


Importancia de la vigilancia genómica de SARS-CoV-2 en los tiempos de las vacunas contra la COVID-19

Importance of SARS-CoV-2 Genomic Surveillance in times of COVID-19 vaccines

Nathalia Andrea Jones-Cifuentes¹  ; Brigitte Ofelia Peña-López¹  ; Bladimiro Rincón-Orozco^{1*}  

*blrincon@uis.edu.co

Forma de citar: Jones Cifuentes NA, Peña López BO, Rincón Orozco B. Importancia de la vigilancia genómica de SARS-CoV-2 en los tiempos de las vacunas contra la COVID-19. Salud UIS. 2022; 54: e22058. doi: <https://doi.org/10.18273/salduis.54.e:22058> 

Resumen

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha generado un impacto a gran escala en la salud pública mundial debido a su rápida propagación y a su alta capacidad de contagio, adaptación y evolución. En esta revisión se describen las diferencias entre mutaciones, variantes, linajes y cepas de Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2 (SARS-CoV-2); se listan las principales mutaciones presentes en las variantes de interés y variantes de preocupación (VOI y VOC por sus siglas en Inglés) de SARS-CoV-2 y su distribución geográfica; y finalmente, se analiza la implicación que tienen las nuevas variantes sobre la efectividad de las vacunas, evidenciando la importancia de la vigilancia genómica de SARS-CoV-2 en la era post vacunación.

Palabras clave: SARS-CoV-2; Vigilancia genómica; Variante; COVID-19.

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has generated a large-scale impact on global public health due to its rapid spread and its contagion, adaptation and evolution of high capacity. This review describes the differences between mutations, variants, lineages and strains of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2); The main mutations present in the SARS-CoV-2 Variants Of Interest (VOI) and Variants Of Concern (VOC) and their geographic distribution are listed; and finally, the implication that new variants have on the vaccines effectiveness is analyzed, evidencing the importance of SARS-CoV-2 genomic surveillance in the post-vaccination era.

Keywords: SARS-CoV-2; Genomic Surveillance; Variant; COVID-19.

¹ Universidad Industrial de Santander. Colombia

SARS-CoV-2 generalidades

El síndrome respiratorio severo pandémico, denominado enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), se atribuye a un coronavirus llamado SARS-CoV-2^{1,2}. Este virus es altamente contagioso y la infección causada por él fue declarada pandemia el 11 de marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS)³.

El cuadro infeccioso causado por SARS-CoV-2 va desde el resfriado común hasta enfermedades respiratorias graves^{4,5}, ha afectado a más de 221 países, con cerca de 222 millones de personas contagiadas, más de 4,5 millones de fallecidos y aproximadamente 198 millones de casos recuperados. Según las cifras del Instituto Nacional de Salud de Colombia (INS), a la fecha del 31 de marzo de 2022, se registran 6 084 240 casos confirmados en Colombia, 139 595 víctimas fatales y 5 917 334 personas recuperadas.

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN de cadena sencilla con polaridad positiva, su genoma contiene aproximadamente 30.000 pares de bases, las cuales son suficientes para invadir y secuestrar su maquinaria celular y hacer miles de copias de sí mismo^{6,7}. Específicamente, el genoma de SARS-CoV-2 está metilado en el extremo 5' y tienen una cola poliadenilada en el extremo 3', de tal manera que los ribosomas citoplasmáticos se adhieren para iniciar el proceso de traducción, gracias a esta característica tienen una tasa de replicación muy alta.

El SARS-CoV-2 es un virus complejo, tiene un marco de lectura abierto inicial que codifica 11 proteínas, además contiene otras 4 proteínas estructurales que conforman la cápside. Estas proteínas definen el tropismo del virus. La proteína de la espiga es la más importante de todas debido a su papel esencial en la unión del virus a los receptores en la célula hospedadora. La Espiga tiene dos dominios, el primero se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y el segundo se encarga de la fusión de la membrana del virus con el de la célula^{6,8}.

Definición de mutaciones, variantes, linajes y cepas

Más de 3,5 millones de secuencias del genoma de SARS-CoV-2 han sido compartidas en plataformas de depósito de datos genómicos como GISAID (por sus siglas en inglés: Global Initiative on Sharing All Influenza Data), esto lo convierte en el virus más secuenciado hasta el momento. Los datos recolectados en estas plataformas provienen del trabajo realizado en

diferentes países y han permitido observar la manera como el virus se propaga por el mundo, cómo los genomas se interrelacionan entre sí y dónde aparecen las nuevas variantes que a futuro podrían suponer un problema de salud pública⁹.

Con el paso del tiempo y la obtención de abundante información sobre el SARS-CoV-2, los términos mutación, variante, linaje y cepa se usan indistintamente para describir y explicar la epidemiología de este virus, sin embargo, es importante precisar y definir cada uno de ellos¹⁰.

Las mutaciones hacen referencia a los cambios puntuales que ocurren en diferentes partes del genoma viral y surgen como un subproducto natural de la replicación del microorganismo¹¹. Generalmente, los virus de ARN tienen tasas de mutaciones más altas que los virus con genoma de ADN, sin embargo, se ha evidenciado que los coronavirus cambian más lentamente que otros virus de ARN. Esto debido a que codifican una enzima conocida como nsp14, la cual tiene actividad exoribonucleasa y se encarga de corregir algunos errores cometidos por la ARN polimerasa durante la replicación. De esta forma, el SARS-CoV-2 acumula alrededor de dos mutaciones puntuales en su genoma al mes, una tasa de cambio considerablemente menor que la de otros virus como Influenza o el Virus de la inmunodeficiencia humana^{10,12,13}.

El destino de las nuevas mutaciones está determinado por la selección natural, debido a esto aquellas mutaciones que confieren una diferencia en antigenicidad, transmisibilidad o virulencia tienden a mantenerse y a aumentar en frecuencia, mientras que aquellas que reducen la aptitud viral tienden a disminuir¹⁰.

Por otro lado, el hecho de que un virus como el SARS-CoV-2 empiece a acumular mutaciones y a diferir en la secuencia de sus genomas, da como resultado la generación de variantes genéticas. Es decir, la conformación de grupos de coronavirus que comparten el mismo conjunto heredado de mutaciones distintivas, de modo que dos variantes pueden diferir en una o en muchas mutaciones^{10,12}.

En cuanto a los linajes, estos también se pueden definir con relación a un conjunto de mutaciones, sin embargo, este término hace referencia específicamente a la posición en la que se ubica una secuencia respecto al árbol filogenético construido tras la secuenciación de los genomas virales. Por esta razón las variantes y los linajes suelen tener diferentes nombres¹⁴.

Finalmente, una cepa hace referencia a una variante que posee características fenotípicas únicas y estables, las cuales solo pueden ser determinadas mediante ensayos realizados en cultivo celular, junto con observaciones realizadas en seres humanos infectados. Teniendo en cuenta esta información, a la fecha solo se ha dado esta designación al SARS-CoV-2, por lo tanto, hay una sola cepa de este Coronavirus y múltiples variantes y linajes del mismo¹⁵.

Clasificación de las variantes de SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es propenso a la evolución genética, lo que resulta en la aparición de variantes genéticas mutantes que pueden tener características diferentes a las del virus ancestral. Durante el transcurso de esta pandemia se han descrito diversas variantes de SARS-CoV-2¹⁶, sin embargo, existe cierta confusión debido a que se encuentran avalados tres sistemas distintos de nomenclatura para nombrar y rastrear las mismas¹⁷: GISAID¹⁸, NextStrain¹⁹ y Pango¹⁷. Teniendo en cuenta esta información y con el fin de priorizar el seguimiento, la investigación a nivel mundial y la respuesta a la pandemia por COVID-19, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) y la OMS decidieron agrupar estas variantes en dos grandes grupos conocidos como Variantes de Preocupación y Variantes de Interés. En la consulta con expertos en nomenclatura viral y microbiana, así como en materia de comunicación, se

acordó usar una nomenclatura basada en el alfabeto griego con el fin de unificar la información y facilitar su recepción en el público general²⁰.

Variantes de SARS-CoV-2 de preocupación

Las variantes de preocupación se caracterizan por tener cambios genotípicos y fenotípicos que resultan en una variante más infecciosa o que puede causar una enfermedad más severa que otras variantes de SARS-CoV-2 circulantes²¹. Para que una variante sea clasificada como de preocupación debe cumplir con una serie de criterios: inicialmente debe ser definida como una variante de interés, debe aumentar la transmisibilidad o generar un cambio perjudicial en la epidemiología de la COVID-19, debe aumentar la virulencia o generar un cambio negativo en la presentación clínica de la enfermedad, debe disminuir la eficacia de las medidas sociales y de salud pública, debe generar fallas en el diagnóstico, y por último, debe disminuir significativamente la neutralización por anticuerpos generados durante una infección o por vacunación, así como la efectividad de tratamientos disponibles^{20,22}. Teniendo en cuenta esto, se han descrito 5 variantes de preocupación: Alfa, Beta, Gamma, Delta y Ómicron, de las cuales sólo las dos últimas se encuentran actualmente en circulación. Desde marzo de 2022 las variantes Alfa, Beta y Gamma fueron desescaladas por la OMS y el ECDC, y son consideradas “variantes preocupantes anteriormente en circulación” (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de variantes de preocupación

Denominación OMS*	Linaje PANGO	Clado/linaje GISAID	Clado NextStrain
Alpha	B.1.1.7	GRY	20I (V1)
Beta	B.1.351 B.1.351.2 B.1.351.3	GH/501Y.V2	20H (V2)
Gamma	P.1 P.1.1 P.1.2	GR/501Y.V3	20J (V3)
Delta	B.1.617.2 AY.1 AY.2 AY.3	G/478K.V1	21A
Ómicron	B.1.1.529*	GR/484A	21K

* Para efectos de esta publicación se usará la denominación OMS

* Incluidos los 3 linajes BA.1, BA.2 y BA.3 junto con todos los sublinajes.

1. Variante Alfa

En diciembre de 2020 el gobierno del Reino Unido informó sobre una VOC del SARS-CoV-2 de linaje B.1.1.7, que se extendía rápidamente en la población. Se estima que esta variante surgió en septiembre de 2020 y rápidamente logró posicionarse como la variante circulante que predominó en Inglaterra^{23,24}.

Tras su descubrimiento, la variante Alfa emergió rápidamente en otros países y aumentó a un ritmo exponencial, actualmente ha sido reportada en más de 181 países y se cree que es entre un 30 y un 60 % más infecciosa que otras variantes que circularon previamente^{25,26}.

Esta variante se caracteriza por derivarse del clado 20B/GR y tener 17 mutaciones de las cuales 14 son mutaciones puntuales no sinónimas y tres son deleciones. Las investigaciones de esta variante reportan ocho mutaciones que cambian la forma de la proteína de la espiga del SARS-CoV-2: dos deleciones y seis sustituciones. Estas mutaciones alteran la forma y plegamiento de la espiga al cambiar la disposición de los aminoácidos^{27,28}.

Se considera que tres de estas mutaciones en la proteína de la espiga afectan de manera significativa la función viral: I) la mutación N501Y (sustitución de asparagina por tirosina en la posición 501), sustituye un residuo clave en el dominio de unión al receptor que mejora la afinidad de conexión del virus a la ACE2²⁹; II) la mutación P681H (sustitución de prolina por histidina en la posición 681), ubicada adyacente al sitio de división de la furina en la proteína de la espiga, es conocida como una región de importancia para la infección y transmisión viral, ayuda a las células infectadas a crear nuevas proteínas de espiga de manera más eficiente y se ha demostrado que promueve la entrada del virus en las células del epitelio respiratorio^{30,31}; y III) la mutación H69/V70 (deleción de 6 nucleótidos que codifican para histidina y valina en las posiciones 69 y 70), presente en múltiples linajes, esta deleción está asociada con el escape inmune y el aumento de infectividad viral *in vitro*³². Así mismo, es la causante de que algunos kits comerciales de diagnóstico molecular de SARS-CoV-2 no detecten el gen S, dando lugar a resultados falsos negativos³⁰ (Figura 1).

Se han realizado diferentes ensayos de neutralización viral usando sueros de pacientes vacunados (biológicos AstraZeneca y Pfizer) los cuales revelaron una disminución de 2,5 y 3,3 veces respectivamente en los títulos de neutralización de la variante ancestral,

sin embargo, no existe evidencia concluyente de que el virus pueda evadir los anticuerpos post vacunación, lo que sugiere que las vacunas AstraZeneca y Pfizer ofrecen altos niveles de protección contra enfermedad grave por COVID-19³³ (Tabla 2).

2. Variante Beta

En octubre del año 2020, la Red de Vigilancia Genómica de Sudáfrica reportó la variante Beta del linaje B.1.351, clado GH/501Y.V2³⁴. Se considera que esta variante surgió de la primera ola de COVID-19 en el área metropolitana de la bahía de Nelson Mandela, en la provincia del Cabo Oriental y rápidamente se propagó a las provincias cercanas. Finalmente, en diciembre de 2020, se expandió de forma abrupta a otros países como Botswana, Inglaterra, Escocia, Francia, Suecia, Suiza y Corea del Sur^{35,36}, en total ha sido reportada en 119 países³⁷ y se asocia con mayor transmisibilidad y carga viral, lo que se traduce en un aumento en el número de casos y muertes por enfermedad causada por COVID-19^{35,38}.

Esta variante presenta nueve mutaciones no sinónimas junto con tres deleciones de aminoácidos^{35,36}, tres de estas mutaciones en la proteína de la espiga se consideran de importancia: I) la mutación K417N (sustitución de lisina por asparagina en la posición 417); II) la mutación E484K (sustitución de ácido glutámico por lisina en la posición 484) es considerada una mutación clave ya que se cree que puede estar relacionada con la evasión y escape frente anticuerpos neutralizantes; y III) la mutación N501Y (sustitución de asparagina por tirosina en la posición 501).

Diferentes estudios computacionales indican que estas mutaciones podrían inducir un cambio conformacional en la proteína de la espiga lo que genera una mayor afinidad de unión al receptor ACE2, esto permite una mayor eficiencia de entrada del virus a la célula, así como la evasión de algunos anticuerpos^{34,39,40} (Figura 1).

Ensayos clínicos demuestran que existe una susceptibilidad reducida a la neutralización por parte de sueros de pacientes vacunados^{21,41}, esto indica que las vacunas ofrecen menos protección contra la variante Beta que contra otras variantes⁴² (Tabla 2). Adicionalmente, es posible que las personas que se recuperen de la infección con otras variantes de SARS-CoV-2 no puedan defenderse de forma eficiente contra la variante Beta porque sus anticuerpos no van a neutralizar estos virus efectivamente⁴³.

3. Variante Gamma

El 6 de enero del año 2021, Japón reportó la detección de una nueva variante de SARS-CoV-2 en cuatro viajeros que llegaron al aeropuerto de Tokio desde Brasil^{44,45}. Esta VOC es conocida como variante Gamma, linaje P.1 o GR/501Y.V3 y desciende de la rama B.1.1.28. Se considera que la variante Gamma surgió en noviembre de 2020 en Manaus, la ciudad más grande de la región amazónica de Brasil y rápidamente se convirtió en la variante predominante allí y en otras ciudades de América del Sur^{46,47}. La variante Gamma se ha detectado en 74 países, con transmisión local en varios países, incluido Colombia^{48,49}.

Estudios filogenéticos indican que la variante Gamma tiene 17 mutaciones, de las cuales 10 están localizadas en la proteína de la espiga, incluidas 3 deleciones, cuatro mutaciones sinónimas y una inserción de nucleótidos de cuatro pares de bases, esto en comparación con la secuencia disponible más estrechamente relacionada (B.1.1.28)^{50,51}. De las 17 mutaciones mencionadas, tres se consideran claves y se encuentran ubicadas en el dominio de unión al receptor (RBD, por sus siglas en Inglés) de la proteína de la espiga: K417T, E484K y N501Y. Se considera que esta variante es un pariente cercano de la variante Beta debido a que comparten algunas mutaciones, no obstante, estas ocurrieron de forma independiente⁵¹⁻⁵³.

Mientras las mutaciones K417T y N501Y mejoran la afinidad de unión de la proteína de la espiga a ACE2⁵⁰, la mutación E484K confiere resistencia frente anticuerpos neutralizantes de sueros de pacientes vacunados y convalecientes⁴⁹ (**Figura 1**).

Estudios han demostrado que las vacunas BNT162b2 (Pfizer), mRNA-1273 (Moderna) y ChAdOx1 (AstraZeneca) ofrecen hasta 13,3 veces menos potencia de neutralización frente a la variante Gamma en comparación con su capacidad de neutralización frente a variantes que no tienen estas mutaciones (**Tabla 2**)^{54,55,56}.

4. Variante Delta

La variante Delta también conocida como B.1.617.2 fue identificada en octubre del año 2020 en el estado de Maharashtra, India, esta variante se extendió rápidamente por todo el país y se estima que ha sido reportada en más de 97 países^{57,58}. La variante Delta se clasifica como variante preocupante actualmente en circulación y se estima que es un 60% más transmisible que la variante Alfa.

Estudios realizados indican que la variante Delta presenta 12 mutaciones de interés, donde las más relevantes son las mutaciones L452R, T478K y P681R que se encuentran localizadas en la proteína de la espiga^{59,60}.

La mutación L452R (sustitución de leucina por arginina en la posición 452) se asocia con un aumento de la carga viral y un 20% de aumento en su transmisibilidad. Adicionalmente, ha sido asociada con un aumento de la unión a ACE2, incremento de infectividad y pérdida de 3 a 6 veces de la sensibilidad frente anticuerpos neutralizantes en ensayos *in vitro*⁶⁰.

La mutación P681R (sustitución de prolina por arginina en la posición 681) está ubicada en el sitio de escisión S1-S2 y según datos de investigaciones las variantes con mutaciones en este sitio tienen mayor replicación lo que lleva a mayores cargas virales y mayor transmisibilidad⁶¹.

Según predicciones bioinformáticas, la mutación T478K (sustitución de treonina por lisina en la posición 478) aumenta el potencial electrostático y el impedimento estérico, lo que podría aumentar la afinidad de unión a ACE2 y finalmente permitiría el escape inmunológico⁶² (**Figura 1**).

Estudios realizados con vacunas de ARNm y adenovirus indican que dos dosis son eficaces para prevenir hospitalización y muerte, sin embargo, los niveles de neutralización de sueros de pacientes vacunados en general son más bajos contra la variante Delta en comparación con el virus ancestral de Wuhan⁶¹. Así mismo, se encontró que en pacientes que han recibido una sola dosis de vacunas tipo ARNm, la eficacia de neutralización es tan solo de 30,7%, valor que se encuentra muy debajo del umbral de eficacia de vacunas establecido por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos⁶² (**Tabla 2**).

5. Variante Ómicron

La variante Ómicron también conocida como B.1.1.529 fue notificada por primera vez a la OMS el 24 de noviembre de 2021 en Botswana, Sudáfrica, sin embargo, es posible que para ese entonces existieran casos no identificados en varios países del mundo^{63,64}. Esta variante se ha caracterizado por su rápida transmisión y actualmente ha sido reportada en más de 156 países⁶⁵.

Las principales alarmas asociadas a la aparición de la variante Ómicron tienen lugar debido a que presenta

más de 30 mutaciones y algunas deleciones^{64,66} que conducen a cambios de aminoácidos en la proteína de la espiga. Algunas de las mutaciones que presenta esta variante habían sido reportadas previamente en las variantes, Alfa, Beta, Gamma y Delta (69–70del, T95I, G142D/143–145del, K417N, T478K, N501Y, N655Y, N679K y P681H) y se conoce que están implicadas en una mayor transmisibilidad, una mayor afinidad de unión viral y un mayor escape de anticuerpos^{67,68}. Aunque se conoce que otras de las mutaciones presentes en Ómicron confieren una mayor transmisibilidad y afectan la afinidad de unión del virus al receptor ACE2, es importante tener en cuenta que aún se desconocen los efectos de la mayoría de las mutaciones⁶⁴, lo que genera dudas sobre cómo se verá afectado el comportamiento del virus y la susceptibilidad del mismo a la inmunidad natural y mediada por vacunación.

La variante Ómicron tiene tres linajes o subvariantes conocidos como BA.1 (B.1.1.529.1), BA.2 (B.1.1.529.2) y BA.3 (B.1.1.529.3)⁶⁹. Estudios realizados en Dinamarca indican que de estos tres linajes el BA.2 es 20 veces más contagioso que la cepa ancestral descrita en Wuhan y 4,2 veces más que la variante Delta⁷⁰.

Es importante resaltar que la variante Ómicron fue identificada a partir de pacientes que contaban con el esquema de vacunación completo contra COVID-19, lo que sugiere un escape inmune elevado y una disminución en la protección generada por vacunación e infección previa⁷¹.

Un estudio realizado en Sudáfrica informó que Ómicron tiene la capacidad de reducir la eficacia de la vacuna Pfizer-Biontech contra enfermedades graves y hospitalizaciones del 93 al 70%. Así mismo, se informó que las personas que se han infectado previamente con la variante Delta tienen un riesgo relativo del 40% de contraer la infección con la variante Ómicron, mientras que aquellos que se infectaron con la variante Beta tienen un riesgo del 60% de reinfección⁷².

Adicionalmente, estudios realizados por la OMS sugieren que, pese a que la inmunidad postvacunación se ve disminuida frente a la infección por Ómicron, existe evidencia de que la tercera dosis de refuerzo (ya sea de una vacuna homóloga o heteróloga o la exposición adicional de vacunados al virus) aumenta la protección frente a esta variante^{73,74}.

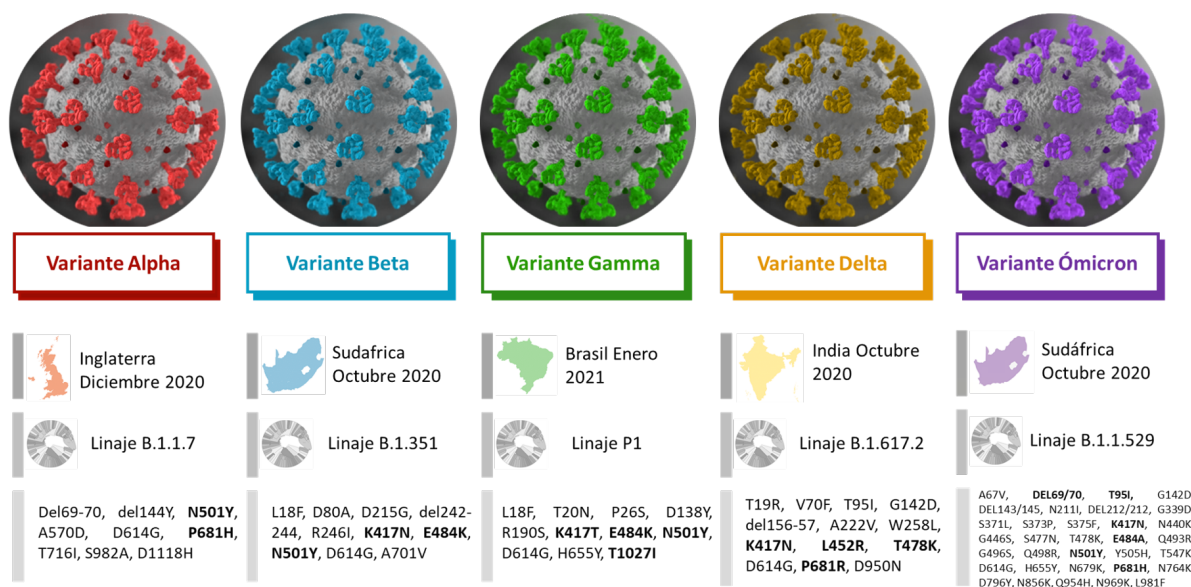


Figura 1. Variantes de preocupación de SARS-CoV-2. Se presenta el país y fecha de identificación de cada variante, así como el linaje al que pertenece junto con las mutaciones presentes en la proteína de la espiga.

Importancia de la vigilancia genómica de SARS-CoV-2 en los tiempos de las vacunas contra la COVID-19

Tabla 2. Efectividad de vacunas frente a variantes de preocupación SARS-CoV-2

	Pfizer BioNTech	AstraZeneca	Sinovac	Janssen	Moderna
Virus Wuhan	95% ⁶³	76% (AstraZeneca)	67% ⁶⁵	72% ⁶⁶	94% ⁶³
Alfa	93,7% ⁶¹	74,5% ⁶¹	Similar ⁶⁷	Similar ⁶⁷	Similar ⁶⁷
Beta	75% ⁶⁸	10% ⁶⁹ (en ensayos de Sudáfrica)	Niveles reducidos de anticuerpos ⁶⁷	64% (en ensayos de Sudáfrica) ⁶⁷	Niveles reducidos de anticuerpos ⁶⁷
Gamma	Similar ⁶⁷	Similar ⁶⁷	51% (en ensayos de Brasil) ⁶⁶	61% (en ensayos de Brasil) ⁶⁷	Se necesitan más datos
Delta	88,0% ⁶¹	67% ⁶³	Se necesitan más datos	Se necesitan más datos	Se necesitan más datos
Ómicron	70% https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8727245/#B21	40% https://www.jwatch.org/na54714/2022/03/11/vaccine-effectiveness-against-delta-and-omicron-sars-cov-2	Se necesitan más datos para complementar la información	Se necesitan más datos	70% https://www.nature.com/articles/d41586-022-00775-3

Variantes de SARS-CoV-2 de interés

Las VOI son aquellas variantes que son transmisibles significativamente en medio extrahospitalario, o que causan brotes de COVID-19 en diferentes países con una prevalencia relativa creciente y un aumento en el número de casos, o que podrían presentar otras características indicativas de un nuevo riesgo para la salud pública mundial.

Las VOI se caracterizan por tener variaciones genéticas específicas asociadas a cambios en la unión al receptor, disminución en la neutralización de anticuerpos, eficacia reducida a tratamientos, aumento de transmisibilidad o gravedad de la enfermedad. Sin embargo, la información y evidencia con la que se cuenta es preliminar, razón por la cual la vigilancia y monitoreo genómico es de gran importancia, así como la caracterización mejorada mediante ensayos *in vitro*^{20,22,84}. Teniendo en cuenta esta información, en nuestro país circularon 2 de las 8 VOI que fueron blanco de vigilancia epidemiológica mundial (Tabla 3). Sin embargo, el 9 de marzo de 2022 la OMS emitió un comunicado en el cual desescaló todas las VOI debido a su baja circulación.

6. Variante Lambda

En diciembre del año 2020 en Lima, Perú se reportó la presencia de una nueva variante denominada Lambda

también conocida como C.37^{85,86}. Esta variante se expandió rápidamente por todo el país representando el 97% de las secuencias públicas disponibles para abril del 2021. Así mismo, ha sido reportada en 39 países diferentes con un gran predominio en América del sur⁸⁷. La variante Lambda presenta 8 mutaciones de interés, de las cuales 7 son mutaciones no sinónimas ubicadas en la proteína de la espiga (Δ 247-253, G75V, T76I, L452Q, F490S, T859N) y una corresponde a la delección de 3 aminoácidos en el gen ORF1 (Δ 3675-3677)^{85,86}.

7. Variante Mu

El 11 de enero de 2021 se reportó la circulación del linaje B.1.621 en Colombia⁸⁹, desde entonces se ha detectado en más de 53 países. El 31 de agosto de 2021 fue nombrada por la OMS como variante Mu y fue catalogada como VOI debido al potencial riesgo que representaba. Dentro de las principales mutaciones incluye algunas encontradas previamente en VOI/VOC como: E484K, N501Y y P681H en la proteína de la espiga y algunas mutaciones como Y144T, Y145S en el dominio N-terminal; R346K, en el sitio de escisión S1/S2 y la inserción 146N en la proteína de la espiga, no reportadas previamente⁸⁹.

Tabla 3. Clasificación de las variantes de interés.

Denominación OMS	Linaje PANGO	Clado/linaje GISAID	Clado NextStrain
Lambda	C.37	GR/452Q.V1	20D
Mu	B.1.621	GH	21H

Estudios preliminares con sueros convalecientes demuestran que el linaje B.1 sumado a las mutaciones L249S + E484K tiene una mayor capacidad de escapar de la inmunidad humoral⁹⁰. Igualmente, el grupo de trabajo de evolución de virus ha reportado que, de manera similar a lo observado para la variante Beta, los sueros vacunales demuestran una reducción en la capacidad de neutralización contra esta variante⁹¹. Esta información coincide con lo reportado por Uriu y colaboradores, en donde se evidencia que la variante Mu es 10,6 veces más resistente a la neutralización por sueros de pacientes convalecientes y 9,1 veces más resistente a los sueros de individuos vacunados con BNT162b2 en comparación con la variante Wuhan⁹². Para complementar esta información son necesarios más estudios que incluyan las diferentes vacunas disponibles.

Situación actual de variantes de SARS-CoV-2 circulantes en Colombia

Según el reporte de la última actualización del INS (No. 32 – marzo 28 de 2022), se han secuenciado 15.863 genomas completos de SARS-CoV-2 y se han identificado 185 linajes⁹³. Gracias a la estrategia actual de vigilancia genómica realizada por el INS se ha logrado determinar que la variante Ómicron es la que tiene una mayor representación en el país.

A pesar de que las variantes Mu y Delta predominaron en el tercer pico epidemiológico de la COVID-19 en Colombia⁸⁹, desde que se reportó la presencia de la variante Ómicron esta desplazó gradualmente a las demás variantes circulantes del país y se consolidó como la responsable del cuarto pico epidemiológico de la COVID-19 el cual tuvo lugar en diciembre de 2021 y en enero de 2022.

Importancia de la vigilancia genómica de SARS-CoV-2 para la Salud Pública del país

El análisis de rutina de los datos obtenidos de la secuenciación de genomas virales permite a los Institutos Nacionales de Salud Pública y a sus socios estratégicos identificar y caracterizar variantes virales nuevas circulantes en Colombia, o aquellas ya identificadas en el extranjero que presenten un alto impacto epidemiológico. Esto permite también investigar cómo las variantes virales pueden afectar el desenlace clínico de la enfermedad COVID-19 y la efectividad de las vacunas y tratamientos disponibles²².

La vigilancia de variantes emergentes de SARS-CoV-2 puede ayudar a detectar variantes capaces de:

1. Propagarse más rápidamente en las personas.
2. Causar enfermedades con diferentes grados de severidad.
3. Eludir la detección mediante pruebas de diagnóstico específicas tipo reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-qPCR). Especialmente aquellas PCR que se basan en un solo objetivo, ya que las mutaciones pueden afectar su capacidad para detectar el virus. Sin embargo, la mayoría de las pruebas comerciales tienen múltiples blancos para detectar el virus, de modo que, aunque una mutación afecte a uno de estos blancos, los otros seguirán funcionando.
4. Disminuir la susceptibilidad a las terapias anti-COVID-19 que emplean anticuerpos monoclonales: Esta terapia implica anticuerpos diseñados específicamente que se dirigen a regiones del virus para bloquear la infección. Debido a que estos tratamientos son más específicos que los anticuerpos generados por la respuesta inmune natural pueden ser menos efectivos contra las variantes que surjan y puedan evadir este bloqueo.
5. Evadir la inmunidad natural o inducida por la vacuna contra el SARS-CoV-2: en ambos casos se produce una respuesta de anticuerpos “policlonales” que se dirigen a varias partes del virus entre estos a la proteína de la espiga. Para evadir la inmunidad inducida por las vacunas o por una infección natural, el virus necesita acumular mutaciones significativas por ejemplo en la proteína de la espiga.

Conclusiones

El SARS-CoV-2 ha ido adaptándose para garantizar su supervivencia, y mientras la transmisión del virus sea elevada, éste seguirá mutando puntualmente para aumentar su afinidad, mejorar la unión a la célula hospedera, incrementar su transmisibilidad y severidad, escapar de la respuesta inmune tanto natural como vacunal y evadir la acción de las terapias disponibles. Por esta razón los programas de vigilancia genómica mundial son indispensables. Las redes de laboratorios de secuenciación viral permiten a los investigadores estar atentos ante la aparición de variantes de interés o preocupación, y así poder encender las alarmas e implementar programas de Salud Pública oportunos encaminados a frenar nuevas olas de contagios masivos. Así mismo, esta información permite conocer cómo se está transmitiendo el virus en la comunidad y qué tanto impacto tiene su circulación sobre poblaciones de interés. Es por esto que la vigilancia genómica se

plantea como una estrategia de gran importancia para el control de la pandemia a futuro.

Referencias

1. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-ncov outbreak originating in Wuhan, China: A modeling study. *Obstet Gynecol Surv.* 2020; 395(10225): 689–697. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30260-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30260-9)
2. WHO. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. March 29. 2020.
3. WHO/Europe. WHO/Europe | Coronavirus disease (COVID-19) outbreak - About the virus. 2021 [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov>
4. Tang Q, Song Y, Shi M, Cheng Y, Zhang W, Xia XQ. Inferring the hosts of coronavirus using dual statistical models based on nucleotide composition. *Sci Rep.* 2015; 5(17155). doi: <https://doi.org/10.1038/srep17155>
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497–506. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
6. Peña López BO, Rincón Orozco B, Castillo León JJ. SARS-CoV-2: generalidades bioquímicas y métodos de diagnóstico. *Nova.* 2020; 18(35): 11–33. doi: <https://doi.org/10.22490/24629448.4183>
7. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses.* 2019; 11(1): 59. doi: <https://doi.org/10.3390/v11010059>
8. Zhu Z, Zhang Z, Chen W, Cai Z, Ge X, Zhu H, et al. Predicting the receptor-binding domain usage of the coronavirus based on kmer frequency on spike protein. *Infect Genet Evol.* 2018; 61: 183–184. doi: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.03.028>
9. GISAID. GISAID - Initiative. [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://www.gisaid.org/>
10. Lauring AS, Hodcroft EB. Genetic Variants of SARS-CoV-2 - What Do They Mean? *JAMA - J Am Med Assoc.* 2021; 325(6): 529–531. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.27124>
11. Grubaugh ND, Petrone ME, Holmes EC. We shouldn't worry when a virus mutates during disease outbreaks. *Nat Microbiol.* 2020; 5(4): 529–530. doi: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0690-4>
12. Callaway E. The coronavirus is mutating - does it matter? *Nature.* 2020; 585 :174–177. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02544-6>
13. Robson F, Khan KS, Le TK, Paris C, Demirbag S, Barfuss P, et al. Coronavirus RNA Proofreading: Molecular Basis and Therapeutic Targeting. *Mol Cell.* 2020; 79: 710–727. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.07.027>
14. Ospina Sánchez JD. Variantes del SARS-CoV-2, cambio en el panorama pandémico [Internet]. 2021. Available from: https://www.udea.edu.co/wps/portal/udea/web/inicio/udea-noticias/udea-noticia!/ut/p/z0/fYwxD4IwFIT_igsj6RMRdCQOJsbBwRjoY17aRh_SvgKF-PMFHYyLy-Xu8t0JKUohHY50w0DssJlyJbPrZrtLlkUKR8jSDIrsIK7zZL86X0AchPwPTA9U60shFTsgnkGUXruAjaDNhgB9r_pztZ8_KwLx4EUYR_Be-1I80x9a286Yk2KsbFoMZgughE7wonuFY-kY482NjqHPK4HI0CyFP4hqxexKQm2/
15. Racaniello V. Understanding virus isolates, variants, and strains [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://www.virology.ws/2021/02/25/understanding-virus-isolates-variants-strains-and-more/>
16. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) - StatPearls - NCBI Bookshelf. StatPearls. StatPearls Publishing; 2021. PMID: 32150360.
17. Konings F, Perkins MD, Kuhn JH, Pallen MJ, Alm EJ, Archer BN, et al. SARS-CoV-2 Variants of Interest and Concern naming scheme conducive for global discourse. *Nat Microbiol.* 2021; 6: 821–823. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/doi:10.1038/s41564-021-00932-w>
18. GISAID. GISAID - Clade and lineage nomenclature aids in genomic epidemiology of active hCoV-19 viruses [Internet]. [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://www.gisaid.org/references/statements-clarifications/clade-and-lineage-nomenclature-aids-in-genomic-epidemiology-of-active-hcov-19-viruses/>
19. NextStrain. Updated Nextstrain SARS-CoV-2 clade naming strategy [Internet]. [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://nextstrain.org/blog/2021-01-06-updated-SARS-CoV-2-clade-naming>
20. Organización Mundial de la Salud. Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2 [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
21. Yinda CK, Port JR, Bushmaker T, Fischer RJ, Schulz JE, Holbrook MG, et al. Prior aerosol infection with lineage A SARS-CoV-2 variant protects hamsters from disease, but not reinfection with B.1.351

- SARS-CoV-2 variant. *Emerg Microbes Infect.* 2021; 10(1): 1284–1292. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/> <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1943539>
22. CDC-Centers for Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>
 23. COG-UK. COG-UK report on SARS-CoV-2 Spike mutations of interest in the UK | COVID-19 Genomics UK Consortium [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://www.cogconsortium.uk/?s=COG-UK+report+on+SARS-CoV-2+Spike+mutations+of+interest+in+the+UK>
 24. Galloway SE, Paul P, MacCannell DR, Johansson MA, Brooks JT, MacNeil A, et al. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage - United States, December 29, 2020-January 12, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70: 95–99. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7003e2>
 25. Davies NG, Jarvis CI, van Zandvoort K, Clifford S, Sun FY, Funk S, et al. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature*. 2021; 593: 270–274. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03426-1>
 26. Walker AS, Vihta K-D, Gethings O, Pritchard E, Jones J, House T, et al. Increased infections, but not viral burden, with a new SARS-CoV-2 variant. *medRxiv*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.13.21249721>
 27. Alpert T, Brito AF, Lasek-Nesselquist E, Rothman J, Valesano AL, MacKay MJ, et al. Early introductions and transmission of SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 in the United States. *Cell*. 2021; 184(10): 2595–2604. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.061>
 28. Tang JW, Tambyah PA, Hui DS. Emergence of a new SARS-CoV-2 variant in the UK. *J Infect.* 2021; 82(4): e27–28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.12.024>
 29. Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, Ellis D, Crawford KHD, Dingens AS, et al. Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding. *Cell*. 2020; 182(5): 1295–1310e20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.012>
 30. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*. 2021; 372(6538): 1–9. doi: <https://doi.org/10.1126/science.abg3055>
 31. Rambaut A, Loman N, Pybus O, Barclay W, Barrett J, Carabelli A, et al. Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations - SARS-CoV-2 coronavirus / nCoV-2019 Genomic Epidemiology - Virological. *Virological*. org. 2020.
 32. Kemp SA, Meng B, Ferriera IATM, Datir R, Harvey WT, Collier DA, et al. Recurrent Emergence and Transmission of a SARS-CoV-2 Spike Deletion H69/V70. 2021; 35(13): 109292. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109292>
 33. Supasa P, Zhou D, Dejnirattisai W, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant by convalescent and vaccine sera. *Cell*. 2021; 184(8): 2201–2211. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.033>
 34. O'Toole Á, Kraemer MUG, Hill V, Pybus OG, Watts A, Bogoch II, et al. Tracking the international spread of SARS-CoV-2 lineages B.1.1.7 and B.1.351/501Y-V2. *Wellcome Open Res.* 2021; 6(121). doi: <https://doi.org/10.12688/WELLCOMEOPENRES.16661.2>
 35. Tang JW, Toovey OTR, Harvey KN, Hui DDS. Introduction of the South African SARS-CoV-2 variant 501Y.V2 into the UK. *J Infect.* 2021; 82(4): e8–10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.007>
 36. Singh J, Samal J, Kumar V, Sharma J, Agrawal U, Ehtesham NZ, et al. Structure-function analyses of new sars-cov-2 variants b.1.1.7, b.1.351 and b.1.1.28.1: Clinical, diagnostic, therapeutic and public health implications. *Viruses*. 2021; 13(3): 439. doi: <https://doi.org/10.3390/v13030439>
 37. Cov-Lineages - Pango Lineages. *Cov-Lineages B.1.351* [Internet]. [cited 2021 Sep 26]. Available from: https://cov-lineages.org/global_report_B.1.351.html
 38. Mwenda M, Saasa N, Sinyange N, Busby G, Chipimo PJ, Hendry J, et al. Detection of B.1.351 SARS-CoV-2 Variant Strain — Zambia, December 2020. *MMWR Surveill Summ.* 2021; 70(8): 280–282. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7008e2>
 39. Kim YJ, Jang US, Soh SM, Lee JY, Lee HR. The impact on infectivity and neutralization efficiency of sars-cov-2 lineage b.1.351 pseudovirus. *Viruses*. 2021; 13(4): 633. doi: <https://doi.org/10.3390/v13040633>
 40. Fratev F. The N501Y and K417N mutations in the spike protein of SARS-CoV-2 alter the interactions with both hACE2 and human derived antibody: A Free energy of perturbation study. *bioRxiv* [Internet]. 2020 Dec 31 [cited 2021 Sep 26]; 2020.12.23.424283. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.23.424283>
 41. Planas D, Bruel T, Grzelak L, Guivel-Benhassine F,

- Staropoli I, Porrot F, et al. Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants to neutralizing antibodies. *Nat Med.* 2021; 27: 917–924. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01318-5>
42. Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell.* 2021; 184(9): 2348. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.037>
43. Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, Lorenzi JCC, et al. Escape from neutralizing antibodies 1 by SARS-CoV-2 spike protein variants. *Elife.* 2020; 9: e61312. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.61312>
44. 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.* 2021; 27(4): 1243-1245. doi: <https://doi.org/10.3201/eid2704.210138>
45. Faria NR, Claro IM, Candido D, Franco LAM, Andrade PS, Thais M, et al. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings. *Virological.Org.* 2021.
46. Voloch CM, da Silva Francisco R, de Almeida LGP, Cardoso CC, Brustolini OJ, Gerber AL, et al. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2 lineage from Rio de Janeiro, Brazil. *J Virol.* 2020; 95(10): e00119-21. doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.00119-21>
47. Centers for Disease Control and Prevention. Science Brief: Emerging SARS-CoV-2 Variants | CDC [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-emerging-variants.html>
48. Cov-Lineages - Pango-lineages. Cov-Lineages P.1 [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 26]. Available from: https://cov-lineages.org/global_report_P.1.html
49. Imai M, Halfmann PJ, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Chiba S, Watanabe T, et al. Characterization of a new SARS-CoV-2 variant that emerged in Brazil. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021; 118(27): e2106535118. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.2106535118>
50. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DDS, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science.* 2021; 372(6544). doi: <https://doi.org/10.1126/science.abh2644>
51. Janik E, Niemcewicz M, Podogrocki M, Majsterek I, Bijak M. The emerging concern and interest sars-cov-2 variants. *Pathogens.* 2021; 10(6): 633. doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens10060633>
52. Toovey OTR, Harvey KN, Bird PW, Tang JWTWT. Introduction of Brazilian SARS-CoV-2 484K.V2 related variants into the UK. *J Infect.* 2021; 82(5): e23–24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.025>
53. Faria N, Et-al. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings. *virological.org.* 2021.
54. Dejnirattisai W, Zhou D, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Antibody evasion by the P.1 strain of SARS-CoV-2. *Cell.* 2021; 184(11): P2939-2954.E9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.055>
55. Souza WM, Amorim MR, Sesti-Costa R, Coimbra LD, Brunetti NS, Toledo-Teixeira DA, et al. Neutralisation of SARS-CoV-2 lineage P.1 by antibodies elicited through natural SARS-CoV-2 infection or vaccination with an inactivated SARS-CoV-2 vaccine: an immunological study. *The Lancet Microbe.* 2021; 2: e527–535 doi: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00129-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00129-4)
56. Garcia-Beltran WF, Lam EC, St. Denis K, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell.* 2021; 184(9): 2372-2383.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.013>
57. Cov-Lineages - Pango. Cov-Lineages B.1.617.2 [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 26]. Available from: https://cov-lineages.org/global_report_B.1.617.2.html
58. Cherian S, Potdar V, Jadhav S, Yadav P, Gupta N, Das M, et al. Convergent evolution of SARS-CoV-2 spike mutations, L452R, E484Q and P681R, in the second wave of COVID-19 in Maharashtra, India. *bioRxiv.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.22.440932>
59. Li B, Deng A, Li K, Hu Y, Li Z, Xiong Q, et al. Viral infection and transmission in a large well-traced outbreak caused by the Delta SARS-CoV-2 variant. *virological.org.* 2021.
60. Ferreira I, Datir R, Papa G, Kemp S, Meng B, Rakshit P, et al. SARS-CoV-2 B.1.617 emergence and sensitivity to vaccine-elicited antibodies. *bioRxiv.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.08.443253>
61. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B.1.617.2 (Delta) variant. *N Engl J Med* 2021; 385: 585–594. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108891>
62. Ashley Hagen MS. How Dangerous is the Delta Variant (B.1.617.2)? *American Society for Microbiology.* 2021.

63. Araf Y, Akter F, Tang Y, Fatemi R, Parvez MdSA, Zheng C, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *Journal of Medical Virology* 2022; 94:1825–32. <https://doi.org/10.1002/jmv.27588>
64. Karim SSA, Karim QA. Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2021; 398:2126–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02758-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02758-6)
65. Latif A, Mullen J, Alkuzweny M, Tsung G, Cano M, Haag E, et al. and the Center for Viral Systems Biology. B.1.1.529 Lineage Report. Alaa outbreak info, (available at <https://outbreak.info/situation-reports?pango=B.1.1.529>). Accessed 28 April 2022.
66. Ferré VM, Peiffer-Smadja N, Visseaux B, Descamps D, Ghosn J, Charpentier C. Omicron SARS-CoV-2 variant: What we know and what we don't. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2022; 41: 100998. doi: <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2021.100998>
67. Greaney AJ, Starr TN, Gilchuk P, Zost SJ, Binshtein E, Loes AN, et al. Complete Mapping of Mutations to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain that Escape Antibody Recognition. *Cell Host Microbe* 2021; 29: 44-57.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.11.007>
68. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol* 2021; 19: 409–424. doi: <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-0>
69. Desingu PA, Nagarajan K, Dhama K. Emergence of Omicron third lineage BA.3 and its importance. *J Med Virol*. 2022; 94: 1808–1810. <https://doi.org/10.1002/jmv.27601>
70. Chen J, Wei G-W. Omicron BA.2 (B.1.1.529.2): high potential to becoming the next dominating variant. *Vaccines* 2022; 10(5): 674. doi: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2202.05031>
71. Li X. Omicron: Call for updated vaccines. *Journal of Medical Virology* 2022; 94:1261–3. <https://doi.org/10.1002/jmv.27530>
72. Ren S-Y, Wang W-B, Gao R-D, Zhou A-M. Omicron variant (B.1.1.529) of SARS-CoV-2: Mutation, infectivity, transmission, and vaccine resistance. *World J Clin Cases* 2022; 10: 1–11. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i1.1>
73. Nemet I, Kliker L, Lustig Y, Zuckerman N, Erster O, Cohen C, et al. Third BNT162b2 Vaccination Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Infection. *N Engl J Med* 2021; doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2119358>
74. Update on Omicron n.d. <https://www.who.int/news/item/28-11-2021-update-on-omicron> (accessed April 28, 2022).
75. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021; 384(5): 403-416. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2035389>
76. AstraZeneca. COVID-19 Vaccine AstraZeneca confirms 100% protection against severe disease, hospitalisation and death in the primary analysis of Phase III trials [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 30]. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/covid-19-vaccine-astrazeneca-confirms-protection-against-severe-disease-hospitalisation-and-death-in-the-primary-analysis-of-phase-iii-trials.html>
77. Reuters. Sinovac's COVID shot highly effective against serious illness- Malaysia study | Reuters [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://www.reuters.com/world/asia-pacific/sinovacs-covid-shot-highly-effective-against-serious-illness-malaysia-study-2021-09-24/>
78. World Health Organization. COVID-19 vaccines [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://www.who.int/westernpacific/emergencies/covid-19/covid-19-vaccines>
79. Business Insider. COVID Vaccines Compared in 1 Table: Effectiveness, Side Effects, More [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://www.businessinsider.com/covid-vaccines-compared-vaccine-pfizer-oxford-moderna-astrazeneca-side-effects-2021-2>
80. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *N Engl J Med*. 2021; 385: 187-189 doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2104974>
81. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021; 596: 276–280. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03777-9>
82. Andrews N et al. Covid-19 vaccine effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) variant. *N Engl J Med* 2022; [e-pub]. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2119451>
83. Sidik SM. Vaccines protect against infection from Omicron subvariant — but not for long. *Nature*. 2022; doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00775-3>
84. European Centre for Disease Prevention and Control. SARS-CoV-2 variants of concern as of 23 September 2021 [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep

- 26]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
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. medRxiv. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.06.26.21259487>
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; 1–5. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.27261>
87. Baj A, Novazzi F, Ferrante FD, Genoni A, Cassani G, Prestia M, et al. Introduction of SARS-COV-2 C.37 (WHO VOI lambda) from Peru to Italy. *J Med Virol*. 2021; 10.1002/jmv.27235. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.27235>
88. Latif A, Mullen J, Alkuzweny M, Tsueng G, Cano M, Haag E, Jerry Zhou, Mark Zeller, Emory Hufbauer, Nate Matteson, Chunlei Wu, Kristian G. Andersen, Andrew I. Su, Karthik Gangavarapu, Laura D. Hughes and the C for VSB outbreak. inf. C.37 Lineage Report [Internet]. [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://outbreak.info/situation-reports?pango=C.37>
89. Laiton-Donato K, Franco-Muñoz C, Álvarez-Díaz DA, Ruiz-Moreno HA, Usme-Ciro JA, Prada DA, et al. Characterization of the emerging B.1.621 variant of interest of SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol*. 2021; 95: 105038. doi: [10.1016/j.meegid.2021.105038](https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.105038)
90. Álvarez-Díaz DA, Laiton-Donato K, Torres-García OA, Ruiz-Moreno HA, Franco-Muñoz C, Beltran MA, et al. Reduced levels of convalescent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 B.1+L249S+E484K lineage. medRxiv [Internet]. 2021; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.13.21263430>
91. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update [Internet]. 2021 Aug [cited 2021 Sep 26]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20210831-weekly_epi_update_55.pdf
92. Uriu K, Kimura I, Shirakawa K, Takaori-Kondo A, Nakada T, Kaneda A, et al. Ineffective neutralization of the SARS-CoV-2 Mu variant by convalescent and vaccine sera. bioRxiv [Internet]. 2021; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.06.459005>
93. Instituto Nacional de Salud. COVID-19 en Colombia [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/coronavirus-genoma.aspx>