

Vigilancia de variantes genéticas del virus SARS-CoV-2 en la Frontera Sur de México

Surveillance of genetic variants of the SARS-CoV-2 virus at the Southern Border of Mexico

Angel Lugo Trampe^{1,2}; Alejandra de Jesús Joo Domínguez¹; Paúl Mendoza Pérez¹; Luis Isaac Gómez Cruz¹; Fredi Omar Piedra Arévalo¹; Marisol Espinoza Ruiz³; Consuelo Chang Rueda³ y Karina del Carmen Trujillo Murillo^{1,2*}

•Recibido: 12/05/2023

•Aceptado: 05/07/2023

•Publicado: 11/07/2023

Resumen

Como resultado de su ciclo evolutivo, el virus SARS-CoV-2, agente causal de COVID-19, ha sufrido mutaciones genéticas durante el transcurso de la pandemia, originando diferentes variantes. Las variantes que presentan un potencial de riesgo para la salud pública son denominadas como Variantes de Preocupación (VOC) por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Dentro de esta clasificación se encuentra la variante Delta (B.1.617.2) debido a su capacidad de escapar de la inmunidad, ya sea de manera natural o inducida por las vacunas, lo que puede generar reinfecciones, mayor transmisibilidad y gravedad. Esta variante fue identificada por primera vez en octubre de 2020 en India. En México, se reconoció como variante circulante el 18 de abril de 2021, mientras que en Chiapas fue el 16 de julio del mismo año. Con base en ello, se realizó la vigilancia de las variantes epidemiológicamente relevantes Alfa, Beta, Gamma y Delta en un grupo de 117 pacientes diagnosticados con SARS-CoV-2 que acudieron durante los meses de enero a julio de 2021 a un laboratorio privado con reconocimiento del InDRE en Tapachula, Chiapas. La identificación de variantes y su confirmación se realizó en el Laboratorio de Investigación en Ciencias Biomédicas de la Facultad de Medicina Humana, Campus IV, UNACH. De los 117 pacientes, con una edad promedio de 46 ± 15 años, 62% (n=72) fueron hombres y 38% (n=45) mujeres. Se encontró que la variante Delta ha estado presente como variante circulante en nuestra población desde enero de 2021, observando un incremento importante en el mes de mayo. En el 73% (87/117) de los casos, se encontró la variante Delta como mono infección y coinfección, mientras que las variantes silvestre, Alfa, Beta y Gamma se identificaron en menor proporción.

Palabras clave

COVID-19, Epidemiología, Mutación, SARS-CoV-2, Variantes.

Abstract

As a result of its evolutionary cycle, causal agent of COVID-19, SARS-CoV-2 virus, has undergone genetic mutations along the pandemic, giving rise to different variants. Variants of public health potential risk are referred by the World Health Organization (WHO) as Variants of Concern (VOC). Within this classification Delta variant (B.1.617.2) leads reinfections, increased transmissibility, and severity due to its ability to escape immunity, whether natural or vaccine-induced. This variant was first identified in India in October 2020. In Mexico, it was recognized as a circulating variant on April 18th 2021, while in Chiapas it was by July 16th. In this work, surveillance was carried out on the epidemiologically relevant variants Alpha, Beta, Gamma, and Delta in a group of 117 patients diagnosed with SARS-CoV-2 during the months of January to July 2021 in an InDRE recognized private laboratory in Tapachula, Chiapas. Identification of variants and their confirmation was carried out at the Biomedical Sciences Research Laboratory of the Faculty of Human Medicine, Campus IV, UNACH. Out of the 117 tested patients, with an average age of 46 ± 15 years, 62% (n=72) were men (62%) and 45 were women (38%). It was found that Delta variant has been present as a circulating variant in our population since January 2021, with a significant increase observed in May. Delta variant was found as a mono infection and co-infection in 73% (87/117) of cases, while wild-type, Alpha, Beta, and Gamma variants were identified in smaller proportions.

Keywords

COVID-19, Epidemiology, Mutation, SARS-CoV-2, Variants.

¹Laboratorio de Investigación en Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina Humana "Dr. Manuel Velasco Suárez", Campus IV, Universidad Autónoma de Chiapas, Tapachula, Chiapas, México.

² Genodiagnóstica SA de CV, Tapachula, Chiapas, México.

³ Facultad de Ciencias Químicas, Campus IV, Universidad Autónoma de Chiapas, Tapachula, Chiapas, México.

*Autora de correspondencia/correspondence: karina.murillo@unach.mx

<https://orcid.org/0000-0002-2691-2273>

Introducción

Desde principios de 2020, el SARS-CoV-2 (coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo, por sus siglas en inglés) se ha extendido por todo el mundo, dando lugar a una pandemia que ha causado millones de muertes (Huang et al., 2020). Todos los virus, incluido el SARS-CoV-2, sufren mutaciones como parte de su ciclo evolutivo (Pérez-Gómez, 2021). Aunque su tasa de mutaciones es menor en comparación con otros virus de ARN, algunas de estas mutaciones le han conferido mayor transmisibilidad o capacidad de escapar del sistema inmunológico (Pérez-Gómez, 2021; Earnest et al., 2022). Desde el inicio de la pandemia, el SARS-CoV-2 ha evolucionado continuamente, dando lugar a diferentes variantes genéticas (Earnest et al., 2022; Rambaut et al., 2020). En febrero de 2020, se detectó en Europa la mutación D614G dentro del Dominio de Unión de Región (RBD) de la proteína S (del inglés spike). Estudios previos han demostrado que esta mutación está asociada con una carga viral más alta, lo que mejora la unión del virus a su receptor, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y aumenta la infectividad. Las variantes que portan la mutación D614G se convirtieron rápidamente en cepas virales dominantes en todo el mundo (Lauring & Hodcroft, 2021). Hasta la fecha, las mutaciones que causan variaciones en la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 han sido las más estudiadas debido al papel de la proteína en el contacto inicial entre el virus y la célula, porque es la región más variable en el genoma del virus (Lazarevic et al., 2021). Algunas mutaciones preocupantes asociadas con un mayor impacto viral que se han descrito en la proteína S son: D614G, N501Y, E484K, K417N/T, L452R y P681R, entre otras (Harvey et al., 2021; Wang et al., 2021; Walls et al., 2021).

Las variantes del virus se definen según su origen, su perfil genético (algunas mutaciones características prevalentes en el linaje) y la gravedad de la enfermedad que producen; lo que determina el nivel de impacto (Rambaut, et al 2020). Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han clasificado las variantes como "variantes de preocupación (VOC)", "variante de interés (VOI)", y "variantes bajo supervisión (VUM)" (Zhou & Wang, 2021; WHO, 2023). En nuestro país, hasta mayo de 2021, había cuatro linajes del SARS-CoV-2 designados como VOC (variantes Alfa, Beta, Gamma y Delta) (Secretaría de Salud, 2021). La variante Alfa era más transmisible que las versiones anteriores y se extendió rápidamente a nivel mundial. Las variantes Beta y Gamma acumularon mutaciones que escapaban parcialmente de las defensas inmunitarias y afectaban la eficacia de las vacunas (Zhou & Wang, 2021). La variante Delta (B.1.617.2), identificada inicialmente en octubre del 2020 en India, fue reconocida como variante circulante en México el 18 de abril de 2021 y en el Estado de Chiapas, el 16 de julio del mismo año. Se convirtió en la variante más preocupante de todas las que han surgido (Giovanetti et al., 2022) debido a su perfil genético particular, con mutaciones únicas, como T478K en la proteína spike y M203R en la nucleocápside (Zhou & Wang, 2021; Vaidyanathan, 2021). Por otro lado, a principios de noviembre de 2021, se detectó por primera vez en Botswana y Sudáfrica la variante Ómicron (B.1.1.529) (Akkiz, 2022) que alberga más de 30 mutaciones en la proteína spike, muchas de las cuales están ubicadas dentro del RBD, y se han asociado con una mayor transmisibilidad y evasión inmune después de una infección y vacunación previa (Akkiz, 2022; Karim & Karim, 2021).

Como se puede observar, las VOC tienen una mayor transmisibilidad en comparación con el virus original y por ende, mayor potencial de aumentar la gravedad de la enfermedad (WHO, 2023). Además, exhiben una menor susceptibilidad a las respuestas inmunitarias inducidas por vacunas e infecciones y, por lo tanto, poseen la capacidad de reinfectar a individuos previamente infectados y recuperados (Zhou & Wang, 2021; Lazarevic et al., 2021). Debido a la gran multiculturalidad y al alto flujo migratorio, la Frontera Sur de México se convierte en una región en la que es necesario contar con lo más básico en cuanto a diagnóstico oportuno y/o especializado, tratamiento y prevención.

En este contexto, el objetivo del presente estudio fue realizar el monitoreo de variantes emergentes del virus SARS-CoV-2 epidemiológicamente relevantes en un grupo de pacientes diagnosticados con SARS-CoV-2 que acudieron durante los meses de enero a julio de 2021 a un laboratorio privado de la Ciudad de Tapachula, Chiapas, con reconocimiento del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos "Dr. Manuel Martínez Báez" (InDRE). Esto como una medida crucial para generar información científica útil para responder a los brotes que surjan, así como para mejorar la prevención y control de la enfermedad, eficacia de las vacunas o medicamentos, medios de diagnóstico y otras medidas más efectivas en la región.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo de serie de casos, con registro en la Dirección General de Investigación y Posgrado (DGIP) de la UNACH con la clave 03/EMH/RPR/039/22. La colección de muestras y el diagnóstico molecular de SARS-CoV-2 se realizó en el Laboratorio Genodiagnóstica S.A de C.V; laboratorio privado ubicado en la Ciudad de Tapachula, Chiapas que cuenta con el reconocimiento del InDRE. La identificación de variantes y confirmación por secuenciación por el método de Sanger se realizó en el Laboratorio de Investigación en Ciencias Biomédicas de la Facultad de Medicina Humana, Campus IV, UNACH.

Población de estudio

Durante los meses de enero a julio de 2021, se incluyeron 117 pacientes mayores de edad que cumplieron con la Definición Operacional de Caso Sospechoso de Enfermedad Respiratoria Viral y dieron resultado positivo en la prueba de Retrotranscripción (RT) acoplada a la Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real (qRT-PCR) para el virus SARS-CoV-2. Los pacientes acudieron a un laboratorio privado en la Ciudad de Tapachula, Chiapas, donde previa firma de la carta de consentimiento informado y siguiendo las buenas prácticas clínicas, se les tomó una muestra de exudado faríngeo y nasofaríngeo.

Diagnóstico molecular de SARS-CoV-2

A partir de las muestras de exudado recolectadas, se aisló el ARN viral utilizando el estuche QIAamp Viral RNA Kit siguiendo las especificaciones de la casa comercial QIAGEN®. Posteriormente, se realizó una RT-PCR en Tiempo Real siguiendo el protocolo del Allplex™ SARS-CoV-2 Assay de Seegene, el cual se amplifica los genes *N*, *E*, *RdRP* y *S* del virus SARS-CoV-2.

Detección molecular de las variantes del virus SARS-CoV-2

La detección de las variantes de SARS-CoV-2 se realizó en las muestras previamente caracterizadas como positivas para SARS-CoV-2. Para ello, se emplearon los estuches comerciales One-Step Real-Time RT-PCR de QIAGEN®, y los estuches SARS-CoV-2 Variants RT-PCR Kit que permiten identificar las variantes Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351) y Gamma (P.1), además de la cepa silvestre (wild-type) y otros linajes que contengan la delección HV 69-70. Los blancos para la detección de las variantes de SARS-CoV-2 son mutaciones en los genes *ORF1ab* (delección SGF 3675-3677) y *Spike* (delección HV69-70). También, se usó el estuche SARS-CoV-2 Delta Variant RT-PCR para detectar la variante Delta (variante B.1.617.2) cuya diana es la delección 156-157 del gen que codifica para la proteína spike; ambos de la casa comercial Vitro Master Diagnóstica®. En cada prueba, también se incluyó la detección del gen RNaseP como control interno de amplificación.

Confirmación de variantes del virus SARS-CoV-2

Se realizó la confirmación de la identidad de las variantes de SARS-CoV-2 a partir del ARN de cada muestra analizada. Para ello, se utilizó el kit High Capacity cDNA Reverse Transcription de Life Technologies® para la retrotranscripción y posterior amplificación de la región completa del gen S del virus. Posteriormente, se llevó a cabo el marcaje con el estuche BigDye™ Terminator v3.1 de Applied Biosystems™ y la secuenciación mediante el método de Sanger en la plataforma Genetic Analyzer ABI PRISM 310. Finalmente, se analizaron las secuencias obtenidas comparándolas con secuencias de referencia de cada variante y mutación.

Análisis de datos

Los resultados fueron analizados empleando estadística descriptiva, utilizando porcentajes para variables cualitativas y medidas de tendencia central y dispersión (promedio y desviación estándar) para variables cuantitativas. Se utilizó el software Microsoft Excel® para realizar el análisis.

Resultados y Discusión

Se incluyeron 117 muestras de pacientes SARS-CoV-2 positivos por RT-PCR en Tiempo Real. La edad promedio fue 46 ± 15 años; 72 (62%) fueron hombres y 45 (38%) fueron mujeres. Las principales características clínicas se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas del grupo de estudio.

	Pacientes	Género	
		Masculino	Femenino
	n=117	72 (62%)	45 (38%)
Edad (años)	46 ±15	46 ±15	47 ±16
Manifestaciones clínicas	104 (89%)	66 (63%)	38 (37%)
Principales síntomas			
Fiebre	67 (64%)	38 (57%)	29 (76%)
Tos	64 (62%)	45 (68%)	19 (51%)
Cefalea	63 (61%)	38 (57%)	26 (68%)
Mialgia	62 (60%)	41 (62%)	21 (56%)
Comorbilidades			
Diabetes	18 (50%)	12 (46%)	6 (60%)
Hipertensión	12 (33%)	9 (35%)	3 (30%)

Fuente: elaboración propia

En las 117 muestras analizadas para la búsqueda de variantes del SARS-CoV-2, se encontraron mono-infecciones en el 30% (35/117) de los casos y coinfecciones en el 70% (82/117). En el primer grupo, la variante predominante fue la silvestre (23%), seguida de la Delta (4%) y otros linajes (3%). En las coinfecciones, la más frecuente fue la silvestre/Delta (38%), seguida de la Beta o Gamma/Delta (32%) (Figura 1).

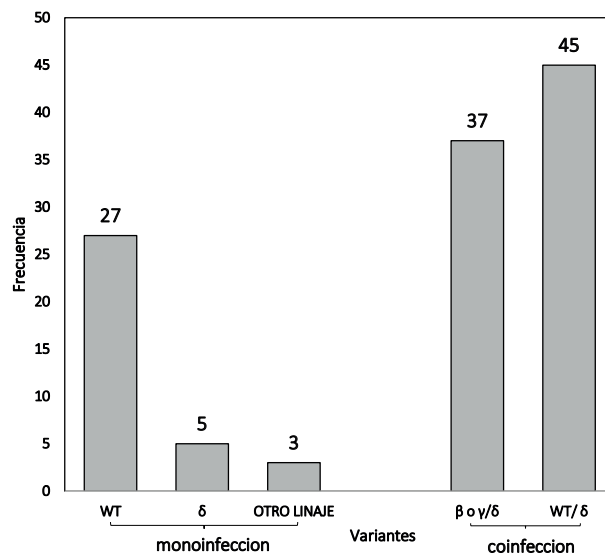


Figura 1. Frecuencia de las variantes de SARS-CoV-2 circulantes de enero a julio de 2021 en la Frontera Sur de México. El símbolo “Δ” representa a la variable Delta; “WT” a la cepa Wild Type; “β” a la variante Beta; “γ” a la variante Gamma.

En la Figura 2 se muestra la distribución de estas variantes durante el periodo analizado del año 2021. Como se puede apreciar, se encontró que la variante Delta ha estado presente como variante circulante en nuestra población desde enero de 2021; se observaron casos desde el mes de enero hasta julio, con un incremento importante en el mes de mayo.

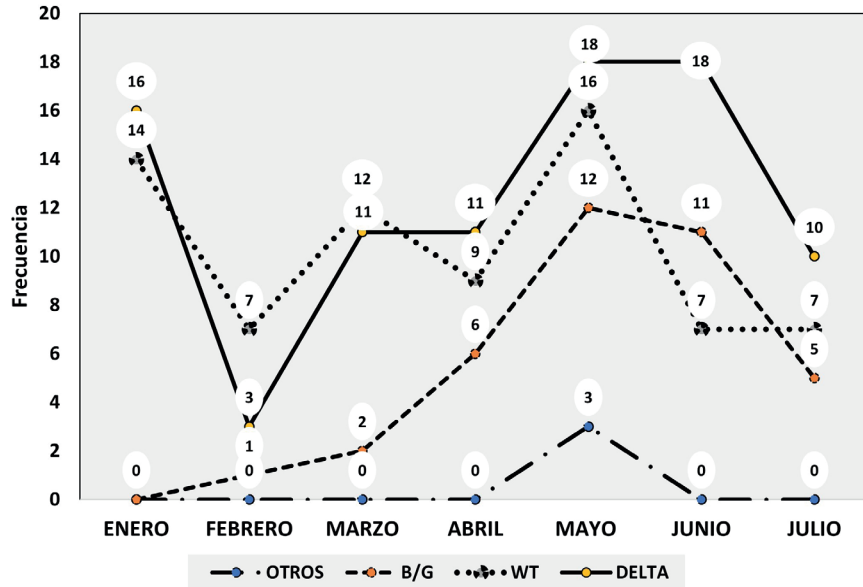


Figura 2. Distribución de las variantes de SARS-CoV-2 en el periodo de enero a julio de 2021 en la Frontera Sur de México. Se grafica el número de casos en los diferentes meses. El símbolo B/G representa a la variante Beta/Gamma, WT a la cepa Wild Type.

En México se han documentado múltiples linajes del virus SARS-CoV-2 a lo largo de la pandemia de COVID-19, con diversos patrones de distribución de las variantes en las diferentes entidades federativas de la República Mexicana. El Consorcio Mexicano de Vigilancia Genómica (CoViGen-Mex), a través del Programa de Vigilancia Genómica del SARS-CoV-2, informó que, en los últimos meses del periodo comprendido de enero a julio de 2021, se observó un incremento considerable de la variante Alfa, desplazando a la variante B.1.1.519, seguido de un aumento de las variantes Gamma y Delta, las cuales desplazaron a la variante Alfa en la mayoría de los Estados de la República (Consorcio Mexicano de Vigilancia Genómica, 2022; Vaidyanathan, 2021). Lo anterior se basó en el análisis de las secuencias aportadas por los institutos que conforman el Consorcio CoViGen-Mex (InDRE, INER, CINVESTAV, UNAM, IMSS, INMEGEN) las cuales son depositadas de manera oportuna en la base de datos MexCoV2, así como en la base de datos internacional de GISAID (Consorcio Mexicano de Vigilancia Genómica, 2022). Cabe destacar que las variantes identificadas del SARS-CoV-2 en nuestro estudio fueron validadas por secuenciación de Sanger del gen S, región codificante para la proteína spike. Sin embargo, es importante mencionar que entre las entidades federativas con menor número de aporte de muestras para su análisis se encontraba Chiapas. Nuestros resultados concuerdan con el comportamiento reportado previamente para las variantes Alfa, Beta y Gamma, pero difieren en el caso de la variante Delta, ya que fue identificada en nuestro grupo de estudio desde enero de 2021 y se observó un incremento importante en el mes de mayo.

Aunque el rápido incremento de la variante Delta en el mes de mayo coincide con el aumento identificado en otros Estados, llegando en Junio al 40% e identificándose en toda la República (Consorcio Mexicano de Vigilancia Genómica, 2022), se sabe que la primera variante reportada fue Alfa, surgida en Reino Unido en la segunda mitad de 2020, la cual se extendió rápidamente a nivel mundial (Volz et al., 2021). Sin embargo, en los meses posteriores fue desplazada por la variante Delta, ya que dicha variante se propagó aproximadamente un 60% más rápido que la variante Alfa (Mishra et al., 2021; Singh et al., 2021). Esto concuerda con nuestros resultados, ya que la variante Delta fue la de mayor frecuencia acumulada hasta julio de 2021, con 87 casos, seguida de la variante silvestre con 72 casos, la variante Beta o Gamma con 37 casos y otros linajes con 3 casos (Figuras 2 y 3). Además, es importante destacar que, aunque existan distintos linajes de SARS-CoV-2 alrededor del mundo, pocos estudios resaltan la importancia de las coinfecciones y su detección adecuada como elemento crucial para evaluar su impacto clínico y el riesgo de aparición de posibles recombinantes en poblaciones vulnerables. Nuestros resultados muestran un 30% de mono infecciones y 70% de coinfecciones.

Conclusiones

La aparición de mutaciones en los virus es un fenómeno usual y esperado, que incrementa la probabilidad de que alguna le confiera mayor infectividad, virulencia, capacidad para evadir la respuesta inmunológica natural o inducida, y la capacidad de reinfectar a las personas. De manera que, la aparición de nuevas variantes del SARS-CoV-2 con características clínicas y epidemiológicas importantes seguirá ocurriendo mientras continúen los contagios. En la Frontera Sur de nuestro país se encontró que, de las variantes emergentes del virus SARS-CoV-2 analizadas, la variante Delta ha estado presente como variante circulante en nuestra población desde enero de 2021, observando un incremento importante en el mes de mayo. Interesantemente, en el 73% (87/117) de los casos, se encontró la variante Delta como mono infección y como coinfección con las variantes Beta/Gamma o Wild Type, mientras que las variantes silvestre, Alfa, Beta y Gamma se identificaron en menor proporción. Sería importante, en estudios subsecuentes, aumentar el número de muestras de pacientes analizados e incluir muestras de la zona norte de la franja fronteriza de Chiapas para fortalecer las medidas preventivas en la región.

Fuente de financiamiento

El presente trabajo fue autofinanciado por los autores. Los autores no declaran conflicto de intereses.

Referencias

- Akkız, H. (2022). The Biological Functions and Clinical Significance of SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Frontiers in Medicine*, 9 (May), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.849217>
- Consortio Mexicano de Vigilancia Genómica. (2022). *Programa de Vigilancia Genómica del SARS-CoV-2 realizado por el CoViGen-Mex*. <http://mexcov2.ibt.unam.mx:8080/COVID-TRACKER/>
- Earnest, R., Uddin, R., Matluk, N., Renzette, N., Turbett, S. E., Siddle, K. J., Loreth, C., Adams, G., Tomkins-Tinch, C. H., Petrone, M. E., Rothman, J. E., Breban, M. I., Koch, R. T., Billig, K., Fauver, J. R., Vogels, C. B. F., Bilguvar, K., De Kumar, B., Landry, M. L., ... Grubaugh, N. D. (2022). Comparative transmissibility of SARS-CoV-2 variants Delta and Alpha in New England, USA. *Cell Reports Medicine*, 3 (4). <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100583>
- Giovanetti, M., Fonseca, V., Wilkinson, E., Tegally, H., San, E. J., Althaus, C. L., Xavier, J., Nanev Slavov, S., Viala, V. L., Ranieri Jerônimo Lima, A., Ribeiro, G., Souza-Neto, J. A., Fukumasu, H., Lehmann Coutinho, L., Venancio Da Cunha, R., Freitas, C., Campelo De A E Melo, C. F., Navegantes De Araújo, W., Do Carmo Said, R. F., ... De Alcantara, L. C. J. (2022). Replacement of the Gamma by the Delta variant in Brazil: Impact of lineage displacement on the ongoing pandemic. *Virus Evolution*, 8 (1), 1–6. <https://doi.org/10.1093/ve/veac024>
- Harvey, W. T., Carabelli, A. M., Jackson, B., Gupta, R. K., Thomson, E. C., Harrison, E. M., Ludden, C., Reeve, R., Rambaut, A., Peacock, S. J., & Robertson, D. L. (2021). SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nature Reviews Microbiology* 19 (7), 409–424. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-0>
- Huang, C., Wang Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 395 (20), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Karim, S. S. A., & Karim, Q. A. (2021). Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *Lancet* 398(10317), 2126–2128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02758-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02758-6)
- Lauring, A. S., & Hodcroft, E. B. (2021). Genetic variants of SARS-CoV-2-what do they mean? *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 325 (6), 529–531. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.27124>
- Lazarevic, I., Pravica, V., Miljanovic, D., & Cupic, M. (2021). Immune evasion of sars-cov-2 emerging variants: What have we learnt so far? *Viruses*, 13 (7). <https://doi.org/10.3390/v13071192>
- Mishra, S., Mindermann, S., Sharma, M., Whittaker, C., Mellan, T. A., Wilton, T., Klapsa, D., Mate, R., Fritzsche, M., Zambon, M., Ahuja, J., Howes, A., Miscouridou, X., Nason, G. P., Ratmann, O., Semenova, E., Leech, G., Sandkühler, J. F., Rogers-Smith, C., ... Flaxman, S. (2021). Changing composition of SARS-CoV-2 lineages and rise of Delta variant in England. *EClinicalMedicine*, 39, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101064>
- Perez-Gomez, R. (2021). The Development of SARS-CoV-2 Variants: The Gene Makes the Disease. *Journal of Developmental Biology*, 9 (4). <https://doi.org/10.3390/jdb9040058>

- Rambaut, A., Loman N., Pybus, O., Barclay W., Barrett, J., Carabelli, A., Connor, T., Peacock, T., Robertson, D., Voltz, E. (2020). Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations. *COVID-19 Genomics Consortium UK* <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563>
- Secretaría de Salud. (2021). *Informe Integral de COVID-19 en México*. https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/12/Informe-Integral-COVID-19_20dic21_no.2.pdf
- Singh, J., Rahman, S. A., Ehtesham, N. Z., Hira, S., & Hasnain, S. E. (2021). SARS-CoV-2 variants of concern are emerging in India. *Nature Medicine*, 27 (7), 1131–1133. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01397-4>
- Vaidyanathan, G. (2021). Coronavirus variants are spreading in India - what scientists know so far. *Nature*, 593 (7859), 321–322. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01274-7>
- Volz, E., Mishra, S., Chand, M., Barrett, J. C., Johnson, R., Geidelberg, L., Hinsley, W. R., Laydon, D. J., Dabrera, G., O'Toole, Á., Amato, R., Ragonnet-Cronin, M., Harrison, I., Jackson, B., Ariani, C. V., Boyd, O., Loman, N. J., McCrone, J. T., Gonçalves, S., ... Ferguson, N. M. (2021). Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature*, 593 (7858), 266–269. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03470-x>
- Walls, A. C., Park, Y.-J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Velesler, D. (2020). Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, 181 (2), 281–292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
- Wang, P., Nair, M. S., Liu, L., Iketani, S., Luo, Y., Guo, Y., Wang, M., Yu, J., Zhang, B., Kwong, P. D., Graham, B. S., Mascola, J. R., Chang, J. Y., Yin, M. T., Sobieszczyk, M., Kyratsous, C. A., Shapiro, L., Sheng, Z., Huang, Y., & Ho, D. D. (2021). Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature*, 593 (7857), 130–135. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03398-2>
- World Health Organization (2023). *Tracking SARS-CoV-2 variants*. Recuperado junio de 2023. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- Zhou, W., & Wang, W. (2021). Fast-spreading SARS-CoV-2 variants: challenges to and new design strategies of COVID-19 vaccines. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00644-x>