genomic epidemiology of the first epidemic wave of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Palestine. Microb Genom [Internet]. 2021[citado el 26 de octubre de 2021];7(6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1099/mgen.0.000584>

- 70) Shakeel M, Irfan M, Zaibunnisa, Rashid M, Ansari SK, Khan IA. Surveillance of genetic diversity and evolution in locally transmitted SARS-CoV-2 in Pakistan during the first wave of the COVID-19 pandemic [Internet]. bioRxiv. 2021 [citado el 26 de octubre de 2021]. p. 2021.01.13.426548. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.13.426548v1.full>
- 71) Chong YM, Sam I-C, Chong J, Kahar Bador M, Ponnampalavanar S, Syed Omar SF, et al. SARS-CoV-2 lineage B.6 was the major contributor to early pandemic transmission in Malaysia. PLoS Negl Trop Dis. 2020 [citado el 26 de octubre de 2021];14(11):e0008744. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosntds/article?rev=1&id=10.1371/journal.pntd.0008744>
- 72) Nguyen TT, Pham TN, Van TD, Nguyen TT, Nguyen DTN, Le HNM, et al. Genetic diversity of SARS-CoV-2 and clinical, epidemiological characteristics of COVID-19 patients in Hanoi, Vietnam. PLoS One. 2020 [citado el 28 de abril de 2021];15(11):e0242537. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0242537>
- 73) Tablizo FA, Kim KM, Lapid CM, Castro MJR, Yangzon MSL, Maralit BA, et al. Genome sequencing and analysis of an emergent SARS-CoV-2 variant characterized by multiple spike protein mutations detected from the Central Visayas Region of the Philippines [Internet]. bioRxiv. 2021 [citado el 16 de junio de 2021]. p. 2021.03.03.21252812. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.03.21252812v2.full>
- 74) Cheepsattayakorn A, Cheepsattayakorn R, Chanprasert P. New Waves of COVID-19 in Thailand Might be Imported from Cambodia and Myanmar. MAR Pulmonology [Internet]. 2021 [citado el 26 de octubre de 2021];2(5):14. Disponible en: https://www.medicalandresearch.com/assets/articles/documents/DOCUMENT_2021_0429144421.pdf
- 75) Población, total - North America [Internet]. Bancomundial.org. [citado el 15 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://datos.bancomundial.org/indicador/SP.POP.TOTL?locations=XU>

- 76) Coronavirus en EE.UU.: a qué otros países ha llegado la enfermedad. BBC [Internet]. el 22 de enero de 2020 [citado el 15 de noviembre de 2021]; Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-51201248>
- 77) Zhang M, Li L, Luo M, Liang B. Genomic characterization and evolution of SARS-CoV-2 of a Canadian population. PLoS One. 2021 [citado el 16 de noviembre de 2021];16(3):e0247799. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0247799>
- 78) Dellicour S, Hong SL, Vrancken B, Chaillon A, Gill MS, Maurano MT, et al. Dispersal dynamics of SARS-CoV-2 lineages during the first epidemic wave in New York City. PLoS Pathog. 2021 [citado el 26 de octubre de 2021];17(5):e1009571. Disponible en: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1009571>
- 79) Quinonez E, Vahed M, Shahraki AH, Mirsaedi M. A time series forecasting of the proportion of SARS-CoV-2 N501Y lineage in North America [Internet]. bioRxiv. 2021 [citado el 26 de octubre de 2021]. p. 2021.03.30.21254648. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.30.21254648v1>
- 80) Thompson CN, Hughes S, Ngai S, Baumgartner J, Wang JC, McGibbon E, et al. Rapid emergence and epidemiologic characteristics of the SARS-CoV-2 B.1.526 variant - New York City, New York, January 1-April 5, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 [citado el 26 de octubre de 2021];70(19):712–6. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7019e1.htm>
- 81) Rodríguez-Maldonado AP, Vázquez-Pérez JA, Cedro-Tanda A, Taboada B, Boukadida C, Wong-Arámbula C, et al. Emergence and spread of the potential variant of interest (VOI) B.1.1.519 predominantly present in Mexico [Internet]. bioRxiv. 2021 [citado el 15 de noviembre de 2021]. p. 2021.05.18.21255620. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.18.21255620v1>
- 82) Pandemia provoca aumento en los niveles de pobreza sin precedentes en las últimas décadas e impacta fuertemente en la desigualdad y el empleo [Internet]. Cepal.org. [citado el 16 de noviembre de 2021]. Disponible en:

<https://www.cepal.org/es/comunicados/pandemia-provoca-aumento-niveles-pobrez-a-sin-precedentes-ultimas-decadas-impacta>

- 83) United Nations . The impact of COVID-19 on Latin America and the Caribbean. New York: United Nations; 2020. pp. 25–25.
- 84) Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido D da S, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*. 2021 [citado el 15 de noviembre de 2021];372(6544):815–21. Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abh2644#F3>
- 85) Romero PE, Dávila-Barclay A, Salvatierra G, González L, Cuicapuza D, Solis L, et al. The emergence of SARS-CoV-2 Variant Lambda (C.37) in South America [Internet]. *bioRxiv*. 2021 [citado el 15 de noviembre de 2021]. p. 2021.06.26.21259487. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.26.21259487v1.full>
- 86) Padilla-Rojas C, Jimenez-Vasquez V, Hurtado V, Mestanza O, Molina IS, Barcena L, et al. Genomic analysis reveals a rapid spread and predominance of lambda (C.37) SARS-COV-2 lineage in Peru despite circulation of variants of concern. *J Med Virol*. 2021 [citado el 15 de noviembre de 2021];93(12):6845–9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.27261>
- 87) Loureiro CL, Jaspe RC, D Angelo P, Zambrano JL, Rodriguez L, Alarcon V, et al. SARS-CoV-2 genetic diversity in Venezuela: Predominance of D614G variants and analysis of one outbreak. *PLoS One*. 2021 [citado el 15 de noviembre de 2021];16(2):e0247196. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0247196>
- 88) Castañeda S, Patiño LH, Muñoz M, Ballesteros N, Guerrero-Araya E, Paredes-Sabja D, et al. Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Colombia: A year into the pandemic. *Vaccines (Basel)*. 2021 [citado el 15 de noviembre de 2021];9(8):837. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/8/837/htm>

- 89) Molina-Mora JA, Cordero-Laurent E, Godínez A, Calderón-Osorno M, Brenes H, Soto-Garita C, et al. SARS-CoV-2 genomic surveillance in Costa Rica: Evidence of a divergent population and an increased detection of a spike T1117I mutation. *Infect Genet Evol.* 2021 [citado el 15 de noviembre de 2021];92(104872):104872. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134821001696>
- 90) Vigilancia de variantes de SARS-CoV-2 en CABA, Provincia de Buenos Aires, Córdoba, Entre Ríos, Neuquén y Santa Fe [Internet]. Gob.ar. 2021 [citado el 16 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/vigilancia-de-variantes-de-sars-cov-2-en-caba-provincia-de-buenos-aires-cordoba-entre-rio>
- 91) Castillo AE, Parra B, Tapia P, Lagos J, Arata L, Acevedo A, et al. Geographical distribution of genetic variants and lineages of SARS-CoV-2 in Chile. *Front Public Health.* 2020 [citado el 16 de noviembre de 2021];8:562615. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2020.562615/full>
- 92) Ministerio de Salud confirma primer caso de coronavirus en Chile [Internet]. Minsal.cl. [citado el 16 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/ministerio-de-salud-confirma-primer-caso-de-coronavirus-en-chile/>
- 93) Departamento de Epidemiología. Informe Epidemiológico Circulación de variantes SARS-CoV-2 en Chile al 25 de junio de 2021 [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/07/Informe-de-variantes-FIN.pdf>
- 94) Equipo editorial, Etecé. Europa [Internet]. Concepto.de. 2020 [citado el 15 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://concepto.de/europa/>
- 95) Europa [Internet]. Countrymeters.info. [citado el 15 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://countrymeters.info/es/Europe>
- 96) Funk T, Pharris A, Spiteri G, Bundle N, Melidou A, Carr M, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7, B.1.351 or P.1: data from seven EU/EEA

countries, weeks 38/2020 to 10/2021. Euro Surveill [Internet]. 2021 [citado el 15 de noviembre de 2021];26(16). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.16.2100348>

97) Area I, Nieto JJ. Forecasting the effects of the new SARS-CoV-2 variant in Europe. ScientificWorldJournal. 2021 [citado el 15 de noviembre de 2021];2021:5553240. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2021/5553240/>

98) Lycett SJ, Hughes J, McHugh MP, Filipe ADS, Dewar R, Lu L, et al. Epidemic waves of COVID-19 in Scotland: a genomic perspective on the impact of the introduction and relaxation of lockdown on SARS-CoV-2 [Internet]. bioRxiv. 2021 [citado el 26 de octubre de 2021]. p. 2021.01.08.20248677. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.08.20248677v1.full>

99) Yi B, Poetsch AR, Stadtmüller M, Rost F, Winkler S, Dalpke AH. Phylogenetic analysis of SARS-CoV-2 lineage development across the first and second waves in Eastern Germany in 2020: insights into the cause of the second wave. Epidemiol Infect. 2021 [citado el 17 de noviembre de 2021];149(e177):e177. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/phylogenetic-analysis-of-sarscov2-lineage-development-across-the-first-and-second-waves-in-eastern-germany-in-2020-insights-into-the-cause-of-the-second-wave/E3943218FEB6252AF3C188F05B8B11E3>

100) Di Giallonardo F, Puglia I, Curini V, Cammà C, Mangone I, Calistri P, et al. Emergence and spread of SARS-CoV-2 lineages B.1.1.7 and P.1 in Italy. Viruses. 2021 [citado el 26 de octubre de 2021];13(5):794. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/13/5/794/htm>

101) Alteri C, Cento V, Piralla A, Costabile V, Tallarita M, Colagrossi L, et al. Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 reveals multiple lineages and early spread of SARS-CoV-2 infections in Lombardy, Italy. Nat Commun. 2021 [citado el 26 de octubre de 2021];12(1):434. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-20688-x>

- 102) Spanakis N, Kassela K, Dovrolis N, Bampali M, Gatzidou E, Kafasi A, et al. Dominant and rare SARS-CoV2 variants responsible for the COVID-19 pandemic in Athens, Greece [Internet]. bioRxiv. 2020 [citado el 26 de octubre de 2021]. p. 2020.06.03.20121236. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.03.20121236v1>
- 103) Los 14 países de Oceanía y sus capitales [Internet]. Libretilla.com. 2021 [citado el 17 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://libretilla.com/paises-de-oceania-y-capitales/>
- 104) Beldarraín Chaple E, Gillies-Lekakis S. La pandemia de COVID-19, estudio de casos: Australia, Nueva Zelanda y Cuba. Rev habanera cienc médicas [Internet]. 2020 [citado el 26 de octubre de 2021];19(6). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000700015&lng=es&nrm=iso
- 105) Rockett RJ, Arnott A, Lam C, Sadsad R, Timms V, Gray K-A, et al. Revealing COVID-19 transmission in Australia by SARS-CoV-2 genome sequencing and agent-based modeling. Nat Med. 2020 [citado 17 de noviembre de 2021];26(9):1398–404. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-1000-7#MOESM2>
- 106) Andersson P, Sherry NL, Howden BP. Surveillance for SARS-CoV-2 variants of concern in the Australian context. mja. 2021 [citado el 15 de noviembre de 2021];11. Disponible en: <https://www.mja.com.au/system/files/2021-05/Andersson%20%28Howden%29%20mja21.00298%20-%207%20May%202021.pdf>
- 107) Geoghegan JL, Ren X, Storey M, Hadfield J, Jelley L, Jefferies S, et al. Genomic epidemiology reveals transmission patterns and dynamics of SARS-CoV-2 in Aotearoa New Zealand. Nat Commun. 2020 [citado el 17 de noviembre de 2021];11(1):6351. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-20235-8>
- 108) Geoghegan JL, Douglas J, Ren X, Storey M, Hadfield J, Silander OK, et al. Use of genomics to track Coronavirus disease outbreaks, New Zealand. Emerg Infect Dis.

2021 [citado el 26 de octubre de 2021];27(5):1317–22. Disponible en:
https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/5/20-4579_article

109) Overview of Variants/Mutations [Internet]. Covariants.org. [citado el 20 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://covariants.org/variants>

ANEXOS:

TABLA VARIANTES NEXTSTRAIN/LINAJES PANGO

Nextstrain	PANGO		Nextstrain	PANGO		Nextstrain	PANGO
19 A	B		20A	B		20B	B.1
	B.1			B.1			B.1.1
	B.3			C.16			B.1.1.10
	B.4			B.1.1.318			L3
	B.4.5			B.1.8			B.1.1.25
	B.6			B.1.22			B.1.1.28
	B.11			B.1.23			P.1.1
	B.12			B.1.36			P.1.16
	B.28			B.1.36.7			P.2
	B.31			B.1.36.8			B.1.1.33
	B.35			B.1.36.16			N.3
	B.40			B.1.36.18			N.4
	B.53			B.1.36.27			N.6
	B.55			B.1.36.29			N.7
	B.57			B.1.36.31			N.9
	B.61			B.1.36.34			B.1.1.37
				B.1.91			B.1.1.39
19B	A			B.1.93			B.1.1.50
	A.1			B.1.96			B.1.1.63
	A.2			B.1.104			B.1.1.70
	A.2.2			B.1.110			B.1.1.101
	A.5			B.1.110.1			B.1.1.111
	A.6			B.1.110.3			B.1.1.117
	A.11			B.1.111			B.1.1.141
	A.12			B.1.112			B.1.1.163
	A.21			B.1.139			B.1.1.170
	A.23			B.1.143			B.1.1.181
	A.23.1			B.1.153			B.1.1.189
	A.24			B.1.159			B.1.1.198
	B			B.1.160			B.1.1.203
				B.1.234			B.1.1.263
				B.1.236			B.1.1.277
				B.1.239			B.1.1.282
				B.1.240			B.1.1.284
				B.1.243			B.1.1.297
				B.1.243.2			B.1.1.298
				B.1.258			B.1.1.304
				G.1			B.1.1.306
				B.1.258.17			AE.2
				B.1.378			AE.4
				B.1.379			AE.6
				B.1.391			AE.7
				B.1.393			B.1.1.311
				B.1.396			B.1.1.316
				B.1.397			R.1
				B.1.398			B.1.1.317
				B.1.400			B.1.1.318
				B.1.416			AZ.2
				B.1.438.1			AZ.2.1
				B.1.463			B.1.1.348
				B.1.474			B.1.1.351
				B.1.524			B.1.1.370
				B.1.535			AT.1
				B.1.545			B.1.1.372
				B.1.551			B.1.1.378
				B.1.554			B.1.1.385
				B.1.561			B.1.1.392
				B.1.565			B.1.1.409
				B.1.609			B.1.1.413
				B.1.619.1			B.1.1.416

Nextstrain	PANGO		Nextstrain	PANGO		Nextstrain	PANGO
20C	B.1		20D	B.1		20H (BETA, V2)	B.1.351
	B.1.115			B.1.1			B.1.351.2
	B.1.166			B.1.1.1			B.1.351.3
	B.1.265			C.4			B.1.351.5
	B.1.293			C.12			
	B.1.311			C.14			
	B.1.319			C.17			
	B.1.324			C.33		Nextstrain	PANGO
	B.1.340			C.35		20I (ALFA, V1)	B.1.1
	B.1.356			C.36			B.1.1.7
	B.1.367			C.38			Q.2
	B.1.369						Q.3
	B.1.375						Q.8
	B.1.425		Nextstrain	PANGO			
	B.1.428.2		20E(EU1)	B.1.177		Nextstrain	PANGO
	B.1.434			B.1.177.8		20J (GAMMA, V3)	P.1
	B.1.453			B.1.177.43			P.1.2
	B.1.476			B.1.177.44			P.1.7
	B.1.492			B.1.177.45			P.1.12
	B.1.497			B.1.177.57			P.1.14
	B.1.499			B.1.177.60			P.1.15
	B.1.504			B.1.177.80			P.1.17
	B.1.509			B.1.177.83			
	B.1.517			B.1.177.86			
	B.1.564						
	B.1.568						
	B.1.577		Nextstrain	PANGO			
	B.1.595		20F	D.2			
	B.1.596						
	B.1.596.1						
	B.1.597		Nextstrain	PANGO			
	B.1.612		20G	B.1.2			
	B.1.637			B.1.596			
	B.1.346						

Nextstrain	PANGO		Nextstrain	PANGO
21A (DELTA)	B.1.617.2		21J (DELTA)	B.1.617.2
	AY.9.2			AY.1
	AY.13			AY.3
	AY.14			AY.3.1
	AY.16			AY.4
	AY.19			AY.4.1
	AY.30			AY.4.2
	AY.43			AY.4.4
	AY.46.4			AY.4.5
	AY.48			AY.5
	AY.50			AY.5.3
	AY.53			AY.5.4
	AY.54			AY.6
	AY.78			AY.7.1
				AY.7.2
				AY.9.1
Nextstrain	PANGO			AY.10
21C (EPSILON)	B.1.427			AY.11
	B.1.429			AY.13
				AY.14
Nextstrain	PANGO			AY.20
21D (ETA)	B.1.525			AY.23
				AY.25
Nextstrain	PANGO			AY.29
21F (IOTA)	B.1.526			AY.32
				AY.33
Nextstrain	PANGO			AY.34
21G (LAMBDA)	C.37			AY.36
				AY.38
Nextstrain	PANGO			AY.39
21H (MU)	B.1.621			AY.46.4
	B.1.621.1			AY.46.6
				AY.50
Nextstrain	PANGO			AY.54
21I (DELTA)	B.1.617.2			AY.56
	AY.9			AY.58
	AY.9.1			AY.61
	AY.9.2			AY.64
	AY.19			AY.65
	AY.24			AY.69
	AY.26			AY.76
	AY.37			AY.77
	AY.38			AY.79
	AY.47			AY.80
	AY.50			AY.81
	AY.55			AY.82
	AY.59			AY.83
	AY.60			AY.84
	AY.61			AY.85
	AY.62			AY.86
	AY.63			AY.87
	AY.65			AY.88
	AY.67			AY.89
	AY.68			AY.90
	AY.70			AY.91
	AY.73			AY.92
	AY.75			AY.94
	AY.75.1			AY.95
				AY.98
				AY.98.1

