



GRUPO DESARROLLADOR

EXPERTOS TEMÁTICOS

Coordinador del Consenso

Carlos Humberto Saavedra Trujillo.
Profesor Titular, Universidad Nacional de
Colombia, Bogotá, Colombia.

Relatores

Alexander Salinas Cesar
Alvaro Martinez Valencia
Carlos Alberto Acevedo Medina
Carlos Augusto Solórzano
Cynthia Ortiz Roa
Daniel Montoya Roldan
Daniela Piedrahita Garcia
David Ernesto Salcedo Torres
Diana Carolina Medina Ramos
Efraín Guillermo Sanchez Rincon
Erika Paola Vergara
Gabriel Alonso Rodríguez Caicedo
Henry Millán Prada
Ivonne Tatiana Ordoñez Blanco
Juan Sebastián Bravo Ojeda
María Alejandra Caro Flautero
Paula Bibiana Arraut Collazos
Raúl Eduardo Rivera Quiroga
Ricardo Gil
Vanessa Correa Forero
Smith Yesid Chaparro Zuñiga

EXPERTOS METODOLÓGICOS

Unidad de Síntesis y Curaduría de la Evidencia, Instituto de Evaluación de Tecnologías (IETS).

Kelly Estrada Orozco - Coordinadora
Ani Julieth Cortés Muñoz
Aura Victoria Gutiérrez-Rabá
Camila Rodríguez-Guevara
Camilo De La Pava
César Huérfano-Herrera
David Díaz-Báez
Diana Milena Díaz-Corredor
Erika León Guzmán
Esteban Vanegas Duarte
Fabio Alexander Sierra Matamoros
Francisco Palencia-Sánchez
Juan Guillermo Pérez-Carreño
Lina María Gómez-Espitia
Luis Alberto López-Romero
Katherine Cortes-Palacio
Lorena Mesa Melgarejo
Lucas Lopez-Quinceno
Margoth Cristina Pinilla-Forero
Nathalie Ospina Lizarazo

Coordinación Administrativa

Adriana Robayo IETS
Sonia Jeannette Guerrero Lozano ACIN

Junta Directiva Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), 2019-2021

José Millán Oñate Gutiérrez - *Presidente*
Alfonso J. Rodríguez Morales - *Vicepresidente*
Germán Camacho Moreno - *Secretario*
Henry Mendoza Ramírez - *Tesorero*
Iván Arturo Rodríguez Sabogal - *Fiscal Médico*

EXPERTOS PARTICIPANTES EN EL DESARROLLO DEL CONSENSO

SECCIÓN I. ANTECEDENTES DE INFECCIÓN POR SARS- COV-2/COVID-19

Alfonso J. Rodríguez-Morales,
Carlos Arturo Álvarez Moreno
Carlos Humberto Saavedra Trujillo
Jaime E. Castellanos
Juan Sebastián Bravo Ojeda
Julio César Gómez Rincón

SECCIÓN II. DEFINICIONES OPERATIVAS DE CASOS DE INFECCIÓN POR SARS-COV-2/COVID-19

Alexander Salinas Cesar
Alfonso J. Rodríguez-Morales,
Carlos Alberto Acevedo Medina
Carlos Humberto Saavedra Trujillo
Diego F. Salinas Cortés
Gerson Arias León
Isabel Cristina Hurtado
Iván Arturo Rodríguez Sabogal
Jairo Pérez Franco

Javier Ricardo Garzón Herazo
Karen Melissa Ordóñez Díaz
Laura Mendoza Rosado
María Angélica Maya Restrepo
Martha I. Alvarez L.
Patricia Reyes Pabón
Sergio Andrés Remolina Granados
Wilmer Villamil Gómez

SECCIÓN III. CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE CASOS Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE INFECCIÓN POR SARS-COV-2/COVID-19

Antonio Lara García
Bladimir Alejandro Gil Valencia
Carlos Enrique Conde Martin
Carlos Humberto Saavedra Trujillo
Diego Alberto Molina Ramírez
Efraín Guillermo Sánchez Rincón
Juan Sebastián Bravo Ojeda
Leonar Giovanni Aguiar Martínez
Manuel Conrado Pacheco Gallego

I. Antecedentes de infección por SARS-CoV-2/COVID-19

¿Qué es el Coronavirus, COVID-19?

La enfermedad por Coronavirus 2019, (*Coronavirus Disease 2019*, COVID-19), es el nombre dado a la patología causada por la infección por el Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo o Grave 2 (*severe respiratory acute syndrome 2*, SARS-CoV-2)¹⁻⁵. La enfermedad fue detectada a finales de 2019, diciembre, en pacientes que habían estado expuestos posiblemente a transmisión alimentaria desde animales salvajes en un mercado de la ciudad Wuhan⁶⁻⁸, provincia de Hubei, China, siendo reconocida semanas después, en enero 2020^{9,10}. La enfermedad es causada por un virus (SARS-CoV-2), que hace parte de la subfamilia *Orthocoronavirinae*, en el cual se incluyen cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* y *Gammacoronavirus*.

El género *Betacoronavirus*, incluye al SARS-CoV-2, y a otros dos *Betacoronavirus*, el SARS-CoV, causante de epidemias en 2002-2003 en China y otros países dentro y fuera de Asia (del subgénero *Sarbecovirus*) y el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (*Middle East Respiratory Syndrome*, MERS-CoV) (del subgénero *Merbecovirus*)¹¹⁻¹³. En adición a estos tres coronavirus (CoV), considerados altamente patógenos en el ser humano¹⁴, se reconocen cuatro CoV de origen zoonótico, capaces de producir comúnmente infecciones respiratorias y gastrointestinales leves a moderadas, excepto en pacientes inmunosuprimidos¹⁵⁻¹⁷. Dos de estos son coronavirus humanos (HCoV) pertenecientes al género *Alphacoronavirus* 229E (HCoV-229E) (subgénero *Duvinacovirus*), y NL63 (HCoV-NL63) (género *Setracovirus*); y dos al género *Betacoronavirus*, HCoV-OC43 (subgénero *Embecovirus*) y HCoV-HKU1^{1,13}.

¿Cómo se desarrolló la pandemia COVID-19?

El día 8 de diciembre de 2019 se presentaron inicialmente síntomas respiratorios en 41 pacientes que luego fueron confirmados con COVID-19. El 31 de diciembre de 2019 en Wuhan se diagnostican 27 casos de neumonía sin etiología aparente, que luego serían COVID-19. El 7 de enero de 2020 se hace el primer aislamiento del virus SARS-CoV-2 a partir

de un cultivo celular. El 8 de enero de 2020 el Centro de Control de Enfermedades de China anuncia el descubrimiento de un nuevo coronavirus aislado de uno de los pacientes con neumonía en Wuhan. El 10 de enero de 2020 se libera en el GenBank la secuencia del primer genoma del virus. El día 30 de enero de 2020 la OMS, ante el rápido incremento en el número de casos en China, y en otros países principalmente de Asia, lo declara una Emergencia Sanitaria de Preocupación Internacional. El 11 de febrero de 2020, la OMS denomina a la enfermedad COVID-19 y el Comité Internacional de Taxonomía Viral (*International Committee on Viral Taxonomy*, ICTV) denomina al virus SARS-CoV-2. El día 11 de marzo de 2020, la OMS declara al COVID-19 como una pandemia^{1,9,18-20}.

El 31 de enero de 2020, se habían reportado 11.374 casos, 11.221 en China, pero además 19 en Tailandia, 17 en Japón, 16 en Singapur, 13 en Hong Kong y 11 en Corea del Sur, entre otros países de Asia. En ese momento ya se reportaban casos en Europa y en Norte América, Alemania y Estados Unidos con 7 casos, cada uno. El día 25 de febrero de 2020, el Ministerio de Salud de Brasil, confirma el diagnóstico del primer caso en la ciudad de Sao Paulo, en un paciente procedente de Milán, Italia²³⁻²⁵, para esa fecha, Italia reportaba 322 casos. En los siguientes días, otros países de América Latina empezaron también a reportar casos, México, Ecuador, Argentina, Chile, Perú, entre otros.

El viernes 6 de marzo de 2020, Colombia había descartado más de 40 casos, a través del Instituto Nacional de Salud, y se confirma el primer caso en el país, en la ciudad de Bogotá, en una mujer procedente de Italia, que para ese día reportaba ya 3.858 casos. El segundo y tercer caso se confirmaron 3 días después en Buga, Valle del Cauca, y Medellín, Antioquia. Se fueron reportando casos adicionales en Bogotá, Medellín, Cartagena, Neiva, Meta, Palmira, Rionegro, Cali, Cúcuta, Dosquebradas, Manizales, Facatativá, totalizando al día 26 de marzo de 2020, 491 casos (279 importados - 171 relacionados - 41 en estudio), todos casos importados del exterior o asociados directamente a estos, 530.000 casos, con 24.000 muertes^{9,21,22}.

¿Qué debemos aprender de las pandemias previas y de los brotes asiático y europeo?

La aparición de brotes epidémicos en diferentes momentos de la historia está registrada en otros tipos de literatura. Es con la epidemia de peste bubónica, causada por *Yersinia pestis*, del año 1347 que se observa la significativa diseminación de una enfermedad infecciosa por un territorio amplio y con una gran letalidad asociada. La cuarentena se implementó como una estrategia con el fin de contener la enfermedad, dentro del marco del conocimiento de ese entonces²⁷. Es solo hasta el brote de cólera identificado y esclarecido por John Snow [28], que se empezó a contar con un método racional que permitiera aproximarse al control de las epidemias [29]. En 1918 se registraría quizá la pandemia paradigmática, hasta ahora, y correspondió al periodo de final de la primera Guerra Mundial, en ausencia de un organismo similar a la OMS actual, causada por el virus Influenza AH1N1. Esta pandemia causó alrededor de 50 millones de muertes, casi 3% de la población mundial de la época. De esta pandemia quedaron varias lecciones importantes y tuvieron que ver con la utilidad de las medidas no farmacológicas, incluyendo el “*distanciamiento social*”, con diferentes tasas de letalidad y de intensidad de la epidemia en las ciudades donde se aplicaron [30]. Otra lección clave es la importancia de la comunicación en la toma de decisiones, dado que se requiere de la colaboración de gran parte de la población con medidas que van desde la intervención en el comportamiento individual hasta el cierre de ciudades y del tránsito de personas o mercancías³¹.

La OMS ha declarado previamente a seis situaciones epidemiológicas, bajo la evaluación del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (de 2005), como Emergencia Sanitaria de Preocupación Internacional: 1, epidemia de SARS de 2002-2003; 2, la pandemia de Influenza porcina H1N1 de 2009; 3, la declaración de la polio de 2014; 4, la epidemia de Ébola en África Occidental en 2014; 5, la epidemia de Zika en 2015-2016; y 6, la epidemia de Ébola en Kivu, 2018-2020^{14,19,32}. Todas estas epidemias y pandemias previas han provisto información acerca del comportamiento epidemiológico y clínico de dichas enfermedades infecciosas, así como la forma en la cual han respondido los países y las autoridades de salud regionales y nacionales frente a las mismas.

Considerando el tiempo de avance en China y otros países de Asia, así como en diferentes países de Europa, especialmente en Italia³³⁻³⁵, en relación al COVID-19, se ha podido generar información valiosa que ha permitido caracterizar múltiples aspectos epidemiológicos de la enfermedad que actualmente es pandémica, así como sus principales manifestaciones clínicas (fiebre y tos), manifestaciones de laboratorio (hipoalbuminemia, linfopenia, elevación de la proteína C reactiva, LDH y de la velocidad de sedimentación globular), imagenológicas (compromiso pulmonar con opacidades de ocupación alveolares bilaterales, patrón de vidrio esmerilado), complicaciones (síndrome de distrés respiratorio agudo,

falla cardíaca aguda, falla renal aguda, choque, infecciones secundarias) y desenlace, así como factores de riesgo (edad, comorbilidades)^{2-4,36-41}. La experiencia en otros países sobre otros aspectos, como la determinación del período infeccioso, transmisibilidad, y extensión de la propagación comunitaria, también ha sido de gran relevancia⁴²⁻⁴⁵. En ese sentido, han servido para plantear que incluso si las medidas tradicionales de salud pública no pueden contener completamente el brote de COVID-19, seguirán siendo específicos para reducir la incidencia máxima y muchas muertes evitables en diferentes países⁴²⁻⁴⁵.

En ausencia de vacunas y tratamientos eficaces, las únicas herramientas de salud pública disponibles para controlar las enfermedades transmisibles de persona a persona son el aislamiento y la cuarentena, el distanciamiento social y las medidas de contención comunitaria^{44,47}. El aislamiento es la separación de personas enfermas de personas no infectadas, y generalmente ocurre en entornos hospitalarios, pero también se puede hacer en el hogar por infecciones leves. Para que el aislamiento tenga éxito en la prevención de la transmisión, la detección de casos debe ser temprana, es decir, antes del inicio de la eliminación viral o al menos antes del inicio de la eliminación viral máxima^{44,47,48}. La cuarentena implica restricción de movimiento, idealmente combinada con observación médica durante el período de cuarentena, de contactos cercanos de pacientes infectados durante el período de incubación. La premisa para una cuarentena exitosa es el rastreo de contacto rápido y completo de cada paciente confirmado. La cuarentena puede llevarse a cabo en el hogar o en lugares designados, como hoteles, y ambas opciones se usaron durante la epidemia de SARS^{44,47,49,50}.

¿Cuáles son las fases de la pandemia?

Las fases de una pandemia han sido definidas específicamente por la OMS para cada condición en particular. En el caso de la Influenza porcina H1N1 de 2009, se definieron 6 fases, en las cuales las fases 1-3 involucraban un período en el cual las infecciones de dicha zoonosis viral implicaban fundamentalmente compromiso en animales y pocos casos en humanos, una fase 4 de transmisión sostenida en humanos, y las fases 5 y 6, propiamente de pandemia, donde ocurrió infección en humanos ampliamente diseminada, con transmisión a nivel comunitario en al menos otro país en una región diferente de la OMS, además de los criterios definidos en la Fase 5. La designación de esta fase indicaba que una pandemia mundial estaba en marcha⁵¹. Para la pandemia de Influenza de 2009, las fases se planteaban como una herramienta de planificación, basada en fenómenos verificables, declarada de conformidad con el Reglamento Sanitario Internacional (2005), correspondiendo a la evaluación del riesgo de pandemia. Las fases buscaban identificar la transmisión sostenida de persona a persona como un evento clave; distinguir mejor entre tiempo de preparación y respuesta; y finalmente, incluir los períodos posteriores al pico y post pandemia para las actividades de recuperación⁵².

La OMS ha definido cuatro escenarios de transmisión para SARs-CoV-2/COVID-19: 1. Países sin casos (sin casos); 2. Países con 1 o más casos, importados o detectados localmente (casos esporádicos); 3. Países que experimentan agrupaciones de casos en el tiempo, ubicación geográfica y / o exposición común (agrupaciones de casos); 4. Países que experimentan brotes más grandes de transmisión local (transmisión comunitaria)^{53,54}. A fecha actual, Colombia se encuentra en el escenario 3 o 4. En muchos países, se ha definido también fases, en las cuales se mencionan 4 fases: 1-preparación, 2-contención, 3-contagio comunitario (con mitigación), y 4-transmisión sostenida. Para Colombia, a la fecha, se encontraría en fase 3.

Fase 1: Preparación: Es la etapa en que ante el conocimiento de la enfermedad y tras la declaratoria en otros países, comienza la preparación para el probable arribo de casos importados del coronavirus (esta etapa habría terminado el viernes 6 de marzo de 2020 para Colombia).

Fase 2: Contención: La fase dos consiste en identificar a aquellas personas que presenten la infección por SARs-CoV-2/COVID-19 importada desde el extranjero y lograr una contención adecuada. Se aplican medidas de aislamiento y control para evitar transmisión. Las medidas buscan evitar que el virus se propague a nivel domiciliario, comunitario, a nivel de espacios colectivos. Se promueven medidas básicas de higiene y evitar concentraciones. También se incluyen órdenes de restricción de ingreso de viajeros, y se restringen salidas a lugares públicos, promoviendo teletrabajo y teleeducación.

Fase 3: Contagio comunitario: Colombia ingresa a esta fase el 31 de marzo, tras evidenciar casos de infección SARs-CoV-2/COVID-19 autóctonos, sin nexo epidemiológico.

Fase 4: Transmisión sostenida: Cuando se producen casos de transmisión comunitaria sostenida, que es lo que ya ha ocurrido en países como Italia y España. En este caso, las autoridades sanitarias deben garantizar el manejo oportuno de la emergencia y garantizar los recursos⁵³.

En algunos países se ha visto que la transmisión del SARs-CoV-2/COVID-19 de una persona a otra se puede disminuir o detener. Estas acciones han salvado vidas y han proporcionado el resto del mundo con más tiempo para prepararse para la llegada del COVID-19: ayudando a los sistemas de respuesta de emergencia a estar mejor organizados; aumentando la capacidad de detectar y atender a los pacientes; asegurando que los hospitales tengan el espacio, los suministros y el personal necesario; y a desarrollar intervenciones médicas que salvan vidas. Cada país debe tomar urgentemente todas las medidas necesarias para frenar, difundir más y evitar que sus sistemas de salud se saturen debido a pacientes gravemente enfermos con COVID-19⁵³. Es importante tener en cuenta que, dependiendo de las medidas no farmacológicas tomadas por cada uno de los países, los resultados en mortalidad y en complicaciones varían. Actualmente se encuentran

diferencias en mortalidad entre las personas con casos confirmados desde 0,2 hasta 7%⁵⁵. Al final, la estrategia se basa principalmente en que las personas enfermas que requieran atención médica no lleguen simultáneamente colapsando la infraestructura hospitalaria⁴⁴. Basado en la experiencia real de China es posible encontrar que el R_0 puede variar desde 3,8 a 0,32 acorde a las medidas establecidas desde auto aislamiento hasta el cordón sanitario⁵⁶. Existen modelos que muestran que se requiere una estrategia de supresión inicial para disminuir el número de muertes a partir de medidas de prevención para mitigar los efectos de la pandemia

Referencias

1. Millan-Oñate J, Rodríguez-Morales AJ, Camacho-Moreno G, Mendoza-Ramírez H, Rodríguez-Sabogal IA, Álvarez-Moreno C. A new emerging zoonotic virus of concern: the 2019 novel Coronavirus (COVID-19). *Infectio* 2020;24(3): 187-192.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020 doi 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
3. 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. *The Lancet*. 2020;395:497-506.
4. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020.
5. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China - Key Questions for Impact Assessment. *N Engl J Med*. 2020;382:692-94.
6. Rodríguez-Morales AJ, Bonilla-Aldana DK, Balbin-Ramón GJ, Paniz-Mondolfi A, Rabaan A, Sah R, et al. History is repeating itself, a probable zoonotic spillover as a cause of an epidemic: the case of 2019 novel Coronavirus. *Infect Med*. 2020;28:3-5.
7. Plowright RK, Parrish CR, McCallum H, Hudson PJ, Ko AI, Graham AL, et al. Pathways to zoonotic spillover. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15:502-10.
8. Salata C, Calistri A, Parolin C, Palu G. Coronaviruses: a paradigm of new emerging zoonotic diseases. *Pathog Dis*. 2019;77.
9. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) - Situation report - 7 - 27 January 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200127-sitrep-7-2019--ncov.pdf?sfvrsn=98ef79f5_2020. 2020.
10. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause - China. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>. 2020.
11. Chen Y, Liu Q, Guo D. Coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020.
12. Guarner J. Three Emerging Coronaviruses in Two Decades. *Am J Clin Pathol*. 2020.
13. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17:181-92.
14. World Health Organization. List of Blueprint priority diseases. 2018.
15. Villamil-Gomez WE, Sanchez A, Gelis L, Silvera LA, Barbosa J, Otero-Nader O, et al. Fatal human coronavirus 229E (HCoV 229E) and RSV-Related pneumonia in an AIDS patient from Colombia. *Travel Med Infect Dis*. 2020;101573.
16. Zhang SF, Tuo JL, Huang XB, Zhu X, Zhang DM, Zhou K, et al. Epidemiology characteristics of human coronaviruses in patients with respiratory infection symptoms and phylogenetic analysis of HCoV-OC43 during 2010-2015 in Guangzhou. *PLoS One*. 2018;13:e0191789.
17. Zhang XM, Kousoulas KG, Storz J. The hemagglutinin/esterase gene of human coronavirus strain OC43: phylogenetic relationships to bovine and murine coronaviruses and influenza C virus. *Virology*. 1992;186:318-23.
18. McCloskey B, Heymann DL. SARS to novel coronavirus - old lessons and new lessons. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e22.
19. World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)). 2020.

20. Dhama K, Sharun K, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus Disease 2019 – COVID-19. Preprints. 2020;2020030001:(doi: 10.20944/preprints202003.0001.v1).
21. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020.
22. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) - Situation report - 10 - 30 January 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf?sfvrsn=d0b2e480_2. 2020.
23. Rodriguez-Morales AJ, Gallego V, Escalera-Antezana JP, Mendez CA, Zambrano LI, Franco-Paredes C, et al. COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. *Travel Medicine and Infectious Disease.* 2020;101613.
24. Sao Paulo State Health Secretary. Plan of Response of the Sao Paulo State for the Human Infection due to novel Coronavirus - 2019nCoV. 2020.
25. da Cunha CA, Cimerman S, Weissmann L, Chebabo A, Bellei NCJ. Informativo da Sociedade Brasileira de Infectologia: Primeiro caso confirmado de doença pelo novo Coronavirus (COVID-19) no Brasil – 26/02/2020. Sociedade Brasileira de Infectologia, Sao Paulo, Brasil. 2020.
26. Instituto Nacional de Salud. Coronavirus (COVID-19) en Colombia. <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>. 2020.
27. Cunha CB, Cunha BA. Impact of plague on human history. *Infect Dis Clin North Am.* 2006;20:253-72, viii.
28. Snow J. On the Mode of Communication of Cholera. *Edinb Med J.* 1856;1:668-70.
29. Cerda L J, Valdivia C G. John Snow, la epidemia de cólera y el nacimiento de la epidemiología moderna. *Revista chilena de infectología.* 2007;24:331-34.
30. Monto AS, Fukuda K. Lessons From Influenza Pandemics of the Last 100 Years. *Clin Infect Dis.* 2020;70:951-57.
31. Barry JM. How the Horrific 1918 Flu Spread Across America. *Smithsonian Magazine.* 2017. <https://www.smithsonianmag.com/history/journal-plague-year-180965222/>.
32. World Health Organization. Communicating risk in public health emergencies: a WHO guideline for emergency risk communication (ERC) policy and practice. <https://www.who.int/risk-communication/guidance/download/en/>. 2017.
33. Day M. Covid-19: surge in cases in Italy and South Korea makes pandemic look more likely. *BMJ.* 2020;368:m751.
34. Porcheddu R, Serra C, Kelvin D, Kelvin N, Rubino S. Similarity in Case Fatality Rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *J Infect Dev Ctries.* 2020;14:125-28.
35. Giovanetti M, Benvenuto D, Angeletti S, Ciccozzi M. The first two cases of 2019-nCoV in Italy: Where they come from? *J Med Virol.* 2020.
36. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet.* 2020 doi 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
37. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020.
38. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020.
39. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020 doi 10.1056/NEJMc2001468.
40. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 doi 10.1056/NEJMoa2001017.
41. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease.* 2020;101623.
42. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020.
43. Lombardi A, Bozzi G, Mangioni D, Muscatello A, Peri AM, Taramasso L, et al. Duration of quarantine in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a question needing an answer. *J Hosp Infect.* 2020.
44. Wilder-Smith A, Chiew CJ, Lee VJ. Can we contain the COVID-19 outbreak with the same measures as for SARS? *Lancet Infect Dis.* 2020.
45. Bwire GM, Paulo LS. Coronavirus disease-2019: is fever an adequate screening for the returning travelers? *Trop Med Health.* 2020;48:14.
46. Sawano T, Ozaki A, Rodriguez-Morales AJ, Tanimoto T, Sah R. Limiting spread of COVID-19 from cruise ships - lessons to be learnt from Japan. *QJM.* 2020.
47. Wilder-Smith A, Freedman DO. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *J Travel Med.* 2020;27.
48. Cetron M, Simone P. Battling 21st-century scourges with a 14th-century toolbox. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:2053-4.
49. Cetron M, Landwirth J. Public health and ethical considerations in planning for quarantine. *Yale J Biol Med.* 2005;78:329-34.
50. Watts CH, Vallance P, Whitty CJM. Coronavirus: global solutions to prevent a pandemic. *Nature.* 2020;578:363.
51. WHO. Current WHO phase of pandemic alert for Pandemic (H1N1) 2009. <https://www.who.int/csr/disease/swineflu/phase/en/>. 2009.
52. WHO. Pandemic Influenza Preparedness and Response: A WHO Guidance Document. Geneva: World Health Organization. 2009.
53. WHO. Critical preparedness, readiness and response actions for COVID-19. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/critical-preparedness-readiness-and-response-actions-for-COVID-19>. 2020.
54. Parodi SM, Liu VX. From Containment to Mitigation of COVID-19 in the US. *JAMA.* 2020.
55. Johns Hopkins University [Internet]. Baltimore; 2020 [actualizado 17 mar 2020; citado 17 mar 2020]. Disponible en: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
56. Wang C, Liu L, Hao X, et al. Evolving Epidemiology and Impact of Non-pharmaceutical Interventions on the Outbreak of Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *MdRxv [Internet].* 2020 [citado 17 Mar 2020]. doi: 10.1101/2020.03.03.20030593. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.03.20030593v1#disqus_thread
57. Ferguson N, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M, et al. Imperial College COVID-19 Response Team. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. Imperial College London [Internet]. 2020 [citado 17 Mar 2020]. Doi: 10.25561/77482. Disponible en: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID-19-NPI-modelling-16-03-2020.pdf>

Variantes SARS-CoV-2/COVID-19

Los virus, en especial los virus de ARN, introducen cambios al azar en su genoma los cuales en algunos casos mejoran su capacidad de transmisión y garantizan su continuidad¹. Sin embargo, la mayoría de estas mutaciones se pierden como resultado del proceso de selección natural². Conforme un virus se transmite entre los individuos, algunas de éstas mutaciones se van volviendo permanentes y se transmiten a las nuevas generaciones del virus^{1,3,4}. La considerable capacidad de los virus para adaptarse a nuevos huéspedes está determinada por la introducción de varias mutaciones en un corto período de tiempo que pueden establecerse y definir la aparición de una variante^{1,5}. La diversidad genética viral está dada por múltiples procesos dependientes del virus y del huésped y las tasas de mutación viral pueden evolucionar en respuesta a presiones selectivas específicas⁶. Hoy en día es posible detectar esos cambios en el genoma del virus haciendo secuenciación genética que permita identificar las mutaciones y correlacionarlas con características de transmisión o cambios en la severidad de la enfermedad durante la infección, definiendo así la aparición de lo que se conocen como variantes o linajes, que deben ser identificados y seguidos por una estrategia de vigilancia genómica⁷. Un compendio de mutaciones que se fijan en la estructuración de un linaje da como resultado la formación de una nueva variante^{2,3,8-10}.

Los virus de ARN existen como cuasiespecies que contienen muchas variantes dentro de sus poblaciones debido a la naturaleza propensa a errores de las ARN polimerasas virales dependientes de ARN³. Las cuasiespecies no son una simple colección de variantes individuales^{1,8,11-13}. Las interacciones internas entre variantes proporcionan a las cuasiespecies una capacidad de evolución única: interacciones internas presuponen la transmisión eficaz de múltiples genomas a la misma célula¹⁴.

El virus SARS-CoV-2 ocupa actualmente un excelente nicho evolutivo como lo demuestra su capacidad para sostener una pandemia global con múltiples evoluciones que han garantizado su amplia transmisibilidad¹⁵. La mayor parte de las mutaciones no proporcionan una ventaja al virus y desaparecen frecuentemente por la selección natural: la evolución reemplaza una variante con otra y suelen ser muy susceptibles al recambio¹⁶. No obstante, el virus causante de la COVID-19 ha adquirido una perspectiva evolutiva impredecible¹⁷. La inquietud estriba en el potencial de las variantes para proporcionar al virus algunas ventajas como una mayor transmisibilidad o la capacidad de evadir al sistema inmune¹⁸. Cientos de variantes de SARS-CoV-2 han sido identificadas en los últimos meses, no obstante, son cuatro las variantes, que hasta Marzo de 2021, han suscitado preocupaciones especiales¹⁹.

Variante A23403G con un reemplazo de aminoácidos Gly614 en la proteína de espícula

Una variante del SARS-CoV-2 que sustituyó un ácido aspártico por una glicina en la posición 614 (D614G) en el gen que codifica la proteína de espícula surgió a fines de enero o principios de febrero de 2020²⁰. En un período de varios meses, el virus con éste cambio reemplazó a la cepa inicial de SARS-CoV-2 identificada en China y en junio de 2020 se convirtió en la forma dominante del virus que circula a nivel mundial¹⁸. En comparación con la cepa china de referencia de SARS-CoV-2, la mayoría de los aislados que circulan actualmente contienen este cambio en la posición 614 de la proteína S²¹⁻²³.

Los estudios publicados en el 2020, no demostraron que esta variante es más transmisible que el linaje silvestre de Wuhan, China¹⁸. No obstante, su actual ubicuidad parece avalar un potencial de contagiosidad mayor. Un análisis de los datos de infección en varios países europeos estimó que el tiempo de duplicación es aproximadamente 3 días (el tiempo de duplicación de la cepa inicial en China se calculaba en 6 días)²². Estudios experimentales parecen avalar que esta variante posee una mayor transmisibilidad. En células humanas *in vitro*, la mutación D614G insertada en modelos de lentivirus es hasta 8 veces más eficaz para transducir células que el virus S de tipo salvaje, al parecer relacionado con una menor sensibilidad al clivaje proteolítico que hace más eficiente la infección²⁴. Las estimaciones cuantitativas del número reproductivo básico R_0 de los datos de incidencia de infección sugieren que los virus que portan G614 son un 31% más transmisibles^{22,25,26}.

Sin embargo, no parece existir una diferencia en la virulencia entre las variantes D614 y G614. Al estimar las tasas de mortalidad en contraposición a las tasas de hospitalización o atención en UCI, los resultados no mostraron diferencias significativas²⁷. Hasta el momento no hay evidencia de que la infección por el SARS-CoV-2 que contiene la variante G614 dé lugar a una enfermedad más grave. Al examinar los datos clínicos de 999 casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 diagnosticados en el Reino Unido, Korber y colaboradores, encontraron que los pacientes infectados con virus que contienen G614 tenían niveles más altos de ARN del virus, pero no encontraron una diferencia significativa en los resultados de la hospitalización²⁸.

Al inicio existía preocupación por una posible deriva antigénica, sugiriendo que las vacunas confeccionadas con el virus D614, pudieran ofrecer una protección limitada contra virus G614 y que los anticuerpos en individuos expuestos no ofrecerían protección cruzada²⁹. Algunos estudios demostraron que la inmunidad humoral probablemente protege contra ambas variantes³⁰⁻³². Yuan y Li emplearon la predicción *in silico* de 12 epítopos lineales de células B y 53 epítopos discontinuos de la proteína S y encontraron que la mutación D614G tenía un impacto insignificante en la predicción de reconocimiento³³. La mayoría de los otros experimentos demuestran una neutralización similar de las VP de S (D614) y S (G614) por anticuerpos o sueros de pacientes dirigidos contra una u otra variante de la proteína S^{22,25,34}. Por otro lado, se han evaluado varias vacunas candidatas en modelos de ratón y se han obtenido anticuerpos con actividad neutralizante comparable contra S (D614) y S (G614)⁹. Se cree que las mutaciones de un solo residuo probablemente no cambiarán la sensibilidad viral a la neutralización a menos que alteren enormemente la conformación de la proteína S³⁵.

COVID-19 501Y Variante 1 y Variante 2

A principios de septiembre se detectó en Gales, Reino Unido, un nuevo linaje de SARS-CoV-2 que se identificó como 501Y³⁶. Esta primera variante no generó grandes preocupaciones dado que no se encontró en más del 2% de las muestras secuenciadas de los nuevos contagios³⁷. Para finales de septiembre una nueva variante del linaje 501Y fue encontrada en muestras del sudeste de Inglaterra³⁸. Esta variante número 2 (también llamada B.1.1.7, 20B / 501Y.V1 o VOC-202012/01) se había convertido en la cepa predominante del Reino Unido. Para mediados de diciembre pasó de hallarse en el 0.1% de las muestras secuenciadas, a representar el 49% de los nuevos casos detectados. El linaje 501Y posee 23 mutaciones respecto a la cepa original de Wuhan, 17 de estas aparecieron de forma repentina³⁶. La mutación más inquietante se encuentra en la proteína de espícula: un cambio de una asparagina (N) por una tirosina (Y) en la posición 501³⁹. Este cambio se encuentra dentro del dominio de unión al receptor del virus, que se conoce que es la enzima angiotensina 2 humana (ECA2 humana). Los estudios estructurales de esta nueva variante indican que el cambio en la posición 501 puede aumentar la unión de las espigas con los receptores ECA2 lo que permite una entrada más eficiente a las células hospederas¹⁸.

Investigadores del Centro Colaborador de la OMS para la Epidemiología y el Control de Enfermedades Infecciosas encontraron que la variante 2 del linaje 501Y, presenta un número básico de reproducción (R0) 1,75 veces mayor que la cepa 501N (linaje previamente predominante en el Reino Unido)^{40,41}. Al ser 75% más transmisible que las cepas primarias, ha tenido una amplia facilidad para propagarse y convertirse en la cepa dominante en esta región para diciembre de 2020 y enero de 2021. Un modelo, para evaluar el probable impacto de la nueva variante, estimó un aumento del 56% en la transmisibilidad de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19^{36,37}. Más recientemente, en un estudio realizado en Inglaterra con más de 100.000 pacientes, se confirmó que los individuos infectados con la variante B.1.1.7 tienen un riesgo mayor de fallecer que los infectados con la variante clásica y que la tasa de muertes aumentaba de 2,5 a 4,1 por cada 100.00 casos detectados⁶³.

Los estudios que evalúan la vacuna Tozinameran (Pfizer-BioNTech) sugieren que es muy poco probable que los virus variantes del Reino Unido escapen a la protección por anticuerpos mediados por esta vacuna. El experimento de Muik y colaboradores evidencia que la actividad de neutralización entre las variantes usuales y la variante B.1.1.7 no tienen una diferencia biológicamente significativa⁴². Así mismo, Xie y colaboradores encuentran que la proporción de sueros con títulos neutralizantes al 50% contra la nueva variante 501Y con respecto al virus 501N fue de 1,46, lo que indica que no hay reducción en la actividad de neutralización Y501³⁸. Por su lado, Wu y colaboradores evaluaron la respuesta de las nuevas variantes a la vacuna mRNA-1273 (Moderna) usando suero de personas vacunadas, y se reportó que las mutaciones presentes en la variante B.1.1.7, tuvieron un efecto mínimo sobre la neutralización⁹.

Variante 501.V2 o linaje sudafricano

Desde octubre de 2020 ha sido identificada una nueva variante 501Y en Sudáfrica que recibe el nombre 501.V2 y que también se conoce como B.1.351. Los análisis filogenéticos evidencian que el origen de esta nueva cepa es distinto al linaje de la variante 2 de Inglaterra y posee varias mutaciones que la diferencian⁴³. Para noviembre de 2020, los análisis genómicos mostraban que la variante 501.V2 había desplazado rápidamente a otros linajes que circulan en Sudáfrica^{44,45}. Se ha sugerido que infecciones con esta variante, se asocian con una carga viral más alta, lo que puede indicar un potencial de mayor transmisibilidad³⁸. Los datos de secuenciación actuales no han permitido establecer la transmisión comparativa de la variante 501.V2. No hay evidencia clara de que la nueva variante esté asociada con una enfermedad más grave o con peores resultados⁴⁶.

Los estudios de la variante sudafricana indican que puede adherirse más fácilmente a las células humanas gracias a tres mutaciones en el dominio de unión al receptor en la proteína S del virus: N501Y, K417N y E484K⁵⁻⁷. La mutación

N501Y es la misma documentada en las nuevas variantes del Reino Unido^{47,48}. La mutación E484K parece estar asociada al escape de anticuerpos neutralizantes^{38,49}. El estudio Whelan y colaboradores utilizaron un virus quimérico VSV-eGFP-SARS-CoV-2-S y 19 anticuerpos monoclonales neutralizantes contra el dominio de unión al receptor para generar 50 mutantes de escape diferentes⁵⁰. Cuatro variantes, incluyendo la mutación E484K, mostraron resistencia a cada uno de los sueros obtenidos de pacientes convalecientes⁵⁰.

En cuanto a la vacunación, el estudio de Wu y colaboradores, previamente comentado concluye que existe una neutralización reducida pero aún significativa frente a la variante B.1.351 completa después de la vacunación con ARNm-1273⁵¹. Así mismo, el estudio de Xie y colaboradores sugiere que la vacuna BNT162b2 es efectiva ante variante B.1.351³⁸. Sin embargo, el estudio de Wang y colaboradores, que evaluó la inmunogenicidad de mRNA-1273 y BNT162b2, muestra que B.1.351 es notablemente más resistente a la neutralización por plasma obtenido en convalecencia (11-33 veces) y sueros vacunados (6.5-8.6 veces)⁵².

En enero de 2021, los ensayos para la vacuna Ad26.COV2.S (Janssen) en Sudáfrica informaron que el nivel de protección contra la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 de moderada a grave era del 72% en los Estados Unidos, pero del 57% en Sudáfrica⁵³. Se ha sugerido que la diferencia probablemente esté asociada con la prevalencia de la cepa 501.V2; no obstante, no existen estudios experimentales que avalen dicha afirmación⁵³. Así mismo, un estudio sobre la vacuna NVX-CoV2373 mostró una eficacia del 60% (para participantes VIH negativos) en Sudáfrica, en comparación con el 90% de eficacia en Gran Bretaña⁵⁴. También se ha sugerido una protección reducida con la vacuna AZD1222. Un pequeño ensayo de fase II ha demostrado una eficacia limitada contra la enfermedad leve y moderada en Sudáfrica⁵⁵. La vacuna AZD1222 proporcionó sólo una protección mínima en todos los casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, excepto en los más graves^{55,56}.

Variante P1, 20J / 501Y.V3 o variante brasileña

Esta nueva variante fue puesta en conocimiento público en Japón, el 6 de enero de 2021, tras su identificación en 4 personas que llegaron a Tokio, Japón desde el Amazonas brasileiro⁵⁷. La Fundación Oswaldo Cruz ya tenía indicios de una nueva variante circulante en el estado de Amazonas desde julio de 2020⁵⁸. Una prepublicación de Carolina M. Voloch describe la identificación de la cepa en octubre y su expansión y predominancia a partir del mes de noviembre en regiones de la amazonia y el estado de Río de Janeiro^{40,58}. El documento identifica el cambio E484K (presente en B.1.1.248) como ampliamente extendido entre las muestras de nuevos contagios⁴⁰.

Un estudio de Faria y colaboradores realizó la secuenciación del genoma de los virus muestreados en Manaus entre noviembre de 2020 y enero de 2021, identificando la aparición

y circulación de la nueva variante con 17 mutaciones, incluidas 3 mutaciones sensibles en la proteína de espícula (K417T, E484K y N501Y)⁵⁹. El análisis del reloj molecular muestra que la aparición de P.1 se produjo a principios de noviembre de 2020 y fue precedida por un período de evolución molecular más rápida^{59,60}. Utilizando un modelo dinámico se estimó que P.1 puede ser 1,4-2,2 veces más transmisible y es 25%-61% más probable que evada la inmunidad protectora provocada por una infección previa con linajes distintos^{59,60}.

Un estudio de García-Beltrán y colaboradores evaluó la potencia de neutralización de 48 sueros de receptores de vacunas BNT162b2 y mRNA-1273 contra pseudovirus que llevan proteínas de espícula derivadas de 10 variantes de SARS-CoV-2, incluida la variante brasilera. Mientras que múltiples cepas exhibieron neutralización cruzada inducida por vacuna comparable a pseudovirus de tipo salvaje, las variantes que albergan mutaciones en el dominio de unión al receptor, incluyendo K417N / T, E484K y N501Y, fueron altamente resistentes a la neutralización⁶¹. Otra prepublicación demuestra que tras la inmunización de refuerzo con CoronaVac, el plasma de los individuos vacunados no logró neutralizar eficazmente los aislados del linaje P.1⁶². En un trabajo reciente de Dejnirattisai y colaboradores⁶⁴, se confirmó que, aunque se requiere mayor concentración de los sueros generados después de infección natural o por la vacunación con AZD122 o BNT162b2, la variante brasilera sigue siendo susceptible a neutralización, y que se requieren más estudios para entender los casos de reinfección que han ocurrido en Brasil en el primer semestre de 2021.

Como en otros aspectos de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, el impacto e importancia de las variantes está en pleno estudio, incluyendo su efecto en la epidemiología de la enfermedad, severidad clínica, letalidad, y también en vacunación, ante lo cual se están desarrollando múltiples estudios para evaluarlo.

Referencias

- Kuljić-Kapulica N, Budisin A. Coronaviruses. *Srp Arh Celok Lek*. 1992;120(7-8):215-8.
- Regoes RR, Hamblin S, Tanaka MM. Viral mutation rates: Modelling the roles of within-host viral dynamics and the trade-off between replication fidelity and speed. *Proc R Soc B Biol Sci*. 2013;280(1750).
- Lancaster KZ, Pfeiffer JK. Viral population dynamics and virulence thresholds. Vol. 15, *Current Opinion in Microbiology*. 2012. p. 525-30.
- Duffy S, Shackelton LA, Holmes EC. Rates of evolutionary change in viruses: Patterns and determinants. Vol. 9, *Nature Reviews Genetics*. 2008. p. 267-76.
- Millet JK, Whittaker GR. Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res*. 2015 Apr;202:120-34.
- Wang C, Forst C V., Chou TW, Geber A, Wang M, Hamou W, y colaboradores. Cell-to-cell variation in defective virus expression and effects on host responses during influenza virus infection. *MBio*. 2020 Jan;11(1).
- Biswas N, Majumder P. Analysis of RNA sequences of 3636 SARS-CoV-2 collected from 55 countries reveals selective sweep of one virus type. *Indian J Med Res*. 2020 May;151(5):450-8.
- Algunos aspectos básicos de evolución de virus ARN: importancia médica.
- Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, y colaboradores. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature*. 2020;586(7830):567-71.
- Khan MI, Khan ZA, Baig MH, Ahmad I, Farouk A-E, Song YG, y colaboradores. Comparative genome analysis of novel coronavirus (SARS-CoV-2) from different geographical locations and the effect of mutations on major target proteins: An in silico insight. Ashraf GM, editor. *PLoS One*. 2020 Sep;15(9):e0238344.
- Shi J, Perryman JM, Yang X, Liu X, Musser DM, Boehr AK, y colaboradores. Rational Control of Poliovirus RNA-Dependent RNA Polymerase Fidelity by Modulating Motif-D Loop Conformational Dynamics. *Biochemistry*. 2019 Sep;58(36):3735-43.
- Bentley K, Evans DJ. Mechanisms and consequences of positive-strand RNA virus recombination. Vol. 99, *Journal of General Virology*. Microbiology Society; 2018. p. 1345-56.
- Badua CLDC, Baldo KAT, Medina PMB. Genomic and proteomic mutation landscapes of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2020 Oct;jmv.26548.
- Bordería A V., Rozen-Gagnon K, Vignuzzi M. Fidelity variants and RNA quasispecies. In: *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Springer Verlag; 2016. p. 303-22.
- Zhou B, Thao TTN, Hoffmann D, Taddeo A, Ebert N, Labrousseau F, y colaboradores. SARS-CoV-2 spike D614G variant confers enhanced replication and transmissibility. *bioRxiv Prepr Serv Biol*. 2020;
- Wong YC, Lau SY, Wang To KK, Mok BWY, Li X, Wang P, y colaboradores. Natural transmission of bat-like SARS-CoV-2PRRA variants in COVID-19 patients. *Clin Infect Dis*. 2020;
- Volz E, Hill V, McCrone JT, Price A, Jorgensen D, O'Toole A, y colaboradores. Evaluating the Effects of SARS-CoV-2 Spike Mutation D614G on Transmissibility and Pathogenicity. *Cell*. 2021;184(1):64-75.e11.
- WHO | SARS-CoV-2 Variants. WHO. 2021;
- Burki T. Understanding variants of SARS-CoV-2. *Lancet [Internet]*. 2021 Feb 6 [cited 2021 Mar 16];397(10273):462. Available from: www.thelancet.com
- Castillo AE, Parra B, Tapia P, Lagos J, Arata L, Acevedo A, y colaboradores. Geographical Distribution of Genetic Variants and Lineages of SARS-CoV-2 in Chile. *Front public Heal*. 2020;8:562615.
- Bhattacharyya C, Das C, Ghosh A, Singh A, Mukherjee S, Majumder P, y colaboradores. Global Spread of SARS-CoV-2 Subtype with Spike Protein Mutation D614G is Shaped by Human Genetic Variations that Regulate Expression of TMPRSS2 and MX1 Genes. 2020;
- Jackson CB, Zhang L, Farzan M, Choe H. Functional importance of the D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;
- Furuyama TN, Antoneli F, Carvalho IMVG, Briones MRS, Janini LMR. Temporal data series of COVID-19 epidemics in the USA, Asia and Europe suggests a selective sweep of SARS-CoV-2 Spike D614G variant. *arXiv Prepr arXiv200611609*. 2020;
- Daniloski Z, Guo X, Sanjana NE. The D614G mutation in SARS-CoV-2 Spike increases transduction of multiple human cell types. *bioRxiv Prepr Serv Biol*. 2020;
- Zhang L, Jackson C, Mou H, Ojha A, Rangarajan E, Izard T, y colaboradores. The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity. *bioRxiv Prepr Serv Biol*. 2020;
- Alm E, Broberg EK, Connor T, Hodcroft EB, Komissarov AB, Maurer-Stroh S, y colaboradores. Geographical and temporal distribution of SARS-CoV-2 clades in the WHO European Region, January to June 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(32).
- Zhang J, Cai Y, Xiao T, Lu J, Peng H, Sterling SM, y colaboradores. Structural impact on SARS-CoV-2 spike protein by D614G substitution. *bioRxiv Prepr Serv Biol*. 2020;
- Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, y colaboradores. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 2020 Aug;182(4):812-827.e19.
- Koyama T, Platt D, Parida L. Variant analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Bull World Health Organ*. 2020;98(7):495-504.
- Koyama T, Weeraratne D, Snowdon JL, Parida L. Emergence of Drift Variants That May Affect COVID-19 Vaccine Development and Antibody Treatment. *Pathog (Basel, Switzerland)*. 2020;9(5).
- Tuccori M, Ferraro S, Convertino I, Cappello E, Valdiserra G, Blandizzi C, y colaboradores. Anti-SARS-CoV-2 neutralizing monoclonal antibodies: clinical pipeline. Vol. 12, *mAbs*. Bellwether Publishing, Ltd.; 2020.
- Weissman D, Alameh MG, de Silva T, Collini P, Hornsby H, Brown R, y colaboradores. D614G Spike Mutation Increases SARS CoV-2 Susceptibility to Neutralization. *Cell Host Microbe*. 2020;
- Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. Vol. 20, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 398-400.
- Hou YJ, Chiba S, Halfmann P, Ehre C, Kuroda M, Dinnon KH 3rd, y colaboradores. SARS-CoV-2 D614G Variant Exhibits Enhanced Replication ex vivo and Earlier Transmission in vivo. *bioRxiv Prepr Serv Biol*. 2020;

35. McAuley AJ, Kuiper MJ, Durr PA, Bruce MP, Barr J, Todd S, y colaboradores. Experimental and in silico evidence suggests vaccines are unlikely to be affected by D614G mutation in SARS-CoV-2 spike protein. *npj Vaccines*. 2020 Dec;5(1):1–5.
36. Leung K, Shum MH, Leung GM, Lam TT, Wu JT. Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020. *Eurosurveillance*. 2021 Jan;26(1).
37. Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England | CMMID Repository.
38. Xie X, Zou J, Fontes-Garfias CR, Xia H, Swanson KA, Cutler M, y colaboradores. Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *bioRxiv*. 2021 Jan;2021.01.07.425740.
39. Nelson G, Buzko O, Patricia S, Niazi K, Rabizadeh S, Soon-Shiong P. Molecular dynamic simulation reveals E484K mutation enhances spike RBD-ACE2 affinity and the 1 combination of E484K, K417N and N501Y mutations (501Y.V2 variant) induces conformational 2 change greater than N501Y mutant alone, potentially resulting in an e. *bioRxiv*. 2021 Jan;2021.01.13.426558.
40. Cony Cavalcanti A, Silva Frauches T, Maria Braga de Mello C, Mello Galliez R, Souza Faffe D, P P Castiñeiras TM, y colaboradores. Article Summary Line: We identified a novel circulating lineage of SARS-CoV-2 in the state of Rio de Janeiro Brazil originated from B.1.1.28 lineage. Running Title: A novel Brazilian SARS-CoV-2 lineage Title: Genomic characterization of a novel SARS-C. *medRxiv*. 2020 Dec;2020.12.23.20248598.
41. Cavaleri M, Enzmann H, Straus S, Cooke E. The European Medicines Agency's EU conditional marketing authorisations for COVID-19 vaccines. *Lancet*. 2021 Jan;0(0).
42. Muik A, Wallisch A-K, Sanger B, Swanson KA, Muhl J, Chen W, y colaboradores. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *bioRxiv*. 2021 Jan;2021.01.18.426984.
43. Gebauer M. Coronavirus: Sudafrikanische Virus-Mutation auch in Deutschland nachgewiesen. *Der Spiegel*.
44. First case of "more contagious" coronavirus strain detected in Australia. *9 News*. 2020 Dec;
45. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KH, Starr TN, Malone KD, Chu HY, y colaboradores. Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies. *bioRxiv*. 2021 Jan;2020.12.31.425021.
46. Taiwan reports first case of mutant South African Covid strain. *Taiwan News*. 2021 Jan;
47. Graham BS, Corbett KS. Prototype pathogen approach for pandemic preparedness: World on fire. Vol. 130, *Journal of Clinical Investigation*. American Society for Clinical Investigation; 2020. p. 3348–9.
48. Ny variant av viruset fra Sør-Afrika pavist hos reisende til Norge. *fhi.no*.
49. Knapton S. South African variant may evade vaccines and testing, warn scientists. 2021 Jan;
50. Liu Z, VanBlargan LA, Bloyet L-M, Rothlauf PW, Chen RE, Stumpf S, y colaboradores. Landscape analysis of escape variants identifies SARS-CoV-2 spike mutations that 1 attenuate monoclonal and serum antibody neutralization 2 3. *bioRxiv*. 2021 Jan;2020.11.06.372037.
51. Wu K, Werner AP, Moliva JI, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE, y colaboradores. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv*. 2021 Jan;2021.01.25.427948.
52. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, Finkin S, Schaefer-Babajew D, y colaboradores. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants 2 3. *bioRxiv*. 2021 Jan;2021.01.15.426911.
53. Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine Authorized by U.S. FDA For Emergency Use | Johnson & Johnson [Internet]. [cited 2021 Mar 16]. Available from: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-covid-19-vaccine-authorized-by-u-s-fda-for-emergency-usefirst-single-shot-vaccine-in-fight-against-global-pandemic>
54. Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial | Novavax Inc. - IR Site [Internet]. [cited 2021 Mar 16]. Available from: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-893-efficacy-uk-phase-3>
55. Oxford/AstraZeneca COVID shot less effective against South African variant: study | Reuters [Internet]. [cited 2021 Mar 16]. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-astrazeneca-varian/oxford-astrazeneca-covid-shot-less-effective-against-south-african-variant-study-idUSKBN2A60SH>
56. Covid: South Africa halts AstraZeneca vaccine rollout over new variant - BBC News [Internet]. [cited 2021 Mar 16]. Available from: <https://www.bbc.com/news/world-africa-55975052>
57. Brief report: New Variant Strain of SARS-CoV-2 Identified in Travelers from Brazil. Japan: NIID (National Institute of Infectious Diseases); 2021.
58. Spike E484K mutation in the first SARS-CoV-2 reinfection case confirmed in Brazil, 2020 - SARS-CoV-2 coronavirus / nCoV-2019 Genomic Epidemiology - Virological.
59. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido D da S, Mishra S, y colaboradores. Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci* [Internet]. 2021 Mar 3 [cited 2021 Mar 16];2021.02.26.21252554. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33688664>
60. Deng X, Gu W, Federman S, du Plessis L, Pybus OG, Faria NR, y colaboradores. Genomic surveillance reveals multiple introductions of SARS-CoV-2 into Northern California. *Science*. 2020;369(6503):582–7.
61. Garcia-Beltran WF, Lam EC, Denis KS, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, y colaboradores. Circulating SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *medRxiv* [Internet]. 2021 Feb 18 [cited 2021 Mar 16];2021.02.14.21251704. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.02.14.21251704>
62. de Souza WM, Amorim MR, Sesti-Costa R, Coimbra LD, Toledo-Teixeira DA de, Parise PL, y colaboradores. Levels of SARS-CoV-2 Lineage P.1 Neutralization by Antibodies Elicited after Natural Infection and Vaccination. *SSRN Electron J* [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 16]; Available from: <https://www.ssrn.com/abstract=3793486>
63. Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ*. 2021 Mar 9;372:n579. doi: 10.1136/bmj.n579
64. Dejnirattisai W, Zhou D, Supasa P, Liu Ch, Mentzer A, Ginn H, et al. Antibody evasion by the Brazilian P.1 strain of SARS-CoV-2. Preprint disponible en: doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.12.435194>