REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ALCANCE:

VARIANTES DEL VIRUS SARS-CoV-2 Y SU IMPACTO EN EL DESARROLLO DE INMUNIDAD NATURAL E INMUNIDAD MEDIADA POR VACUNAS

FEBRERO 2021

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social – MinSalud, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación – Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, el Instituto Nacional de Salud – INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina – ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas – ACSC.

Autores

Vanegas Duarte, Esteban. Médico, MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Calderón Carlos Hernán. Médico. Msc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Bermúdez Acosta, Irma Susana. Bacterióloga, Especialista en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

León Guzmán Erika. Especialista en Epidemiología. Msc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Revisores

Ministerio de salud y Protección Social.

Entidad que solicita la evaluación

Esta revisión sistemática de alcance se realiza por solicitud de la dirección de medicamentos y tecnologías en salud del Ministerio de Salud y Protección Social.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato No. 9677-MECOVID19-1009-2020.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta revisión sistemática de alcance.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de esta revisión sistemática de alcance, así como sus conclusiones, se realizan de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas. En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

Citación

Vanegas E, Calderón C, Bermúdez I, León E. Variantes del virus SARS-CoV-2 y su impacto en el desarrollo de inmunidad natural e inmunidad mediada por vacunas. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2021.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Carrera 49 A # 91-91
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
contacto@iets.org.co

© Ministerio de Salud y Protección Social, 2020

Tabla de contenido

Lista de abreviaturas y siglas 5

1. Introducción 6

2. Alcance y objetivos 7

2.1. Objetivo General 7

2.2. Objetivos específicos 7

Pregunta de la revisión 7

3. Metodología 8

3.1. Criterios de elegibilidad de la literatura **¡Error! Marcador no definido.**

3.1.1. Tipos de participantes 8

3.1.2. Conceptos 8

3.1.3. Contexto 8

3.1.4. Tipos de fuentes de evidencia 8

3.1.5. Criterios de exclusión 9

3.2. Estrategias de búsqueda 9

3.2.1. Métodos de búsqueda complementaria 9

3.3. Selección de fuentes de evidencia 10

4.3.1. Selección de documentos 10

4.4. Extracción de datos 11

4.5. Análisis 11

4. Resultados 11

4.1. Búsqueda, tamización y selección de resultados 11

4.2. Búsqueda en bases electrónicas y literatura gris 12

6. Discusión 32

7. Conclusiones 38

8. Referencias 39

9. Anexos 47

Anexo 1. Bitácoras de búsqueda 47

Anexo 2. Búsqueda de evidencia en otras fuentes 50

Anexo 3. Diagrama PRISMA 51

Anexo 4 Lista de artículos excluidos y las causas de exclusión 52
Anexo 5. Estudios en curso **¡Error! Marcador no definido.**

Lista de abreviaturas y siglas

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARN	Ácido ribonucleico
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
EASA	European Union Aviation Safety Agency
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INS	Instituto Nacional de Salud
JBI	*Joanna Briggs Institute*
MERS-CoV	Síndrome respiratorio de Oriente Medio
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
OMS	Organización mundial de la salud
OPS	Organización Panamericana de la salud
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa - *Polymerase Chain Reaction*
SARS-CoV2	Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2

1. Introducción

Resulta de gran preocupación el nuevo registro de variantes del virus SARS-CoV-2, en especial en lo que respecta a los posibles efectos de estos linajes emergentes en los diagnósticos, los tratamientos y las vacunas. Esta preocupación fue manifestada por los científicos que asistieron a la reunión virtual organizada por la OMS en la que se buscaba examinar los déficits críticos de conocimientos y las prioridades de investigación acerca de las variantes emergentes del virus (1).

Esta preocupación aumentó cuando se reportó una nueva variante del SARS-CoV-2, conocida como VOC 202012/01, que surgió en el sureste de Inglaterra en noviembre de 2020. Se ha reportado de esta variante una tasa de transmisión más alta, y en poco tiempo se volvió el linaje viral predominante del país (2). El, también llamado linaje 501Y, posee 23 mutaciones respecto a la cepa original de Wuhan, 17 de estas 23 mutaciones aparecieron de forma repentina (3). La mutación más inquietante se encuentra en la proteína pico o la espiga; un cambio de asparagina (N) a tirosina (Y) en el sitio de aminoácidos 501 (1,4). Este cambio se halla en el pico, dentro del dominio de unión al receptor de glucoproteina (RBD), el sitio que se une al receptor de la enzima angiotensina 2 humana (ACE2 humana). Las mutaciones en el RBD pueden cambiar el reconocimiento de anticuerpos y la especificidad de unión a ACE2. Los estudios estructurales de la nueva cepa indican que el cambio puede aumentar la unión de las espigas con los receptores ACE2 lo que permite una entrada más eficiente a las células huéspedes (1,2,4,5).

La mayor capacidad de contagio inquieta a la comunidad internacional. Las mutaciones en el SARS-Cov-2 no son raras y los virus de ARN poseen altas tasas de mutación que les permiten evolucionar y optimizar su infectividad (6–8). La naturaleza de los virus es mutar y su evolución propende por una propagación más fácil (9). La coocurrencia de mutaciones fijas en la población caracterizará el surgimiento de una variante o nuevo linaje viral (10). La mayoría de estas variantes se pierden como resultado del proceso de selección natural (11). No obstante, se puede obtener la fijación de algunas variantes en la población (7,12–14). Por ejemplo, una variante de SARS-CoV-2 con una sustitución D614G en el gen que codifica la proteína de pico surgió a fines de enero o principios de febrero de 2020 (15). En comparación con la cepa de referencia de SARS-CoV-2, la mayoría de los aislados que circulan actualmente están contagiados con esta variante. La mutación D614G de la proteína S se caracteriza por una sustitución de ácido aspártico por glicina en la posición del aminoácido 614 (D614G) (15–17). Al inicio existía preocupación por una posible deriva antigénica, sugiriendo que las vacunas dirigidas a S (D614) pueden ofrecer una protección limitada contra virus con S (G614) y que los anticuerpos en individuos expuestos no ofrecerían protección cruzada (18). Algunos estudios han demostrado que la inmunidad humoral probablemente protege contra

ambas variantes (17,19,20). *Yuan y Li* emplearon la predicción *in silico* de 12 epítopos de células B lineales y 53 discontinuos de la proteína S y encontraron que la mutación D614G tenía un impacto insignificante en los epítopos predichos (21). La mayoría de los otros experimentos demuestran una neutralización similar de las VP de S (D614) y S (G614) por anticuerpos o antisueros de pacientes dirigidos contra una u otra variante de la proteína S (22,23). 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) (18,24). 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 S (25).

Dado la gran cantidad de variaciones identificadas, así como probable presentación continua de nuevas mutaciones, surge la necesidad de implementar con inmediatez las estrategias de inmunización en la población; por lo anterior resulta de suma importancia revisar frecuentemente los resultados relacionados con las variantes y su impacto en la inmunidad. Esto con el fin de permitir a los tomadores de decisiones, la mejor planeación y orientación en la contención de la pandemia, siendo un factor decisivo que requiere observación permanente. Es frecuente el hallazgo de nuevas variantes de COVID-19; no obstante, lo inquietante radica en los comportamientos impredecibles que están teniendo estas nuevas líneas identificadas.

2. Alcance y objetivos

2.1. Objetivo General

Sintetizar la mejor evidencia disponible para establecer el perfil de las nuevas variantes del SARS-CoV-2 y su impacto en inmunidad natural y la inmunidad mediada por las vacunas.

2.2. Objetivos específicos

Describir las potenciales implicaciones que tengan las nuevas variantes de COVID-19 en la inmunidad natural que se desarrolla con las variantes preexistentes.

Actualizar la información sobre el potencial inmunogénico contra las nuevas variantes de COVID-19 que pueden tener las vacunas desarrolladas que están aprobadas y son usadas en el mundo

Pregunta de la revisión

La pregunta principal que orientó la realización de esta revisión sistemática de alcance fue:

¿Existe alguna consecuencia sobre la inmunidad natural o mediada por vacunas derivada de la aparición de nuevas variantes de SARS-CoV-2?

Esta pregunta sigue un modelo PCC: Población, contexto y concepto.

Población	Países afectados por COVID-19
Concepto	El surgimiento de nuevas variantes del virus SARS-CoV-2 y su impacto en la inmunidad natural o mediada por la inmunización.
Contexto	Pandemia por COVID.19

Para profundizar y abarcar los detalles importantes de la pregunta general se desarrollaron las siguientes subpreguntas:

- ¿Las nuevas variantes identificadas SARS-CoV-2 podrían ser neutralizadas con la inmunidad natural desarrollada con un linaje anterior?
- ¿Existen vacunas en desarrollo que estén dando respuesta a la aparición de la nuevas variantes con cambios significativos en su estructura antigénica?

3. Metodología

Este documento presenta una revisión sistemática de alcance, la cual emplea la metodología del instituto Joanna Briggs (28).A partir de la pregunta de investigación se definieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

3.1.1. Tipos de participantes

Estudios realizados en pacientes infectados con COVID-19 o modelos animales, celulares o moleculares en los cuales se usaron genomas de SARS-CoV-2.

3.1.2. Conceptos

Se incluirán artículos que describan nuevas variantes de SARS-CoV-2 (respecto al linaje original de Wuhan). El desenlace principal que deben abordar estos artículos es la inmunidad; ya sea la inmunidad natural generada por la infección o la inmunidad mediada por la inmunización. Se incluirán artículos que evalúen el desarrollo de inmunidad tras la primo infección, la evaluación de sueros inmunes y la inmunogenicidad de la vacunación siempre y cuando identifiquen y aborden el papel de los nuevos linajes en estos desenlaces.

3.1.3. Contexto

Estudios que abarcan el contexto de la aparición y posterior instauración de la pandemia de COVID-19; periodo que comprende desde diciembre de 2019 a la actualidad, enero de 2021.

3.1.4. Tipos de fuentes de evidencia

De acuerdo con el contexto de la investigación y la probable disponibilidad de una escasa variedad de algunos tipos de evidencia, se incluyeron abiertamente casi todos los tipos de estudios. Teniendo en cuenta que esta revisión es de alcance, no se realizó una limitación de las fuentes de información por diseño o tipo de publicación. Se incluyeron diseños de estudios experimentales y epidemiológicos que incluyen ensayos controlados aleatorios, ensayos controlados no aleatorios, cuasi-experimentales, estudios antes y después, estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos, estudios

de casos y controles y estudios transversales analíticos, estudios cualitativos y revisiones.

- Formato de publicación: documentos disponibles como resumen o publicación completa.
- Idioma de publicación: sin límite
- Estado de publicación: estudios pre-publicado, publicados, en prensa o literatura gris.
- Fecha de publicación: Dada la población de interés, la evidencia generada corresponde al año 2020 y 2021.

3.1.5. Criterios de exclusión

- Se excluyen los artículos de prensa y los comunicados en medios de comunicación o artículos formato resumen.

3.2. Estrategias de búsqueda

La búsqueda de evidencia se realizó a través de las bases electrónicas *Medline, Embase, Cochrane library, Lilacs, CENTRAL, Epistemonikos* y de literatura gris. Se identificaron los términos clave en lenguaje natural y lenguaje controlado para la población e intervención de interés. Posteriormente, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica compuesta por vocabulario controlado explotado como términos MeSH (*Medical Subject Headings*) y Emtree (*Embase Subject Headings*) y por lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementa con la expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, sin límites agregados.

Se elaboraron estrategias de búsqueda individuales para cada fuente de información, y se generaron reportes para garantizar la reproducibilidad y transparencia que incluye el número de resultados encontrados en cada una de las estrategias. Este paso se complementa con una búsqueda de publicaciones adicionales empleando la metodología de bola de nieve. Para cada búsqueda se generó una bitácora o reporte (Anexo 1)

3.2.1. Métodos de búsqueda complementaria

De manera complementaria se realizaron búsquedas en el motor de búsqueda Google Scholar, utilizando la estrategia de búsqueda genérica, enfocada en asegurar la identificación de la mayor parte de la información. Para esta fuente de información se elaboró 1 sintaxis de búsqueda avanzada independiente (Anexo 1). Se revisaron los 100 primeros resultados obtenidos para la estrategia de búsqueda avanzada en Google Scholar, evaluando el título de la publicación y resumen si estaba disponible. Adicionalmente, se realizaron búsquedas en las siguientes agencias e instituciones gubernamentales: Ministerio de sanidad del Reino Unido, Ministerio de salud de

Sudáfrica, NICE, CDC, EMA, ANVISA, WHO y PAHO. Para las agencias reguladoras y entidades internacionales se realizó la exploración en el motor de búsqueda de cada organización a través de una estrategia genérica con términos claves, como se describe en el Anexo 1. En caso de que la página de internet de la organización careciera de motor de búsqueda, se realizó el proceso por medio de Google.com utilizando la búsqueda avanzada. Se escogieron los primeros 50 resultados de la búsqueda para la realización de la tamización.

3.3. Selección de fuentes de evidencia

El listado con las referencias bibliográficas identificadas en las búsquedas electrónicas fue descargado en una biblioteca del programa Rayyan®, en donde se eliminaron las publicaciones duplicadas y se realizó una tamización inicial teniendo en cuenta el título y el resumen si estaba disponible, aplicando los criterios de inclusión y exclusión para cada resultado evaluado. La selección de los artículos se realizó siguiendo las consideraciones de Cochrane. Usando un título estandarizado y un formulario de resumen, se realizó un ejercicio piloto para calibrar y probar el formulario de revisión. Esta calibración permite evaluar la claridad de los criterios de elegibilidad. Inicialmente, entre dos revisores se evaluó de forma independiente el 20% de los estudios.

Posteriormente, al concretar los criterios de elegibilidad y estimar la concordancia, las referencias de las bases de datos fueron tamizadas por dos revisores de forma independiente (EV, IB) y un tercer revisor (CC) examinó las referencias excluidas. Para todos los casos, cuando existió duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, la decisión se resolvió por consenso. La información básica de los estudios incluidos fue extraída por los tres revisores (CC, EV, IB), aplicando un formato estándar diseñado en Word®. Los resultados de la tamización de referencias y selección de estudios se presentan en el Anexo 2.

Las referencias halladas en la búsqueda en las agencias reguladoras y entidades gubernamentales fueron consignadas en formatos de Word o PDF para tamizarse por dos revisores de forma independiente revisando el título del enlace y su descripción o, en los casos en que fue necesario, ingresando a la página y revisando el resumen y las generalidades del documento enlazado. Los desacuerdos fueron resueltos por consenso.

4.3.1. Selección de documentos

A partir de las referencias preseleccionadas por título y resumen, se realizó la selección de documentos mediante la revisión. Para ello, un revisor de manera independiente verificó que se cumplieran los criterios de elegibilidad (de inclusión y de exclusión) y un segundo revisor examinó las referencias excluidas por texto completo por parte del primer revisor.

Los resultados del proceso de tamización de referencias y selección de estudios finales se resumen en el diagrama de flujo *PRISMA* (Anexo 2).

4.4. Extracción de datos

Las características de la evidencia seleccionada fueron resumidas a partir de lo reportado en las publicaciones originales empleando un formato estandarizado en Excel. Los tres revisores realizaron la extracción de la información a partir de los documentos seleccionados. Un revisor examinó la pertinencia y la calidad de la información extraída. La tabla de resumen de evidencia encontrada en bases de datos incluyó las siguientes características para facilitar la descripción y análisis de los resultados encontrados:

1. País
2. Autor/Título
3. Objetivo
4. Diseño /tipo de documento
5. Variantes del virus SARS-CoV-2 y características
6. Eficiencia de la vacuna e inmunidad cruzada
7. Conclusiones de los autores
8. Financiación
9. Sujeto de estudio

La tabla de resumen de evidencia para las agencias reguladoras y gubernamentales cuenta con las siguientes características:

1. País
2. Autor/Título
3. Tipo de documento
4. Variantes del virus SARS-CoV-2 y características
5. Eficiencia de la vacuna e inmunidad cruzada
6. Conclusiones de los autores

4.5. Análisis

Se realizó un análisis descriptivo mediante una tabla de síntesis de resultados en la cual se incluyeron las características de cada uno de los documentos seleccionados. La información de agencias sanitarias y entidades de salud se registró en la tabla de evidencia. Teniendo en cuenta los tipos de documentos revisados, no se realizó la valoración de la calidad metodológica: los resultados incluidos son experimentos in vitro, experimentos en animales, revisiones narrativas y editoriales. Por esta causa, no se usan instrumentos de evaluación metodológica para los documentos seleccionados.

4. Resultados

4.1. Búsqueda, tamización y selección de resultados

La búsqueda de literatura se realizó entre el 23 de enero y el 27 de enero de 2021 obteniendo 830 resultados de los cuales, se evaluaron 750 referencias después de

remover los duplicados. En el anexo 1 se puede observar el número de resultados obtenidos en cada base de datos de acuerdo con las estrategias de búsqueda empleadas. Estas referencias fueron tamizadas por título y resumen y posteriormente, 59 referencias fueron seleccionadas para revisar en texto completo. De estas 59, 30 cumplieron los criterios de elegibilidad y se detallan sus características en la tabla 1. A través de la estrategia de búsqueda en bola de nieve no fueron identificados artículos distintos a los ya encontrados en la búsqueda y considerados en la tamización. Se identificaron, en ClinicalTrials.gov, 354 ensayos que evalúan COVID-19 e inmunidad, especialmente de vacunas. Si bien, tras revisar la totalidad de títulos y resúmenes, ninguno especifica el estudio de nuevas variantes. Por esta razón, al no mencionar nuevos linajes como objetos de estudio, no se incluyen en esta revisión.

4.2. Búsqueda en bases electrónicas y literatura gris

De las referencias seleccionadas después de la búsqueda a través de bases de datos electrónicas y literatura gris, se encontraron en Google scholar 10 editoriales, 5 experimentos in vitro y 3 modelos matemáticos. De las agencias gubernamentales, de los 400 artículos, se seleccionaron 5 documentos (ver tabla 1).

Teniendo en cuenta las búsquedas de los numerales 4.1 y 4.2, en total se incluyeron 35 referencias en la síntesis de evidencia (ver tabla 1), los artículos excluidos con las razones de su exclusión se detallan en el anexo 4.

4.3. Síntesis de la evidencia

La identificación de variantes es un hallazgo común en las secuenciaciones de genomas virales y tras más de 12 meses de circulación del virus resultan incontables. Encontrar variantes en sucesivas secuenciaciones de genomas no es anormal, como podemos verlo en el estudio de *Edward J. Steele 2020* (26), el cual buscaba comprender la estrategia genética de adaptación del virus a través de su despliegue de supuestos cambios de riboswitch en su secuencia de ARN para generar haplotipos de ARN robustos capaz de replicarse en el trasfondo genético del hospedero. En esta parte inicial de su revisión encontraron que el COVID-19 se diversifica utilizando el cambio de haplotipos de ARN con mínima alteración de la estructura de la proteína (los objetivos normales para células B y T en el desarrollo de vacunas convencionales) (26). Este estudio analizó un número importante de genomas, como por ejemplo un alineamiento a partir de 47 genomas completos del SARS-CoV-2 (COVID-19) de China. Así mismo el estudio de *Yellapu et al 2020*., identifica las variaciones genómicas presentadas por el virus SARS-CoV-2 hasta entonces, con respecto a los 540 secuencias genómicas completas, el equipo observa una gran cantidad de variaciones de nucleótidos a lo largo la estructura genómica incluidas mutaciones puntuales y delecciones.

Para entender el impacto de las variaciones genómicas del virus, en los 540 genomas descritos previamente, tradujeron las glucoproteínas de superficie, proteínas de envoltura, glucoproteina de membrana y nucleocapside, en el cual obtuvieron cerca de

436 variaciones de aminoácidos en al menos uno de los 4 genes estructurales descritos previamente; las mutaciones principales fueron para la proteína S, con un total de 202 genomas, 34 aminoácidos tenían variaciones en su cadena, seguidos de la proteína N-estructural con 65 genomas y 25 variaciones de aminoácidos (27).

Lo significativo es cuando estas variantes progresan en un linaje que se extiende y se torna predominante. Una vez un linaje toma predominancia, es fundamental evaluar su impacto en los desenlaces de interés en epidemiología y salud pública: virulencia, transmisibilidad, mortalidad, respuesta a tratamiento, inmunidad cruzada y potencial inmunogenicidad de las vacunas. Un ejemplo de esto se presenta en el estudio de Bethany *Dearlove et al 2020*., el cual busca identificar la diversidad genética en el síndrome respiratorio agudo severo observada en el coronavirus 2 (SARS-CoV-2) hasta mayo 2020, en este estudio todas las secuencias de SARS-CoV-2 disponibles en GISAID al 18 de mayo de 2020 (n = 27,989) fueron descargadas. Aunque se encuentra gran variabilidad, se enfatiza la necesidad de estudiar con mayor detenimiento la mutación D614G(28). Otro ejemplo lo presenta el estudio de *Yellapu et al 2020.* (27), el cual observó la divergencia genómica en curso entre los genomas, analizando el impacto de las variaciones genómicas en la región estructural del genoma, que es el principal objetivo para el desarrollo de candidatos a vacunas.

La preocupación que trae la aparición de variantes y la incertidumbre frente al desarrollo de inmunidad protectora, de una posible reacción cruzada derivada de infecciones con otras cepas circulantes, así como la efectividad de las vacunas contra las diferentes variantes es motivo de permanentes investigaciones.

Una de estas investigaciones es la de *Zezhong Liu 2020* (29)., quien realiza un estudio en el que demuestra que la inmunización de ratones con una vacuna de subunidad candidata que consiste en SARS-CoV-2 RBD y un fragmento Fc de IgG humana, actúa como inmunopotenciador y provoca títulos altos de anticuerpos específicos de RBD con fuerte actividad neutralizante contra el SARS pseudotipado y relacionado con infecciones por CoV-2, es decir que los antisueros de ratón también podrían neutralizar eficazmente la infección por SARS-CoV-2 pseudotipado con varias mutaciones naturales en RBD y la IgG extraída de los antisueros de ratón también podría mostrar neutralización contra el SARS-CoV pseudotipado y el coronavirus relacionado con el SARS (SARSr-CoV).

Por lo descrito con anterioridad, a continuación, se presenta la revisión de las variantes de mayor peso y su información respecto a la inmunidad.

Variante con un reemplazo de aminoácidos Gly614 en la proteína de pico

La presión selectiva aguda de la inestabilidad de la proteína S, que ha sido un talón de Aquiles del virus, se resolvió mediante la mutación D614G (30,31). Además de una comprensión incompleta del mecanismo molecular por el cual la mutación D614G ejerce su efecto, los impactos completos en la salud de esta mutación tampoco están claros todavía. Durante un período de varios meses, la mutación D614G reemplazó a la cepa

inicial de SARS-CoV-2 identificada en Wuhan y en junio de 2020 se convirtió en la forma dominante del virus que circula a nivel mundial (3). Los estudios en células respiratorias humanas y en modelos animales demostraron que, en comparación con la cepa del virus inicial, la cepa con la sustitución D614G tiene una mayor infectividad y transmisión (4). No obstante, no se ha demostrado que la D614G sea más virulenta, que aumente la mortalidad o altere la eficacia de los diagnósticos de laboratorio, de las intervenciones terapéuticas, de las vacunas o de las medidas preventivas de salud pública existentes (30).

Al inicio existía preocupación por una posible deriva antigénica, sugiriendo que las vacunas dirigidas a proteína S (D614) pueden ofrecer una protección limitada contra virus con proteína S (G614) y que los anticuerpos en individuos expuestos no ofrecerían protección cruzada (4). Algunos estudios han demostrado que la inmunidad humoral probablemente protege contra ambas variantes (5-7). Yuan y Li emplearon la predicción *in silico* de 12 epítopos de células B lineales y 53 discontinuos de la proteína S y encontraron que la mutación D614G tenía un impacto insignificante en los epítopos predichos(23). La mayoría de los otros experimentos demuestran una neutralización similar de las variantes D614 y G614 por anticuerpos o antisueros de pacientes dirigidos contra una u otra variante de la proteína S (9). Se han evaluado varias vacunas candidatas en modelos de ratón, obteniendo anticuerpos con actividad neutralizante comparable contra S (D614) y S (G614) (10). 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 S (18). Aun así y dada la importancia de S para la entrada del virus y como objetivo de la respuesta neutralizante del huésped, las implicaciones biológicas de la mutación D614G están bajo intensa escrutinio (33,(36).

Se ha demostrado una sensibilidad equivalente global de la variantes D614G en los 25 sueros humanos convalecientes y 6 mAbs de unión a RBD, lo que sugiere que la sustitución D614G no cambia significativamente las propiedades de neutralización del SARS-CoV-2 (12). Algunos sueros y mAbs, como el suero nº 1 y el REGN10987, mostraron potencias de neutralización ligeramente diferentes contra los dos virus, lo que sugiere diferencias sutiles en las propiedades de unión de Ab (12). Estos datos también sugieren que los enfoques de vacunas actuales dirigidos contra el pico de WT deberían ser efectivos contra las cepas D614G (13). Así mismo el estudio de Bethany Dearlove et al 2020, consideró si la mutación D614G coincidía con los objetivos de las respuestas de anticuerpos y células T encontrando que los anticuerpos de la proteína S nativa tendrían una reacción cruzada con la proteína que contiene la variante en mención (28).

Clúster 5 (ΔFVI-spike)

Las variantes correspondientes al Clúster 5 (denominado ΔFVI-spike por el Danish State Serum Institute) poseen varias mutaciones diferentes en la proteína de pico del virus (39). Las mutaciones específicas incluyen una deleción de los residuos de histidina y valina en las posiciones 69 y 70 de la proteína, Y453F (un cambio de tirosina a

fenilalanina en la posición 453, dentro del dominio de unión al receptor de la proteína de pico), I692V (isoleucina a valina en la posición 692), M1229I (metionina a isoleucina en la posición 1229) y una sustitución no conservadora S1147L (39–41). Se cree que estas variantes se transmiten de visones a humanos a través de granjas de visones (42). Desde abril de 2020, se conocía que el virus infectaba visones a través de trabajadores humanos en granjas de los Países Bajos (43) Una vez que el COVID-19 llega a una granja de visones, se propaga muy rápidamente entre los animales y las manadas infectadas pueden convertirse en un reservorio viral de nuevos brotes en humanos (44,45). En Dinamarca, la secuenciación de 7108 muestras humanas mostró variantes de visón en 326 (4,6%) (46). En septiembre de 2020 se identificaron doce casos humanos de infección por el grupo 5 en la región de Jutlandia del Norte (42).

La mutación Y453F, relacionada con el visón tanto en Dinamarca como en los Países Bajos, se encuentra en el RBD y es probablemente una adaptación al receptor ACE2 del visón, pero también aumenta la afinidad por el ACE2 humano y se replica tan eficientemente como el tipo salvaje (45,47,48). No obstante, con base en los pocos casos, no hay evidencia de que la infección por el Clúster 5 esté asociada con síntomas más severos ni cambios en la transmisibilidad (49). Otra inquietud respecto al Clúster 5 se dio tras un ensayo de neutralización que midió la actividad del plasma convaleciente y los sueros de conejos inmunizados e indicó un impacto potencial en la inmunidad mediada por anticuerpos (40). La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que las nuevas variantes del clúster 5 tenían una sensibilidad moderadamente disminuida a los anticuerpos neutralizantes (50).

La acción de salud pública determinó el sacrificio de todos los visones de cría, incluidos los animales reproductores, el cierre de siete municipios en el norte de Jutlandia, incluida la restricción del movimiento entre estos, la prueba de los 280.000 habitantes y la secuenciación de todas las muestras positivas (42). Desde mediados de septiembre de 2020, no se han identificado nuevos casos de infección por Clúster 5 (1). Tras el bloqueo y las pruebas masivas, el gobierno danés anunció el 19 de noviembre de 2020 que las nuevas variantes con toda probabilidad se habían extinguido (40).

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 501Y (4). Esta primera variante no generó grandes preocupaciones dado que su proporción no supera el 2% de las muestras secuenciadas de los nuevos contagios (51). Para finales de septiembre una nueva variante del linaje 501Y fue encontrada en muestras del sudeste de Inglaterra (52). Esta variante número 2 (también llamado también llamado B.1.1.7, 20B / 501Y.V1 y VOC-202012/01) se había convertido en la cepa predominante; para mediados de diciembre, pasó de significar el 0.1% en muestras secuenciadas al 49% de los nuevos casos detectados. El linaje 501Y posee 23 mutaciones respecto a la cepa original de Wuhan, 17 de estas 23 mutaciones aparecieron de forma repentina (4). La mutación más inquietante se encuentra en la proteína del pico o la espiga; un cambio de asparagina (N) a tirosina (Y) en el sitio de aminoácidos 501 (53). Este cambio se encuentra en el pico, dentro del dominio de unión

al receptor de glucoproteína (RBD), el sitio que se une al receptor de la enzima angiotensina 2 humana (ACE2 humana). Las mutaciones en el RBD pueden cambiar el reconocimiento de anticuerpos y la especificidad de unión a ACE2. Los estudios estructurales de la nueva cepa indican que el cambio puede aumentar la unión de las espigas con los receptores ACE2 lo que permite una entrada más eficiente a las células huéspedes (1).

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) (54,55). Al ser 75% más transmisible que las cepas primarias, ha tenido una amplia facilidad para propagarse y convertirse en la cepa dominante del Reino Unido para diciembre de 2020 y enero de 2021. Para el 15 de enero de 2021 se había identificado la variante 2 de la cepa 501Y en 55 países, entre ellos, Dinamarca, Hong Kong, Italia, Japón, España, Singapur, Sudáfrica y Estados Unidos (55).

En cuanto al potencial inmunogénico de las vacunas hacia esta variante, ha surgido una preocupación generalizada que ha impulsado a los desarrolladores a realizar pruebas para validar la eficacia de sus compuestos. Entre estos, llama la atención los experimentos hechos por BioNTech y Pfizer y Moderna para avalar la eficacia de sus vacunas. Muik et al realizaron un experimento que buscaba definir si un virus con el conjunto completo de mutaciones en el pico del linaje B.1.1.7 sería neutralizado eficazmente por sueros inmunes a BNT162b2 (sueros derivados de la vacuna BioNTech y Pfizer) a través de la estimación de título geométricos de neutralización (56). En relación del título medio geométrico de neutralización del 50% (GMT) de los sueros contra el VSV con pseudotipado B.1.1.7 del linaje SARS-CoV-2 y el VSV con pseudotipado de pico de referencia de Wuhan fue de 0,79, lo que indica que no es biológicamente significativa la diferencia en la actividad de neutralización contra los dos pseudovirus (56). El estudio de Xie et al, que probó el compuesto BNT162b2, evidenció que la proporción del 50% de neutralización GMT de los sueros contra el virus Y501 con respecto al virus N501 fue de 1,46, lo que indica que no hay reducción en la actividad de neutralización contra el virus que porta el pico Y50. Este estudio concluye que la vacuna de BioNTech y Pfizer confiere protección contra el nuevo linaje (52).

Wang et al, realizaron un nuevo experimento en una cohorte de 20 voluntarios que recibieron las vacunas Moderna (mRNA-1273) o Pfizer-BioNTech (BNT162b2) (57). Este experimento tuvo como objetivo medir la actividad de anticuerpos y células B de memoria en sueros de inmunizados. La actividad contra las variantes de SARS-CoV-2 que codifican E484K o N501Y se redujo en un margen pequeño pero significativo. De acuerdo con estos hallazgos, los anticuerpos monoclonales (mAb) provocados por la vacuna neutralizan potentemente el SARS-CoV-2, dirigiéndose a varios epítopos de epítopos de RBD diferentes en común con los mAb aislados de donantes infectados. Los análisis estructurales de mAbs complejados con el trímero S sugieren que el S codificado por vacuna y por virus adopta conformaciones similares para inducir

anticuerpos anti-RBD equivalentes. Sin embargo, la neutralización por 14 de los 17 mAb más potentes probados se redujo o anuló por mutaciones K417N, E484K o N501Y (57). La vacuna COVAXIN de origen indio también fue probada con la nueva variante de origen inglés B.1.1.7., el estudio de Sapkal et al, concluye que la vacuna COVAXIN posee una actividad de neutralización contra la variante del Reino Unido y contra la cepa heteróloga, con una eficacia similar, en los sueros de los individuos vacunados (58).

Un trabajo de McCoy et al evaluó las respuestas de anticuerpos inducidas por la infección con el virus original del SARS-CoV-2 en las nueva variante (59). Los anticuerpos policlonales en el suero de pacientes infectados a principios de 2020 se mantuvieron activos contra la mayoría de los pseudotipos de Spike mutados (59). La mayoría de las muestras de suero fueron igualmente capaces de neutralizar el pseudotipo B.1.1.7 Spike, sin embargo, la potencia se redujo en un pequeño número de muestras (3 de 36) entre 5 y 10 veces (59).

Variante 501Y.V2 sudafricana

Desde octubre ha sido identificada una nueva variante 501Y en Sudáfrica que recibe el nombre 501.V2 o linaje B.1.351. Los análisis filogenéticos evidencian que el origen de esta nueva cepa es distinto al linaje de la variante VOC 202012/01 o variante 2 de Inglaterra y posee varias mutaciones que la diferencian (60). Para noviembre de 2020, esta nueva variante había reemplazado a los linajes comúnmente encontrados en los nuevos casos reportados de 3 provincias de Sudáfrica (Eastern Cape, Western Cape y KwaZulu-Natal) (61). Los análisis genómicos muestran que la variante 501.V2 desplazó rápidamente a otros linajes que circulan en Sudáfrica (62,63). Se ha sugerido que la variante está asociada con una carga viral más alta, lo que puede indicar un potencial de mayor transmisibilidad (52). 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 peores resultados (64). Al 16 de enero, la variante 501Y.V2 de Sudáfrica había sido reportada en otros 23 países (65). 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 el pico del virus: N501Y (un cambio de asparagina (N) a tirosina (Y) en la posición de aminoácidos 501), K417N y E484K(5–7). La mutación N501Y es la misma documentada en las nuevas variantes del Reino Unido (66,67). La mutación E484K parece estar asociada al escape de anticuerpos neutralizantes (52,68).

Del mismo modo que la nueva variante británica ha generado una amplia incertidumbre, el linaje sudafricano ha despertado el temor en la comunidad internacional en especial por la mutación E484K y su presunta asociación con el escape a anticuerpos neutralizantes. Un estudio de Wang et, que buscaba determinar la respuesta de las variantes B.1.1.7 y B.1.351 a anticuerpos neutralizantes, devela datos preocupantes (3). B.1.1.7 es refractario a la neutralización por la mayoría de mAbs al dominio N-terminal

(NTD) del pico y relativamente resistente a varios mAbs al dominio de unión al receptor (RBD). Es modestamente más resistente al plasma de convalecencia (~ 3 veces) y al suero de las vacunas (~ 2 veces) (3). Los hallazgos en B.1.351 son más preocupantes en el sentido de que esta variante no solo es refractaria a la neutralización por la mayoría de los mAb NTD, sino también por múltiples mAb individuales para el motivo de unión al receptor en RBD, en gran parte debido a una mutación E484K, aunque algunas combinaciones de mAb retienen la actividad. Además, B.1.351 es notablemente más resistente a la neutralización por plasma de convalecencia (~ 11-33 veces) y sueros vacunados (~ 6.5-8.6 veces) (3).

En el estudio de Wu et al en el cual se prueba la vacuna de Moderna (mRNA-1273) para múltiples variables, se evidencia que las mutaciones individuales que son características de los linajes B.1.1.7 y B.1.351 tuvieron un impacto similar en la neutralización cuando se probaron en VSV o en ensayos de lentivirus PsVN (24). A pesar de las disminuciones observadas, el GMT de los títulos de VSV PsVN en sueros de vacunados humanos contra la variante B.1.351 se mantuvo en ~ 1/300. Tomados en conjunto, estos datos demuestran una neutralización reducida pero aún significativa frente a la variante B.1.351 completa después de la vacunación con ARNm-1273 (24). El estudio de Xie et al, comentado previamente, también sostiene que la vacuna BNT162b2 proveería inmunidad para la variante sudafricana (52). No obstante, existe una limitante considerable en este estudio: el virus Y501, usado en el experimento, no incluye el conjunto completo de mutaciones de pico encontradas en el linaje de rápida propagación de Sudáfrica (52).

Un estudio chino que buscaba evaluar la infectividad y los fenotipos de escape de neutralización potencialmente causados por las nuevas mutaciones encontró que la variante 1 como la variante 2 de N501Y (variantes británicas) redujeron la sensibilidad de neutralización a la mayoría de los mAb (6/8) probados, mientras que N501Y.V2 incluso anuló la actividad neutralizante de dos mAb (69). Tomados en conjunto, los resultados sugieren que N501Y.V1 y N501Y.V2 reducen la sensibilidad de neutralización a algunos sueros y mAb convalecientes. En particular, dos mAb (CQ026 y CQ038) no mostraron actividad neutralizante para N501Y.V2 (69). Un estudio sudafricano comprobó que la abrumadora mayoría de los anticuerpos monoclonales que ya se encuentran en camino de obtener la licencia se dirigen a los residuos K417 o E484 y, por lo tanto, serán ineficaces contra 501Y.V2 (70). Casi la mitad de los sueros probados (21 de 44, 48%) no tenía actividad de neutralización detectable, y solo tres muestras (7%) retuvieron títulos (70). En particular, estas tres muestras se obtuvieron de individuos que informaron una enfermedad grave y que tenían algunos de los títulos de neutralización más altos contra el virus original (70).

Variante B.1.1.28.1 o variante brasileña

Esta nueva cepa fue puesta en conocimiento público en Japón, el 6 de enero de 2021, tras su identificación en 4 personas que arribaron a Tokio desde el Amazonas brasilero(71). La fundación Oswaldo Cruz ya tenía indicios de una nueva cepa circulante

en el estado Amazonas desde julio de 2020. 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 (54,72). El documento identifica el cambio E484K (presente en B.1.1.248) como ampliamente extendido entre las muestras de nuevos contagios (54).

El documento publicado por Voloch et al reporta la secuenciación de 180 genomas virales obtenidos en Rio de Janeiro desde abril a diciembre de 2020 (54). Se identificó un nuevo linaje originado de la cepa B.1.1.2.8 (variante detectada hacia el mes de octubre en Brasil) con cinco variantes de un solo nucleótido (SNV): C100U, C28253U, G28628U, G28975U y C29754U. El SNV G23012A (E484K), en el dominio de unión al receptor de la proteína Spike, se extendió ampliamente por las muestras (72). Esta mutación se asoció previamente con el escape de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2. No hemos encontrado trabajos que evalúen la respuesta a la inmunidad cruzada o mediada por vacunas. No obstante, comparte la mutación E484K lo que le puede conferir características similares a la variante sudafricana.

Variantes identificadas en Colombia

Para el 7 de enero, se habían identificado en el país 21 variantes distintas (73). En diciembre de 2020, Laiton et al describen más de 12 linajes de SARS-CoV-2. Los datos filogenéticos demuestra que la mayoría de las introducciones Latina se produjeron en Europa (73). En Colombia, las variantes predominantes provienen del linaje B.1, el linaje global predominante durante 2020 que ha sido subdividido en más de 70 sublinajes. Algunas mutaciones D614G pertenecen a esta variante. Para enero 31 de 2020, el Ministerio de Salud y Protección Social y el Instituto Nacional de Salud reportaron la presencia en Colombia de dos pacientes contagiados con la variante del linaje B.1.1.28 (el linaje brasileño). Estos casos fueron identificados en Leticia, Amazonas. No se conoce trasmisión aún en el territorio nacional. (74)

Tabla 1. Características de los estudios

Autor y año	Título del documento	País	Objetivo del estudio	Tipo de estudio	Descripción de variante	Eficacia de la vacuna/inmunidad cruzada	Conclusión	Financiación	Sujetos de estudio
Muik et al. 2021 (56)	Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera	Alemania	Definir si un virus con el conjunto completo de mutaciones en el pico del linaje B.1.1.7 sería neutralizado eficazmente por sueros inmunes a BNT162b2.	Experimento	Variante B.1.1.7 o VOC-202012/01	En relación del título medio geométrico de neutralización del 50% (GMT) de los sueros contra el VSV con pseudotipado B.1.1.7 del linaje SARS-CoV-2 y el VSV con pseudotipado de pico de referencia de Wuhan fue de 0,79, lo que indica que no es biológicamente significativo diferencia en la actividad de neutralización contra los dos pseudovirus	La neutralización conservada de los pseudovirus que llevan el pico B.1.1.7 por sueros inmunes a BNT162b2 hace que sea muy poco probable que los virus variantes del Reino Unido escapen a la protección mediada por BNT162b2	BioNTech y Pfizer	Sueros humanos
Wang et al. 2021 (3)	Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7 to Antibody Neutralization	Estados Unidos	Definir si las variantes de Reino Unido y Sudáfrica refractario a la neutralización por la mayoría de mAbs al dominio N-terminal (NTD) del pico y relativamente resistente a varios mAbs al dominio de unión al receptor (RBD).	Experimento	Variante B.1.1.7 o VOC-202012/01 y B.1.351	B.1.1.7 es refractario a la neutralización por la mayoría de mAbs al dominio N-terminal (NTD) del pico y relativamente resistente a varios mAbs al dominio de unión al receptor (RBD). Es modestamente más resistente al plasma de convalecencia (~ 3 veces) y al suero de las vacunas (~ 2 veces). Los hallazgos en B.1.351 son más preocupantes en el sentido de que esta variante no solo es refractaria a la neutralización por la mayoría de los mAb NTD, sino también por múltiples mAb individuales para el motivo de unión al receptor en RBD, en gran parte debido a una mutación E484K, aunque algunas combinaciones de mAb retienen la actividad. Además, B.1.351 es notablemente más resistente a la neutralización por plasma de convalecencia (~ 11-33 veces) y sueros vacunados (~ 6.5-8.6 veces).	B.1.351 y variantes emergentes con mutaciones de pico similares presentan nuevos desafíos para la terapia con mAb y amenazan la eficacia protectora de las vacunas actuales.	No menciona	Sueros humanos
Wu et al. 2021 (24)	mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants	Estados Unidos	Evaluar la respuesta de las nuevas variantes a la vacuna de Moderna mRNA-1273	Experimento	Variantes de pico de 20E (EU1), 20A.EU2, D614G-N439, mink cluster 5, B.1.1.7 y B.1.351	El título medio geométrico (GMT) de los sueros humanos de los participantes del ensayo clínico en el ensayo VSV PsVN utilizando el pico D614G fue 1/1852. Los pseudovirus del VSV con espigas que contienen K417N-E484K-N501Y-D614G y mutaciones completas de B.1.351 dieron como resultado una reducción de GMT de 2,7 y 6,4 veces, respectivamente, en comparación con el pseudovirus del VSV D614G. Es importante destacar que el VSV PsVN GMT de estos sueros humanos a la variante de pico B.1.351 completo fue todavía 1/290, con todos los sueros evaluados capaces de neutralizar completamente. Similar, los sueros de NHP inmunizados con 30 o 100 µg de ARNm-1273 tenían GMT de VSV PsVN de ~ 1/323 o 1/404, respectivamente, frente a la variante de pico B.1.351 completa con una reducción de ~ 5 a 10 veces en comparación con D614G. Las mutaciones individuales que son características de las variantes B.1.1.7 y B.1.351 tuvieron un impacto similar en la neutralización cuando se probaron en VSV o en ensayos de lentivirus PsVN. A pesar de las disminuciones observadas, el GMT de los títulos de VSV PsVN en sueros de	Tomados en conjunto, estos datos demuestran una neutralización reducida pero aún significativa frente a la variante B.1.351 completa después de la vacunación con ARNm-1273.	Intramural Research Program of the Vaccine Research Center (VRC), National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), National Institutes of Health (NIH)	Sueros humanos

						vacunados humanos contra la variante B.1.351 se mantuvo en ~ 1/300.			
Wang et al. 2021 (57)	mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants	Estados Unidos	Informar sobre las respuestas de anticuerpos y células B de memoria en una cohorte de 20 voluntarios que recibieron las vacunas Moderna (mRNA-1273) o Pfizer-BioNTech (BNT162b2).	Experimento	Variante B.1.1.7 o VOC-202012/01 y B.1.351	Para determinar si el plasma de los individuos vacunados puede neutralizar las variantes circulantes de SARS-CoV-2 de interés y los mutantes que surgen in vitro bajo la presión del anticuerpo se probó el plasma de la vacuna contra un panel de 10 virus de pseudotipo mutante, incluido el N501Y (B1. 1.7), K417N, E484K y la combinación de estas 3 mutaciones RBD (variante 501Y.V2) 12-17. El plasma de la vacuna fue significativamente menos eficaz en la neutralización del virus VIH-1 pseudotipado con ciertas proteínas S mutantes del SARS-CoV-2. Entre los plasmas voluntarios probados hubo una disminución de 1 a 3, de 1,3 a 2,5 y de 1,1 a 3 veces en la actividad neutralizante contra E484K, N501Y y la combinación K417N: E484K: N501Y respectivamente. La actividad neutralizante del plasma provocada por la vacunación con ARNm es variable pero significativamente menos efectiva contra mutantes de RBD particulares en el panel probado.	Tomados en conjunto, los resultados sugieren que los anticuerpos monoclonales en uso clínico deben probarse contra variantes de reciente aparición, y que es posible que las vacunas de ARNm deban actualizarse periódicamente para evitar una posible pérdida de eficacia clínica.	NIH	Sueros humanos
Xie et al. 2021 (52)	Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera	Estados Unidos	Determinar neutralización de la vacuna BNT162b2 a las variantes Reino Unido y Sudáfrica	Experimento	Variante B.1.1.7 o VOC-202012/01 y B.1.351	La proporción del 50% de neutralización GMT de los sueros contra el virus Y501 con respecto al virus N501 fue de 1,46, lo que indica que no hay reducción en la actividad de neutralización contra el virus que porta el pico Y501 (material complementario).	La evolución en curso del SARS-CoV-2 requiere un seguimiento continuo de la importancia de los cambios en la cobertura de la vacuna. Esta vigilancia va acompañada de preparativos para la posibilidad de que una futura mutación en el SARS-CoV-2 requiera un cambio de cepa de vacuna. Esta actualización de la vacuna se vería facilitada por la flexibilidad de la tecnología de vacunas basada en ARNm.	BioNTech y Pfizer	Sueros humanos
Mc Coy et al. 2021 (59)	The impact of Spike mutations on SARS-CoV-2 neutralization	Reino Unido	Comprender si las respuestas de anticuerpos inducidas por la infección con el virus original del SARS-CoV-2 o las vacunas actuales seguirán siendo eficaces contra las variantes del virus	Experimento	Variante B.1.1.7 o VOC-202012/01	Los anticuerpos policlonales en el suero de pacientes infectados a principios de 2020 se mantuvieron activos contra la mayoría de los pseudotipos de Spike mutados. La mayoría de las muestras de suero fueron igualmente capaces de neutralizar el pseudotipo B.1.1.7 Spike, sin embargo, la potencia se redujo en un pequeño número de muestras (3 de 36) entre 5 y 10 veces.	Este estudio subraya tanto el potencial de escape de anticuerpos neutralizantes debido a mutaciones en Spike como la resistencia relativa de las respuestas séricas en comparación con los mAb individuales	Fondo de Respuesta al Coronavirus de la UCL	Sueros humanos
Sapkal et al. 2021 (58)	Neutralization of UK-variant VUI-202012/01	India	Definir si la variante B.1.1.7	Experimento	Variante B.1.1.7 o	Una actividad de neutralización comparable de los sueros de los individuos vacunados mostrada contra la variante del Reino Unido y la cepa heteróloga con una eficacia similar	Este estudio disipa la incertidumbre de un posible escape de neutralización.	No menciona	Sueros humanos

	with COVAXIN vaccinated human serum		responde a la vacuna COVAXIN		VOC-202012/01				
Peng et al. 2021 (69)	Emerging SARS-CoV-2 variants reduce neutralization sensitivity to convalescent sera and monoclonal antibodies	China	Abordar la infectividad y los fenotipos de escape de neutralización potencialmente causados por estas mutaciones	Experimento	Variante B.1.1.7 o VOC-202012/01 y B.1.351	La variante 1 como la variante 2 de N501Y redujeron la sensibilidad de neutralización a la mayoría de los mAb (6/8) probados, mientras que N501Y.V2 incluso anuló la actividad neutralizante de dos mAb. Tomados en conjunto, los resultados sugieren que N501Y.V1 y N501Y.V2 reducen la sensibilidad de neutralización a algunos sueros y mAb convalecientes. En particular, dos mAb (CQ026 y CQ038) no mostraron actividad neutralizante para N501Y.V2. Además, la Variante 2 redujo la sensibilidad de neutralización con el mAb CQ046 más potente en 26 veces, en comparación con la del pseudovirus WT. El IC 50de mAb CQ046 aumentó de 7,4 ng / ml (WT) a 194 ng / ml.	Juntos, tanto N501Y Variant 1 como Variant 2 redujeron la sensibilidad de neutralización a la mayoría de los mAbs probados, mientras que N501Y.V2 incluso anuló la actividad neutralizante de dos mAbs.	Proyecto de Emergencia de la Comisión de Ciencia y Tecnología de Chongqing	Sueros humanos
Moore et al. 2021 (70)	SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma	Sudáfrica	Mostrar que las mutaciones de pico en el linaje 501Y.V2 confieren un escape de neutralización de múltiples clases de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el SARS-CoV-2	Experimento	Variante B.1.351	Casi la mitad (21 de 44, 48%) no tenía actividad de neutralización detectable, y solo tres muestras (7%) retuvieron títulos de ID 50 > 400. En particular, estas tres muestras se obtuvieron de individuos que informaron una enfermedad grave y que tenían algunos de los títulos de neutralización más altos contra el virus original. Para definir la ubicación de las mutaciones de escape dominantes, también se evaluó la neutralización frente a la construcción viral quimérica RBD que contiene solo tres mutaciones 501Y.V2 (K417N, E484K, N501Y)) -medio). También se observó una pérdida sustancial de neutralización contra el mutante solo RBD, con el 27% de las muestras perdiendo toda la actividad contra los mutantes triples RBD, mientras que solo el 23% retuvo títulos más altos de ID 50 > 400. Estos datos proporcionan más evidencia del predominio de los anticuerpos neutralizantes de Clase 1 y Clase 2 en sueros policlonales. Sin embargo, las diferencias en la neutralización entre la quimera solo RBD y 501Y.V2 también destacan la contribución de las mutaciones 501Y.V2 NTD (L18F, D80A, D215G y Δ242-244) al escape de neutralización. Esto fue particularmente evidente en las muestras de títulos más altos, que retuvieron un título medio de 50 680 ID contra el mutante solo RB	La abrumadora mayoría de los anticuerpos monoclonales que ya se encuentran en camino de obtener la licencia se dirigen a los residuos K417 o E484 y, por lo tanto, serán ineficaces contra 501Y.V2.	No menciona	Sueros humanos
Cheng et al. 2021 (75)	Impact of South African 501.V2 Variant on SARS-CoV-2 Spike Infectivity and Neutralization: A Structure-based Computational Assessment	Estados Unidos	Evaluar los efectos de las correspondientes sustituciones de aminoácidos en el dominio de unión al receptor spike (S) (RBD) de las variantes sobre las interacciones con el receptor ACE2 humano y los anticuerpos monoclonales	Experimento	Variante B.1.351	Un análisis del impacto de la mutación en las interacciones con los mAb que se dirigen al pico indica que las sustituciones K417N y E484K también pueden abolir los puentes salinos entre el pico y los mAb seleccionados, como REGN10933, BD23, H11_H4 y C105, reduciendo así la afinidad de unión y eficacia de	La vigilancia genómica / molecular asistida puede proporcionar información para acelerar el diseño de estudios experimentales en respuesta a la pandemia.	No menciona	Sueros humanos

			(mAb) informados anteriormente para neutralizar el pico						
Hou et al. 2020 (76)	SARS-CoV-2 D614G Variant Exhibits Enhanced Replication ex vivo and Earlier Transmission in vivo	Estados Unidos	Diseñar variantes que albergan la sustitución D614G para evaluar transmisibilidad, entre otros desenlaces.	Experimento	Variante A23403G con un reemplazo de aminoácidos Gly614 en la proteína de pico	Los datos sugieren que las vacunas que codifican la glicoproteína D614 S ancestral generarán títulos de neutralización robustos contra los aislados G614 contemporáneos, lo que respalda el desarrollo continuo de las formulaciones de vacunas existentes.	La variante D614G mostró una transmisión de gotitas significativamente más rápida entre hámsteres que el virus WT, poco después de la infección.	No menciona	Experimento animal en hámsteres
Ahmadpour et al. 2020 (77)	Impact of Circulating SARS-CoV-2 Mutant G614 on the COVID-19 Pandemic.	Francia	Evaluar el impacto de la circulación de la variante D614G	Revisión narrativa	Variante A23403G con un reemplazo de aminoácidos Gly614 en la proteína de pico	Los virus portadores D614 o G614 pueden neutralizarse de forma cruzada sugiriendo que el locus no es crítico para la inmunidad mediada por anticuerpos. Es poco probable que tenga un impacto importante en la eficacia de vacunas que están actualmente en trámite, algunas de los cuales se dirigen exclusivamente al RBD.	La variante G614 se asocia con una mayor carga viral del tracto respiratorio superior, mayor infectividad, mayor incorporación de proteína S total en el virión. Sin embargo, no parece estar correlacionado con una mayor gravedad de la enfermedad o escapar de los anticuerpos neutralizantes.	No menciona	No aplica
Baric et al. 2020 (78)	Emergence of a Highly Fit SARS-CoV-2 Variant	Estados Unidos	Describir la importancia de una nueva variante	Revisión narrativa	Variante A23403G con un reemplazo de aminoácidos Gly614 en la proteína de pico	Los autores utilizaron un panel de muestras de suero para probar si la variante G614 es tan sensible a la neutralización como la cepa ancestral Afortunadamente, los resultados mostraron que es tan sensible a las muestras de suero como la cepa D614 y, por lo tanto, puede disipar los temores de que pueda escapar a la inmunidad provocada por la vacuna.	Hay una necesidad crítica de seguimiento proactivo, en lugar de reactivo, del SARS-CoV-2 y otros posibles coronavirus emergentes.	No menciona	No aplica
Tuccori et al. 2020 (20)	Anti-SARS-CoV-2 neutralizing monoclonal antibodies: clinical pipeline	Italia	Discutir la eficacia de los mAbs neutralizantes anti-SARS-CoV-2 que se encuentran actualmente en sus fases más avanzadas de desarrollo clínico y, por lo tanto, representan los candidatos más probables para su aprobación para uso clínico	Revisión narrativa	Variante con un reemplazo de aminoácidos Gly614 en la proteína de pico	CT-P59 neutraliza la variante D614G	Es una prioridad identificar a aquellos pacientes que podrían recibir el mayor beneficio de estos mAb, maximizando así el uso adecuado de los recursos.	No menciona	No aplica

Weissman et al. 2020 (17)	D614G Spike Mutation Increases SARS CoV-2 Susceptibility to Neutralization	Estados Unidos	Determinar si D614G también podría mediar en el escape de neutralización que podría comprometer la eficacia de la vacuna	Experimento	Variante con un reemplazo de aminoácidos Gly614 en la proteína de pico	Se evaluaron sueros de ratones inmunizados con picos, primates no humanos y seres humanos para la neutralización de pseudovirus que portan el pico D614 o G614. En todos los casos, el pseudovirus G614 fue moderadamente más susceptible a la neutralización. El pseudovirus G614 también fue más susceptible a la neutralización por anticuerpos monoclonales de dominio de unión al receptor (RBD) y sueros convalecientes de personas infectadas con cualquiera de las formas del virus. La microscopía electrónica de tinción negativa reveló un mayor porcentaje de la conformación 1-RBD "arriba" en el pico G614, lo que sugiere una mayor exposición del epítopo como un mecanismo de mayor vulnerabilidad a la neutralización.	Con base en estos hallazgos, no se espera que la mutación D614G sea un obstáculo para el desarrollo actual de la vacuna.	BioNTech y Pfizer. NIH	Sueros humanos y animales
Corbett et al. 2020 (34)	SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness	Estados Unidos	Probar la inmunogenicidad de un nuevo tipo de vacuna	Experimento	Variante con un reemplazo de aminoácidos Gly614 en la proteína de pico	Para medir aún más la inmunogenicidad en un amplio rango de dosis, se inmunizaron ratones BALB / c con 0.0025-20 µg de ARNm-1273, lo que reveló una fuerte correlación positiva entre la unión inducida por ARNm-1273 dependiente de la dosis y las respuestas de anticuerpos neutralizantes de pseudovirus (Datos extendidos Fig. .5). Se evaluaron ratones BALB / cJ que recibieron una dosis única de ARNm-1273 para determinar la utilidad de una vacuna de dosis única. Se indujeron anticuerpos de unión a S en ratones inmunizados con una dosis de 1 µg o 10 µg de ARNm-1273. La dosis de 10 µg provocó la actividad del anticuerpo neutralizador de pseudovirus que aumentó entre la semana 2 y la semana 4, alcanzando 315 IC50 GMT recíprocos (Datos extendidos, Fig. 6a, b). Estos datos demuestran que el ARNm que expresa SARS-CoV-2 S (2P) es un potente inmunógeno y que la actividad neutralizadora de pseudovirus se puede provocar con una sola dosis.	Aquí mostramos que el ARNm-1273 induce potentes respuestas de anticuerpos neutralizantes tanto para el SARS-CoV-2 de tipo salvaje (D614) como para el mutante 2 D614G, así como las respuestas de células T CD8 +, y protege contra la infección por SARS-CoV-2 en los pulmones y la nariz. de ratones sin evidencia de inmunopatología. El mRNA-1273 se encuentra actualmente en un ensayo de fase III para evaluar su eficacia.	Moderna	Experimento animal en ratones
Mc Auley et al. 2020 (18)	Experimental and in silico evidence suggests vaccines are unlikely to be affected by D614G mutation in SARS-CoV-2 spike protein	Estados Unidos	Definir la posibilidad que la variante D614G afecte la efectividad de las vacunas.	Experimento	Variante con un reemplazo de aminoácidos Gly614 en la proteína de pico	Los ensayos de neutralización de virus se realizaron utilizando sueros de hurones que recibieron dos dosis de la vacuna INO-4800 COVID-19 y aislados de virus australianos (VIC01, SA01 y VIC31) que poseen o carecen de esta mutación, pero son comparables por lo demás. A través de este enfoque, apoyado por el modelado biomolecular de esta mutación y la mutación P314L comúnmente asociada en la ARN polimerasa dependiente de ARN, se demostró que no hay evidencia experimental que la proteína de pico del SARS-CoV-2 afecta negativamente la eficacia de la mayoría de las vacunas. Además, demostraron que es poco probable que el sitio de escisión de elastasa putativo introducido por la mutación D614G sea accesible para las proteasas.	Se insta a tener precaución cuando estas mutaciones se describen en artículos preimpresos porque inferencias prematuras sobre sus efectos sin pruebas experimentales de apoyo podrían resultar en un frenesí mediático y potencialmente socavar la confianza pública en las vacunas.	No menciona	Experimento animal en hurones
Grant et al. 2020 (79)	Immunisation, asymptomatic infection, herd immunity and the new variants of COVID 19	Reino Unido	Definir si las vacunas lograr un nivel suficiente de inmunidad de la población para reducir R, el número de	Modelo matemático	Variante B.1.1.7 o VOC-202012/01	Se informa que la nueva variante de COVID-19 (Linaje B.1.1.7, denominada Variante de preocupación VOC-202012/01) tiene un valor R 1,56 (0,92 a 2,28) veces mayor que la cepa original. Vacunar a toda la población con la vacuna Oxford solo reduciría el valor R a 1,325, mientras que la vacuna Pfizer requeriría que el 82% de la población se vacunase para controlar la propagación de la nueva variante.	La inmunidad colectiva al COVID-19 será muy difícil de lograr, especialmente para la vacuna menos efectiva. La posibilidad de transmisión de personas vacunadas pero infectadas a personas	National Institute for Health Research Health Protection	Modelo matemático

			reproducción de la infección, por debajo de uno en ausencia de intervenciones no farmacéuticas				vulnerables no vacunadas es motivo de grave preocupación. Existe un fuerte argumento para preferir las vacunas de ARNm más efectivas para los trabajadores de la salud y el cuidado social y aquellos que tienen contacto con un gran número de personas vulnerables.	Research Unit (NIHR HPRU)	
Bethany Dearlove et al 2020 (28)	A SARS-CoV-2 vaccine candidate would likely match all currently circulating variants	Estados Unidos	Identificar la diversidad genética en el síndrome respiratorio agudo severo observada en el coronavirus 2 (SARS-CoV-2) hasta mayo 2020, realizando estimaciones de la diversificación filogenética dependientes del tiempo, mediante simulación y predicción de epítopos de células T CD4 + y CD8 lo compararon con la secuencias usadas en la que la mayoría de las vacunas en desarrollo.	Modelo filogenético	Todas las secuencias de SARS-CoV-2 disponibles en GISAID al 18 de mayo de 2020 (n = 27,989) fueron descargados y duplicadas donde fue posible. Se enfatizo en mutación D614G	El índice de inmunogenicidad se definió como la suma de la frecuencia de los alelos HLA o haplotipos que restringen el epítopo correspondiente (múltiples epítopos pueden predecirse en un sitio dado en una proteína), encontrando que no hubo relación significativa entre el número de mutaciones y la inmunogenicidad	Los autores concluyen que hasta la fecha del estudio (mayo 2020), la limitada diversidad observada en el SARS-CoV-2 no logra excluir a alguna de las vacunas en curso de investigación de lograr proporcionar protección global. Que las vacunas desarrolladas utilizando cualquiera de estas secuencias deberían, teóricamente, ser eficaz contra todos los virus circulantes, proyectan asi mismo con la variante D614G, reconocida en el momento de este estudio como la más difundida. Los virus que circulan actualmente constituyen un conjunto homogéneo población viral y que la variante D614G eran tan susceptibles a la neutralización como aquellos con la residuo D614.	Proceedings National Academy of Sciences of the United States of America PNAS	Modelo con información filogenética
Bewick. 2020. (80)	Viral Variants and Vaccinations: If We Can Change the COVID-19 Vaccine… Should We?	Estados Unidos	Brindar una guía de 'regla general' para quienes toman decisiones críticas sobre la formulación de vacunas en los próximos meses.	Modelo estadístico	Variante B.1.1.7 o VOC-202012/01	Inmunidad cruzada: la vacunación contra una de las dos cepas virales reduce la tasa total de muerte a la mitad. Sin embargo, no hace nada para prevenir las muertes por la variante viral fuera del objetivo. Debido a esto, la vacunación contra el virus más transmisible (en este caso, la variante viral 2) es casi siempre óptima, incluso si el virus menos transmisible está inicialmente presente en tasas sustancialmente más altas. Esto se debe a que, independientemente de las condiciones iniciales, la variante fuera del objetivo inevitablemente barrerá a la población. Sin embargo, el virus que es más transmisible infectará a una mayor proporción de	Seguirán surgiendo nuevas cepas de COVID-19 que son más transmisibles que las variantes actuales, y que escapan o escapan parcialmente de las vacunas actuales. Aunque no podemos evitar que esto suceda, podemos tomar decisiones sobre estrategias	No menciona	Modelo matemático

						la población antes de alcanzar la inmunidad colectiva. En consecuencia, la vacunación contra esta cepa más transmisible es la mejor opción cuando hay poca o ninguna protección cruzada. Vacunación: Tanto para la vacunación contra el virus de propagación rápida como para la estrategia de vacunación mixta, el tiempo de extinción viral disminuye con el aumento de las tasas de implementación de la vacuna, en consonancia con la expectativa de que una vacunación más rápida de la población conduzca a una supresión más rápida del virus. La vacunación contra la primera variante viral, por el contrario, conduce a un pico en los tiempos de extinción viral en función de la tasa de implementación de la vacuna. Nuevamente, esto es el resultado de la compensación entre el rápido desarrollo de la inmunidad colectiva a bajas tasas de implementación, el rápido desarrollo de la inmunidad inducida por la vacuna a tasas de implementación rápidas y un pico en el medio, donde la vacunación ralentiza la propagación viral. hacia abajo, pero no lo suprime inmediatamente.	de vacunación que minimicen los resultados negativos para la salud de tales eventos. Naturalmente, la mejor solución a largo plazo será desarrollar vacunas de ARNm multivalentes que protejan simultáneamente contra todas las variantes virales COVID-19 dominantes en circulación. Sin embargo, hasta que eso sea posible, el estudio proporciona una guía "práctica" tanto para los funcionarios de salud pública como para las empresas de vacunas.		
Yang et al. 2020 (81)	Simulating the impact of different vaccination policies on the COVID-19 pandemic in New York City	Estados Unidos	Analizar los posibles resultados de la epidemia de COVID-19 en la ciudad de Nueva York bajo diferentes escenarios de circulación del virus SARS-CoV-2 y políticas de implementación de vacunas desde principios de enero de 2021 hasta finales de junio de 2021.	Modelo matemático	Variante B.1.1.7 o VOC-202012/01	Si la variante actual del SARS-CoV-2 sigue siendo dominante, las proyecciones de nuestro modelo muestran que la epidemia disminuiría en las próximas semanas. Como resultado, el impacto de las vacunas sería similar bajo diferentes políticas. Habría una reducción del 6 al 9% en infecciones, hospitalizaciones y muertes debido a la vacunación durante los próximos 6 meses, en todos los escenarios. Si la nueva variante se vuelve dominante durante las próximas 4 semanas, se producirían aumentos sustanciales en las infecciones y otros resultados de salud. Sin la vacunación, es probable que la ciudad tenga otra ola pandémica comparable en magnitud a la primera ola pandémica en la primavera de 2020. Con la Como nueva variante, la vacunación con 300K por semana puede reducir sustancialmente las infecciones, hospitalizaciones y muertes, en un 26-52%, dependiendo de las estrategias de vacunación y las métricas de salud.	La vacunación masiva sería fundamental para mitigar la gravedad de la epidemia (reducción del 26-52% en infecciones, hospitalizaciones y muertes, en comparación con ninguna vacuna, siempre que la nueva variante del Reino Unido sustituya a las variantes que circulan actualmente).	No menciona	Modelo matemático
Nanda Kumar et al (82). 2020	Evolutionary Analysis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Reveals Genomic Divergence with Implications for Universal Vaccine Ecacy	Estados Unidos	Detectar un mayor número de variaciones genéticas, en consecuencia, un potencial impacto en las variaciones en la secuencia de proteínas y sus implicaciones en el desarrollo de vacunas.	Experimento	540 genomas con la secuencia inicial de Wuhan, SARS CoV2 NC_045512	Las variaciones genómicas presentadas por el virus SARS CoV2, con respecto a los 540 secuencias genómicas completas, se observaron un gran cantidad de variaciones de nucleótidos a lo largo de la estructura genómica incluidas mutaciones puntuales y deleciones; para entender el impacto de las variaciones genómicas del virus, en los 540 genomas descritos previamente, se tradujeron las glucoproteínas de superficie, proteínas de envoltura, glucoproteína de membrana y nucleocápside, en el cual obtuvieron cerca de 436 variaciones de aminoácidos en al menos en uno de los 4 genes estructurales descritos previamente. Las mutaciones principales fueron para la proteína S, con un total de 202 genomas, 34 aminoácidos tenían variaciones en su cadena, seguidos de la proteína N-estructural con 65 genomas y 25 variaciones de aminoácidos.	Se observó divergencia genómica en curso entre los genomas. Además, se observó un gran número de variaciones de nucleótidos a lo largo del genoma. Analizamos el impacto de las variaciones genómicas en la región estructural del genoma, que es el principal objetivo para el desarrollo de candidatos a vacunas	Kansas IDeA Network of Biomedical, Research Excellence Bioinformatics Core National Institute of General Medical Science	Sueros humanos

Conti P et al. 2021 (83)	The British variant of the new coronavirus-19 (Sars-Cov-2) should not create a vaccine problem.	Italia	Descripción de la nueva variante del virus.	Editorial	La mutación D614G del aminoácido del corronavirus-19	Es muy probable que las variantes descritas recientemente en el Reino Unido no obstaculicen la inmunidad inducida por la vacuna. De hecho, la variante no neutralizará la vacuna, aunque posiblemente lo haga un poco menos efectivo. Por lo tanto, es pertinente pensar que la vacuna también funcionará contra la variante SARS-CoV-2. En la pandemia actual, la mutación D614G del aminoácido del corronavirus-19, que surgió en Europa en febrero de 2020, es la forma más frecuente y causa un alto crecimiento viral. La mutación D614G, que antes era poco frecuente, ahora es globalmente dominante. Esta variante, que se está probando en muchos laboratorios internacionales, se está extendiendo rápidamente por los continentes y se está probando una serie de sujetos vacunados para ver si sus anticuerpos pueden neutralizar la nueva variante del SARS-CoV-2. Esta variante tiene un crecimiento viral muy alto y es menos detectable con la técnica de RT-PCR en el laboratorio. Se ha informado que la variante británica que aumenta la carga viral no causa efectos más severos en el tracto respiratorio y enfermedad pulmonar, por lo tanto, es seguro que la variante está creciendo rápidamente y debe mantenerse bajo control; por ello, se esperan con impaciencia los datos de laboratorio	El estudio ayudará a comprender mejor cómo combatir el coronavirus-19 y sus variantes. La comunidad científica debe estar alerta ya que variantes más grandes de la proteína spinger podrían escapar de los anticuerpos inducidos por la vacuna, que por ahora son de gran ayuda para la comunidad y pueden salvar millones de vidas.	No aplica	No aplica
Daniel Ward et al. 2021 (84)	An integrated in silico immuno-genetic analytical platform provides insights into COVID-19 serological and vaccine targets	Inglaterra	La identificación de regiones variables o conservadas en el proteoma del SARS-CoV-2 puede informar la selección racional de dianas de diseño inverso en los campos de la inmunología y diagnóstico, así como también indicar regiones de interés inmunológicamente relevantes para estudios adicionales para caracterizar el SARS-CoV -2 respuestas inmunes.	Experimento	Los proteomas de referencia para SARS, MERS, OC43, 229E, HKU1 y NL63 especies de coronavirus α y β (-CoV)	Para demostrar la funcionalidad de la herramienta de inmunoanálisis, presentamos un análisis de las proteínas pico, nucleocápside y orf3a del SARS-CoV-2, que son dianas vacunales y serológicas. El análisis de 150.090 secuencias de SARS-CoV-2 identificó 911.324 mutaciones no sinónimas en 16.951 sitios en regiones codificantes de proteínas; El 0,71% de estas mutaciones son eventos únicos y el 0,03% (46) de estas mutaciones tienen una frecuencia superior al 1% y se producen en> 1500 muestras. Las mutaciones más frecuentes fueron la proteína de pico D614G (87,3%) y nsp12 L314P (87,5%), que fueron comunes en todas las regiones geográficas (todas> 86%).	La plataforma de inmunoanálisis SARS-CoV-2 permite la visualización de datos multidimensionales para informar la selección de objetivos en vacunas, diagnóstico e investigación inmunológica. Al integrar análisis genómico y de proteoma completo con predicciones de epítopo in sillico, hemos destacado importantes ventajas y deficiencias de dos proteínas en los focos de la investigación de COVID-19 (pico y nucleocápside), al tiempo que sugerimos otro candidato para estudio adicional (orf3a).	Medical Research Council UK.	Sueros humanos
Raveen Rathnasinghe et al. 2021 (85)	The N501Y mutation in SARS-CoV-2 spike leads to	Estados Unidos	Validar vacunas y terapias antivirales y estudiar el papel que tienen las	Experimento animal	Variante B.1.1.7 o VOC-202012/01	Los sueros humanos convalecientes y posteriores a la vacunación pueden neutralizar la variante del virus N501Y emergente con una eficacia similar a la del virus de referencia USA-WA1 / 2020, lo que sugiere que las vacunas actuales contra el SARS-CoV-2	Esto sugiere fuertemente que las respuestas inmunes humorales inducidas por las vacunas contra el SARS-	NIAID Centers of Excellence for Influenza Research and	Modelo animal

	morbidity in obese and aged		comorbilidades en el resultado de las infecciones virales			protegerán contra el 20B / 501Y.V1. La comparación de sueros post-vacunación y post-desafío de ratones mostró que las cepas WT- y MA-SARS-CoV-2 se neutralizaron en la misma medida, lo que indica que la sustitución N501Y en el dominio de unión al receptor de Spike no media el escape de anticuerpos. Para validar aún más estas observaciones, a continuación, realizamos ensayos de microneutralización similares utilizando sueros de participantes del estudio con o sin respuestas inmunes al SARS-CoV-2. Incluyeron muestras de personas que se habían recuperado de una infección natural o habían recibido la vacuna Pfizer. Se probó el potencial neutralizante de los sueros frente a cepas tanto de WT como de MA-SARS-CoV-2. Los sueros posteriores a la vacunación tenían títulos de anticuerpos neutralizantes similares a los títulos de neutralización más altos observados en sueros convalecientes	CoV-2 que están ingresando actualmente al mercado protegerán contra el 20B / 501Y.V1 de reciente aparición.	Surveillance (CEIRS)	
Young Lee et al. 2020 (86)	A therapeutic neutralizing antibody targeting receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein	Corea	Examinar anticuerpos monoclonales humanos (mAb) dirigidos al dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína de pico viral a través de una biblioteca de anticuerpos construida a partir de células mononucleares de sangre periférica de un paciente convaleciente	Experimento	La mutación D614G	El mAb CT-P59 neutraliza de forma potente los aislados de SARS-CoV-2, incluida la variante D614G sin efecto de mejora dependiente de anticuerpos. La estructura cristalina compleja de CT-P59 Fab / RBD muestra que CT-P59 bloquea las regiones de interacción de RBD para el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) con una orientación que es notablemente diferente de los mAbs dirigidos a RBD previamente informados.	CT-P59 puede ser un candidato terapéutico prometedor para COVID-19.		Sueros humanos
Legros et al. 2020. (87)	A longitudinal study of SARS-CoV-2-infected patients reveals a high correlation between neutralizing antibodies and COVID-19 severity	Francia	Estudiar la respuesta del anticuerpo neutralizante (nAb) en muestras de suero de una cohorte de 140 SARS- Infecciones confirmadas por qPCR por CoV-2, incluidos pacientes con síntomas leves y también formas más graves, incluidos aquellos que requirieron	Experimento	La mutación D614G	La mutación D614G en la proteína de pico no permite escapar de la neutralización. Los títulos de nAb se correlacionaron fuertemente con la gravedad de la enfermedad y con los niveles de IgG anti-pico. De hecho, los pacientes de las unidades de cuidados intensivos exhibieron títulos elevados de nAb; por el contrario, los pacientes con síntomas más leves de la enfermedad tenían títulos de nAb heterogéneos y los pacientes asintomáticos o de atención ambulatoria exclusiva tenían nAb bajos o nulos.	En conjunto, los resultados contribuyen a nuestra comprensión de los correlatos inmunitarios de la enfermedad inducida por el SARS-CoV-2, y se justifica una evaluación rápida del papel de la respuesta humoral en la patogénesis del SARS-CoV-2.	No menciona	Sueros humanos

			cuidados intensivos.						
Gupta et al. 2020 (88)	Neutralising antibodies in Spike mediated SARS-CoV-2 adaptation	Reino Unido	Evaluar la aparición de SARS-CoV-2 en tiempo real de ΔH69 / ΔV70 en combinación con la mutación S2 D796H después de la terapia con plasma convaleciente en un huésped humano inmunodeprimido	Estudio de caso	Variante B.1.1.7 o VOC-202012/01. Mutante doble Spike escape que lleva ΔH69 / ΔV70 y D796H	In vitro, el mutante doble Spike escape que lleva ΔH69 / ΔV70 y D796H confirió una disminución de la sensibilidad al plasma convaleciente, al tiempo que mantiene una infectividad similar a la del tipo salvaje. D796H pareció ser el principal contribuyente a la disminución de la susceptibilidad, pero incurrió en un defecto de infectividad. El mutante único ΔH69 / ΔV70 tenía una infectividad dos veces mayor en comparación con el tipo salvaje y parecía compensar la infectividad reducida de D796H.	Estos datos revelan una fuerte selección de SARS-CoV-2 durante la terapia con plasma de convalecencia asociada con la aparición de variantes virales con susceptibilidad reducida a los anticuerpos neutralizantes.	No menciona	Humano
Thomas et al. 2020 (89)	D614G Spike Variant Does Not Alter IgG, IgM, or IgA Spike Seroassay Performance	Estados Unidos	Determinar si un individuo expuesto a una variante de un virus tendrá memoria de reacción cruzada con la segunda.	Experimento	La mutación D614G	Los anticuerpos de 88 donantes de una población de alta incidencia reaccionaron tanto hacia el pico original como hacia la variante del pico D614	Los pacientes que están expuestos a cualquiera de las variantes tienen inmunidad humoral de respuesta cruzada	No menciona	No aplica
Zezhong Liu 2020	RBD-Fc-based COVID-19 vaccine candidate induces highly potent SARS-CoV-2 neutralizing antibody response	Estados Unidos	Demostrar que la inmunización de ratones con una vacuna de subunidad candidata que consiste en SARS-CoV-2 RBD y un fragmento Fc de IgG humana, actua como inmunopotenciador y provoca títulos altos de anticuerpos específicos de RBD con fuerte actividad neutralizante contra el SARS pseudotipado y relcionado con infecciones por CoV-2. Es decir que los antisueros	Experimento	No especifica	Los sueros recogidos de ratones inmunizados con 2,5, 5 y 10 µg de RBD-Fc en el día 21 después de la primera inmunización neutralizaron de forma potente la infección por SARS-CoV-2 PsV en células Huh-7 con media geométrica de neutralización del 50% títulos (NT 50) de 864, 1389 y 1795, respectivamente. los anticuerpos en los antisueros de ratones inmunizados con RBD-Fc el día 35 después de la primera inmunización podrían inhibir significativamente la unión de SARS-CoV-2 RBD a hACE2, en comparación con los sueros de ratones tratados con PBS, lo que indica que RBD-Fc- los anticuerpos inducidos podrían neutralizar la infección por PsV por SARS-CoV-2 bloqueando la unión de RBD en la proteína S en la superficie de SARS-CoV-2 a hACE2. Aparte de los sitios de unión de ACE2, los sueros también podrían inhibir la unión del anticuerpo CR3022 30 a SARS-CoV-2 RBD (Fig. 3 complementaria), demostrando que la proteína podría inducir una respuesta de múltiples anticuerpos. Los 7 mutantes podían ser neutralizados eficazmente por la mezcla de los sueros recogidos de ratones inmunizados con 10 g RBD-Fc en el día 35 después de la inmunización-primero con NT 50 de> 3000.	Los resultados sugieren que la fracción RBD de SARS-CoV-2 tiene un buen potencial para seguir desarrollándose como una vacuna eficaz y de amplio espectro para prevenir la infección del actual SARS-CoV-2 y sus mutantes, así como los futuros SARSr-CoV. y el resurgimiento del SARS-CoV. la inmunización de ratones 2-3 veces con RBD-Fc a 2,5-10 µg podría provocar respuestas de anticuerpos específicos de RBD igualmente fuertes. Dado que RBD contiene los epítopos neutralizantes dominantes en la proteína S, 39 se espera que una vacuna que consista en RBD, en lugar de proteína S completa, induzca eficazmente	No menciona	Experimento en animales

			de ratón también podrían neutralizar eficazmente la infección por SARS-CoV-2 pseudotipado con varias mutaciones naturales en RBD y la IgG extraída de los antisueros de ratón también podría mostrar neutralización contra el SARS-CoV pseudotipado y el coronavirus relacionado con el SARS (SARSr-CoV).				anticuerpos neutralizantes y minimice la producción de anticuerpos no neutralizantes.		

Tabla 2: resultados de agencias

Autor y año	Título del documento	Agencia y país	Tipo de documento	Descripción de variante	Eficacia de la vacuna/inmunidad cruzada	Conclusión
SAGE. 2021 (90)	The Moderna COVID-19 (mRNA-1273) vaccine: what you need to know	OMS	Revisión narrativa	Variante B.1.1.7 o VOC-202012/01 y B.1.351	Según la evidencia hasta ahora, las nuevas variantes de SARS-CoV-2, incluidas B.1.1.7 y 501Y.V2, no alteran la eficacia de la vacuna de ARNm de Moderna. Continúa el monitoreo, recopilación y análisis de datos sobre nuevas variantes y su impacto en la efectividad de los diagnósticos, tratamientos y vacunas de COVID-19.	La neutralización conservada de los pseudovirus que llevan el pico B.1.1.7 por sueros inmunes a BNT162b2 hace que sea muy poco probable que los virus variantes del Reino Unido escapen a la protección mediada por BNT162b2
OMS. 2020 (91)	SARS-CoV-2 Variants	OMS	Revisión narrativa	Variantes D614G, mink cluster 5, B.1.1.7 y B.1.351	El virus SARS-CoV-2 con la sustitución de D614G no causa una enfermedad más grave ni altera la eficacia de los diagnósticos de laboratorio, terapéuticos, vacunas o medidas preventivas de salud pública existentes. La variante, denominada variante "Cluster 5" por las autoridades danesas, tiene una combinación de mutaciones no observadas anteriormente. Debido a los estudios preliminares realizados en Dinamarca, existe la preocupación de que esta variante pueda resultar en una reducción de la neutralización del virus en humanos, lo que podría disminuir la extensión y duración de la protección inmunológica después de una infección natural o vacunación.	Se requieren más investigaciones para comprender el impacto de mutaciones específicas en las propiedades virales y la eficacia de los diagnósticos, la terapéutica y las vacunas. Estas investigaciones son complejas y requieren tiempo y colaboración entre diferentes grupos de investigación. Estos estudios están en curso..
OMS. 2021 (92)	COVID-19 - Variants & Vaccines	OMS	Conversación científica	Variante B.1.1.7 o VOC-	Pero en este momento, la mayoría de los científicos creen que las vacunas que se encuentran actualmente en desarrollo y un par que han sido aprobadas deberían brindar protección contra esta variante y otras variantes porque estas vacunas provocan una respuesta inmune bastante amplia,	El virus todavía se está comportando de la misma manera, se está propagando de la misma manera. Y cuanto más le demos la oportunidad de propagarse

				202012/01 y B.1.351	una serie de anticuerpos y células -Respuestas inmunes mediadas-. Por lo tanto, un par de cambios o mutaciones en el virus no deberían hacer que estas vacunas sean ineficaces. Pero en este momento se están realizando estudios en laboratorios de todo el mundo para confirmarlo. Y en la pequeña posibilidad de que quizás estos sean menos efectivos contra una o ambas de estas variantes, hoy en día la forma en que se desarrollan las vacunas también será posible cambiar la composición de los antígenos y las vacunas con bastante rapidez.	y multiplicarse dentro de los humanos, más posibilidades tendrá de seguir cambiando, esa es su propiedad natural.
CDC. 2021 (93)	New Variants of the Virus that Causes COVID-19	CDC	Revisión narrativa	Variante B.1.1.7 o VOC-202012/01 y B.1.351	Hasta el momento, los estudios sugieren que los anticuerpos generados mediante la vacunación con vacunas actualmente autorizadas reconocen estas variantes. Esto se está investigando de cerca y se están realizando más estudios. El cumplimiento riguroso y mayor de las estrategias de mitigación de salud pública, como vacunación, distanciamiento físico, uso de mascarillas, higiene de manos y aislamiento y cuarentena, es fundamental para limitar la propagación del virus que causa COVID-19 y proteger la salud pública	
CDC. 2021 (94)	Emerging SARS-CoV-2 Variants	CDC	Revisión narrativa	Variante B.1.1.7 o VOC-202012/01 y B.1.351	B.1.1.7: Los primeros informes no encontraron evidencia que sugiera que la variante tenga algún impacto en la gravedad de la enfermedad o la eficacia de la vacuna. P1: Existe evidencia que sugiere que algunas de las mutaciones en la variante P.1 pueden afectar su transmisibilidad y perfil antigénico, lo que puede afectar la capacidad de los anticuerpos generados a través de una infección natural previa o mediante vacunación para reconocer y neutralizar el virus.	Entre estas posibilidades, la última, la capacidad de evadir la inmunidad inducida por la vacuna probablemente sería la más preocupante porque una vez que se vacuna una gran proporción de la población, habrá una presión inmune que podría favorecer y acelerar la aparición de tales variantes al seleccionar para "Escapar de los mutantes". No hay evidencia de que esto esté ocurriendo, y la mayoría de los expertos creen que es poco probable que surjan mutantes de escape debido a la naturaleza del virus.

6. Discusión

Los virus cambian constantemente por mutación, lo que hace que la aparición de nuevas variantes sea una ocurrencia esperada y no genere una amplia preocupación. En los últimos meses, se ha observado una diversificación del SARS-CoV-2 a nivel mundial debido a los procesos de evolución y adaptación. El 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 transmisión. Las mutaciones no suelen proporcionar una ventaja al virus y desaparecen frecuentemente por la selección natural, la evolución reemplaza una variante con otra y suelen ser muy susceptibles al recambio. La inquietud estriba cuando algunas mutaciones o combinaciones de mutaciones pueden proporcionar al virus una ventaja como una mayor transmisibilidad o la capacidad de evadir al sistema humoral. En este caso, dichas mutaciones deben ser analizadas. La aparición a principios de 2020, de la mutación D614G fue objeto de múltiples investigaciones. Actualmente, la OMS, las farmacéuticas y los investigadores poseen un parte de tranquilidad frente a la variante 614. Su actual ubicuidad y la falta de evidencia que sugiera que la inmunización puede fracasar confieren una relativa calma hacia el futuro de la pandemia. No obstante, el surgimiento en diciembre de 2020 y enero de 2021 de tres nuevas variantes pone de manifiesto una inquietud generalizada.

Una gran preocupación referente a la identificación de nuevos linajes que se propagan es la efectividad de las vacunas ante las variantes que surgen. La amenaza potencial es que las nuevas variantes pongan en riesgo a la inmunidad de rebaño al escapar del alcance de la respuesta inmune humana. Esto implicaría que más personas serían susceptibles a la reinfección y que las vacunas pierdan algún grado de efectividad y necesiten actualizaciones (tal como ocurre con las vacunas contra la influenza).

La presión selectiva aguda de la inestabilidad de la proteína S, que ha sido un talón de Aquiles del virus, se resolvió mediante la mutación D614G (28). Además de una comprensión incompleta del mecanismo molecular por el cual la mutación D614G ejerce su efecto, los impactos completos en la salud de esta mutación tampoco están claros todavía; 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) (10). También, se ha demostrado una sensibilidad equivalente global de la variantes D614G en 25 sueros humanos convalecientes y 6 mAbs de unión a RBD y se cree que este linaje no tiene cambios significativos en las propiedades de neutralización respecto a la variante original (12). Además, una multiplicidad de estudios parecen garantizar que esta variante tendrá una respuesta adecuada a la inmunización (95).

Como se ha descrito previamente, algunas farmacéuticas no han tardado en generar estudios experimentales para probar la inmunogenicidad de sus vacunas ante las nuevas variantes que se pusieron en conocimiento público entre diciembre de 2020 y enero de 2021. No obstante, estos estudios tienen debilidades manifiestas y no

solucionan todos los cuestionamientos que han surgido. Es de anotar, que la mayoría de los estudios son pre-publicaciones que no han sido revisadas por pares y están publicados en medRxiv. Esto implica que los documentos pueden contener errores e información que aún no ha sido aceptada o respaldada de ninguna manera por la comunidad científica o médica. La falta de revisión y certificación por pares y editores debe conferir a la lectura de estos documentos una alta cuota de prudencia y precaución, en especial cuando no se cuenta con la suficiente experticia metodológica respecto a los estudios realizados. También preocupa el riesgo de sesgo de publicación. La financiación de algunos estudios es dada por los mismos laboratorios productores de vacunas, así mismo es importante tener en cuenta que la premura para obtener resultados provoca la realización de estudios con tiempos de seguimiento cortos y un tamaño muestral muy pequeño.

Otra de las grandes preocupaciones que surgen de estos artículos, es la dificultad implícita en asumir resultados in vitro como seguros desenlaces in vivo. La mayoría de los estudios en las nuevas variantes son in vitro, modelaciones matemáticas y filogenéticas. Transponer los resultados cuanti o cualitativos que se obtuvieron de un medio in vitro a una situación in vivo para predecir fenómenos y desenlaces, puede dar lugar a interacciones problemáticas o poco confiables(96). Toda extrapolación requiere múltiples controles experimentales que le respalden. Es innegable, que los resultados obtenidos de experimentos in vitro no pueden aplicarse directamente para predecir las respuestas biológicas de los organismos a la exposición in vivo.

Ante la variante B.1.1.7, existen hasta la fecha, 8 estudios in vitro que evalúan su potencial inmunogénico. Los estudios que evalúan la vacuna de BioNTech y Pfizer (BNT162b2) sugieren que es muy poco probable que los virus variantes del Reino Unido escapen a la protección mediada por este compuesto. El experimento de Muik et al sostiene que la actividad de neutralización entre las variantes usuales y la nueva variante inglesa no tienen una diferencia biológicamente significativa en sueros (56). Así mismo, Xie et al encuentran que la proporción del 50% de neutralización GMT de los sueros contra el virus Y501 con respecto al virus N501 fue de 1,46, lo que indica que no hay reducción en la actividad de neutralización contra el virus que porta el pico Y501 (52). Wu et al evaluaron la respuesta de las nuevas variantes a la vacuna de Moderna mRNA-1273 a través de un ensayo en sueros humanos. Las mutaciones presentes en la variante B.1.1.7, ya sea el conjunto completo de mutaciones S o las mutaciones específicas (N501Y, ΔH69ΔV70) de interés clave tuvieron un efecto mínimo sobre la neutralización (34). No se detectó un impacto significativo en la neutralización contra la variante B.1.1.7 en ninguno de los casos. Así mismo, el estudio de Wang et al manifiesta que hay una resistencia muy discreta al suero de las vacunas de Pfizer (2 veces) (3). Un experimento en animales, que buscaba evaluar vacunas y terapias antivirales y estudiar el papel que tienen las comorbilidades en el resultado de las infecciones virales, encontró que los sueros humanos convalecientes y posteriores a la vacunación pueden neutralizar la variante del virus N501Y emergente con una eficacia similar a la del virus de referencia USA-WA1 / 2020, lo que podría sugerir que las vacunas actuales contra

el SARS-CoV-2 protegerán contra el 20B / 501Y.V1 (85). Bajo esta evidencia, Pfizer y Moderna han afirmado a los medios de comunicación que la variante del Reino Unido (más transmisible y presuntamente de mayor mortalidad) es susceptible a su vacuna.

No obstante, un estudio de Wang et al que evaluó 20 vacunados voluntarios (vacunas de ARNm Moderna (n = 14) o Pfizer-BioNTech (n = 6)) entre octubre de 2020 y enero de 2021 demostró que el plasma de la vacuna fue significativamente menos eficaz en la neutralización del virus con proteínas S mutantes del SARS-CoV-2. Entre los plasmas voluntarios probados hubo una disminución de 1 a 3, de 1,3 a 2,5 y de 1,1 a 3 veces en la actividad neutralizante contra E484K, N501Y y la combinación K417N: E484K: N501Y respectivamente. Este estudio concluye que la actividad neutralizante del plasma provocada por la vacunación con ARNm es variable pero significativamente menos efectiva contra mutantes de RBD particulares en el panel probado (97).

En cuanto a la neutralización del papel de anticuerpos monoclonales específicos, un estudio de McCoy et al reveló que la actividad neutralizante de algunos anticuerpos se redujo drásticamente por mutaciones de la espiga (59). Por el contrario, los anticuerpos policlonales en el suero de pacientes infectados a principios de 2020 permanecieron activos contra la mayoría de los pseudotipos de Spike mutados. La mayoría de las muestras de suero fueron igualmente capaces de neutralizar el pseudotipo B.1.1.7 Spike, sin embargo, la potencia se redujo en un pequeño número de muestras (3 de 36) entre 5 y 10 veces (59,88). El estudio de Wang tiene resultados un tanto disimiles y revela que B.1.1.7 es refractario a la neutralización por la mayoría de mAbs al dominio N-terminal (NTD) del pico y relativamente resistente a varios mAbs al dominio de unión al receptor (RBD). En el estudio de Wang, la variante del Reino Unido es modestamente más resistente al plasma de convaleciente (3 veces) (3).

Dada la respuesta inmune poliepitópica con la activación concurrente de anticuerpos neutralizantes y células T, es posible que la eficacia de la vacuna pueda conservarse en cierto grado para el linaje B.1.1.7, incluso con pérdidas sustanciales de neutralización por sueros provocados por la vacuna (52,56). No obstante, no deja de ser preocupante la pérdida de capacidad inmunogénica in vitro en el estudio de Wang. Así mismo, se destaca que los cambios en el pico de SARS-CoV-2 pueden alterar la sensibilidad de neutralización y se subraya la necesidad de un monitoreo efectivo en tiempo real de las mutaciones emergentes y su impacto en la eficacia de las vacunas y los anticuerpos monoclonales que se desarrollen. A la fecha, no es insuficiente la evidencia para establecer la capacidad de escape inmunológico de este linaje.

A pesar de que la evidencia puede resultar tranquilizadora y hay cierta confianza ante el alcance de al menos dos vacunas para el linaje B.1.1.7, los escasos experimentos in vitro y las modelaciones no son suficientes para respaldar una evidencia firme y certera. Se desconocen estudios para las otras vacunas en el mercado. Vacunas de amplio uso como Sputnik-V, CanSino y CoronoVac; no han publicado estudios que evalúen su efecto ante el linaje británico. Este aspecto es fundamental: hay débil tranquilidad para las cohortes que serán inmunizadas por el compuesto de Pfizer y Moderna, si bien, las

poblaciones que usarán los compuestos de otras farmacéuticas aún se enfrentan a la incertidumbre. Si bien, la vacuna de Oxford está avalada en el Reino Unido para la nueva variante, los autores no encontramos los ensayos que respaldan dicha decisión. El equipo Oxford/Astrazeneca ha anunciado el desarrollo de nuevas versiones de su compuesto para hacer frente a las nuevas variantes que surjan (98). La capacidad de evadir la inmunidad inducida por la vacuna probablemente es un panorama preocupante porque una vez que se vacuna una gran proporción de la población, habrá una presión inmune que podría favorecer y acelerar la aparición de tales variantes al inducir escapes. No hay evidencia de que esto esté ocurriendo, y algunos expertos creen que es poco probable que surjan mutantes de escape debido a la naturaleza del virus (99).

Israel, el país más desarrollado en vacunación para SARS-CoV-2 en el mundo y en donde circula la variante B.1.1.7 con una prevalencia del 40% del total de nuevos casos reportados en enero, informa a través de su Ministerio de salud (sin contar aún con los resultados conclusivos y un documento oficial) que parece existir un buen resultado de inmunización con los compuestos de Pfizer y Sinovac (100,101). El Ministerio de Salud Israelí sostiene que tras el inicio de las campañas de inmunización se ha reportado un descenso dramático en el número de nuevos casos y cierto descenso en la cantidad de fallecidos (101). Es por esto por lo que la observación del comportamiento epidemiológico de esta nación puede dar luces de la inmunogenicidad de la vacuna ante la nueva variante.

Existe una preocupación mayor respecto a otra mutación que tiene la variante B.1.351. 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 el pico del virus: N501Y (un cambio de asparagina (N) a tirosina (Y) en la posición de aminoácidos 501), K417N y E484K (61). Se ha sugerido que la presencia de E484K permite escapar de la neutralización por el anti-SARS-CoV de primera ola existente y reinfectar COVID-19 a individuos convalecientes. Un estudio de Sean P. J. Whelan et al utilizó un virus quimérico VSV-eGFP-SARS-CoV-2-S y 19 anticuerpos monoclonales neutralizantes contra el dominio de unión al receptor para generar 50 escapes mutantes diferentes (102). Cuatro variantes, incluyendo la mutación E484K, mostraron resistencia a cada uno de los sueros convalecientes humanos que probaron (102). En un estudio de Rino Rappuoli, en el cual se cultivaron cepas de SARS-CoV-2 en sueros de convalecientes, se detectaron 3 variantes de virus que eran impermeables a los anticuerpos (63). Una de ellas era la mutación E484K encontrada en la variante sudafricana; los otros fueron cambios en el dominio N-terminal encontrados tanto en la variante sudafricana como en la británica. El experimento sugiere que mutaciones como E484K y cambios en el dominio N-terminal podrían afectar cómo los anticuerpos generados por las vacunas y la infección previa reconocen las mutaciones (63). Jesse Bloom y su equipo realizaron un trabajo en el cual encontraron que E484K y varias otras mutaciones pueden escapar al reconocimiento de los anticuerpos en los sueros convalecientes de las personas en diversos grados (63).

El estudio de Peng es más preocupante y evidencia que las mutaciones N501 de la variante sudafricana redujeron la sensibilidad de neutralización a la mayoría de los mAbs probados, mientras que N501Y.V2 incluso anuló la actividad neutralizante de dos mAbs (69). También genera incertidumbre el estudio sudafricano de Moore et al, que evidencia que la abrumadora mayoría de los anticuerpos monoclonales que ya se encuentran en camino de obtener la licencia se dirigen a los residuos K417 o E484 y, por lo tanto, serán ineficaces contra la variante B.1.351 (70). En cuanto a la vacunación, el estudio de Wu et al, previamente comentado, que probó el compuesto de moderna, concluye que existe una neutralización reducida pero aún significativa frente a la variante B.1.351 completa después de la vacunación con ARNm-1273 (24). Así mismo, el estudio Xie, sugiere que la vacuna Pfizer es efectiva ante variante B.1.351. Sin embargo, el estudio de Wang et al, que evaluó la inmunogenicidad de Moderna (mRNA-1273) y Pfizer-BioNTech (BNT162b2), muestra que B.1.351 es notablemente más resistente a la neutralización por plasma de convalecencia (~ 11-33 veces) y sueros vacunados (~ 6.5-8.6 veces) (57).

La incertidumbre frente a la variante sudafricana es mucho mayor por su la naturaleza de sus mutaciones. Se ha demostrado que es más resistente a la neutralización en sueros de convalecientes y vacunados. Especial atención despierta la mutación E484 que es resistente o anula gran parte de los anticuerpos monoclonales existentes. Se ha demostrado in vitro que esta mutación tiene una alta capacidad de escape a múltiples anticuerpos en sueros de convalecientes. A pesar del estudio que sostiene que aún existe una efectividad significativa frente a la variante B.1.351 después de la vacunación con ARNm-1273, no hay una evidencia que respalde el efecto sobre este linaje de las vacunas. Si los estudios con la variante británica son incipientes, con la variante sudafricana la deficiencia es mucho mayor. Si bien, se tiene en cuenta la respuesta inmune poliepitópica con la activación concurrente de anticuerpos neutralizantes y células T, resulta preocupante la pérdida de eficacia en sueros provocados por la vacuna en esta variante (que parece ser mayor a la reportada por el linaje B.1.1.7) (57). A pesar de los resultados de los estudios de Xie y Wu, los virus probados no incluyen el conjunto completo de mutaciones de pico encontradas en las variantes de rápida propagación en el Reino Unido o Sudáfrica. La evidencia es insuficiente y es imposible asumir que las vacunas de Pfizer y Moderna tienen una capacidad inmunogénica aceptable y suficiente ante la variante B.1.351 como para alcanzar una inmunidad de rebaño y disminuir los impactos catastróficos de la pandemia. Así mismo, no existen estudios con otras vacunas de amplio uso. En este punto es imposible entender la capacidad de escape inmunológico de este linaje y su respuesta a la inmunización.

Es necesario hacer un comentario sobre la vacuna Novavax. La firma de biotecnología Novavax ha revelado que su vacuna experimental es efectiva contra nuevas variantes del coronavirus que se propagan rápidamente (103). Aunque la vacuna fue más del 85% efectiva contra una variante del COVID-19 identificada en el Reino Unido, fue menos del 50% efectiva contra el linaje 501Y.V2 (103). Los hallazgos, anunciados el 28 de enero por el equipo que dirigió el ensayo en Sudáfrica, provienen de un par de ensayos de

eficacia de la vacuna basada en proteínas de Novavax. El ensayo de Sudáfrica ha inscrito a más de 4.400 participantes, el ensayo del Reino Unido alrededor de 15.000. Si bien, a la fecha de realización de esta revisión aún no se habían publicado los resultados de los ensayos y no se logró incluir dicha información en la síntesis de evidencia.

Tampoco existe evidencia acerca de la variante brasilera B.1.1.28. P1. No existen ensayos hasta la fecha que evalúen la efectividad de vacunas ni la respuesta a suero de convalecientes y anticuerpos monoclonales. Lo llamativo y preocupante es que comparte la mutación E484 con la variante sudafricana.

Tabla 3. Variantes y tipo de vacunas estudiadas

Tipo de variante	Vacunas estudiadas para esta variante
Variante B.1.1.7 o VOC-202012/01	• BioNTech y Pfizer • Moderna • COVAXIN
Variante B.1.351	• BioNTech y Pfizer • Moderna
Variante A23403G con un reemplazo de aminoácidos Gly614 en la proteína de pico	• BioNTech y Pfizer • Moderna • SINOVAC • Astrazeneca/Oxford
Clúster 5	• Moderna
Variantes de pico de 20E (EU1), 20A.EU2	• Moderna

7. Conclusiones

Tanto la vacunación contra la infección natural como la del SARS-CoV-2 producen una respuesta policlonal que se dirige a varias partes de la proteína del pico. Se cree que es probable que el virus deba acumular múltiples mutaciones en la proteína de pico para evadir la inmunidad inducida por vacunas o por una infección natural (94). La capacidad de evadir la inmunidad inducida por la vacuna es muy preocupante porque una vez que se vacuna una gran proporción de la población, habrá una presión inmune para el escape de mutantes. No hay evidencia de que esto esté ocurriendo, y algunos expertos no creen que sea posible el surgimiento de mutantes de escape (94). El análisis de rutina de los datos de secuencias genéticas disponibles permitirá que los epidemiólogos y grupos de salud pública identifiquen virus variantes para monitorear el comportamiento del virus y adaptar las respuestas para su afrontamiento. Así mismo, para entender en el futuro la respuesta adaptativa del virus ante la inmunización.

La OMS aconseja a los países que aumenten la secuenciación sistemática de rutina de los virus del SRAS-CoV-2 para comprender mejor la transmisión del SRAS-CoV-2 y vigilar la aparición de variantes. Los datos de secuencia deben compartirse internacionalmente a través de bases de datos de acceso público. La OMS indica que la secuenciación genética también debe considerarse como parte de las investigaciones de eventos de transmisión inusuales o presentación o gravedad inesperada de la enfermedad (1). Es fundamental monitorear las implicaciones para la salud pública de las nuevas variantes del virus. La aparición de linajes con mayor transmisibilidad dificultará el control de la pandemia y puede prolongar el esfuerzo por contenerla. Se deben fortalecer aún más los consejos de prevención para las poblaciones. Ante la ausencia de certeza que la inmunización sea eficaz ante las nuevas cepas que han surgido en los últimos 2 meses se deben intensificar las políticas de prevención y educación para las poblaciones

No existe evidencia suficiente para determinar que la inmunidad natural o derivada de la vacunación sea ineficaz contra las nuevas variantes en comparación a los linajes preexistentes del virus. Los estudios experimentales llevados a cabo hasta el momento se basan en observaciones in vitro y modelos matemáticos. Esta evidencia no es adecuada para establecer si la inmunidad cruzada es eficaz para proteger frente a las nuevas variantes. Tampoco existe certeza acerca de la efectividad de las vacunas desarrolladas hasta la fecha contra las nuevas variantes. Los escasos estudios hasta la fecha que han evaluado la inmunogenicidad de las vacunas de Moderna y Pfizer ante la variante B.1.1.7 parecen establecer que existe una efectividad aceptable de los compuestos. No obstante, los estudios han sido in vitro y no son extrapolables. No hay una suficiente evidencia en la variante sudafricana B.1.351. Debe existir especial atención en este linaje al contar con la mutación E484: que ha demostrado ser resistente a sueros de convaleciente y la gran mayoría de anticuerpos monoclonales.

Se requieren experimentos en modelos animales y estudios observacionales de mayor envergadura para lograr una evidencia de mayor calidad. Se esperan los informes

generados por el Ministerio de Salud Israelí que quizás permitan evaluar la eficacia de la estrategia de vacunación en presencia de las nuevas variantes. Israel, país con el 30% de su población vacunada hasta la fecha con las vacunas de Pfizer y SINOVAC, posee casos de B.1.1.7 y B.1.351. Se requiere claridad del comportamiento de los nuevos linajes con vacunas de uso masivo en la actualidad como Sputnik.V y Oxford/AstraZeneca. También, es necesaria la evaluación de la variante brasilera P1.

Se requiere estudiar el papel de las nuevas variantes en la recurrencia de casos. Caracterizar los casos de infecciones recurrentes y el tipo de linaje etiológico de las mismas. Es necesario evaluar la inmunidad cruzada en modelos animales y con estudios observacionales en seres humanos.

Finalmente, es desafortunada la escasa evidencia para establecer el papel de las nuevas variantes en la inmunidad natural y mediada por vacunas. Esta revisión de alcance no logra identificar la eficacia de la inmunidad natural con los linajes B.1.1.7, B.1.351 y B.1.1.28. P1.

8. Referencias

1. WHO | SARS-CoV-2 Variants. WHO. 2021;

2. Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020.

3. Wang P, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, Wang M, et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7 to Antibody Neutralization. bioRxiv. 2021 Jan;2021.01.25.428137.

4. 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).

5. Factbox-Coronavirus variants, first found in UK and South Africa, spread worldwide. Reuters. 2021 Jan;

6. Shi J, Perryman JM, Yang X, Liu X, Musser DM, Boehr AK, et al. Rational Control of Poliovirus RNA-Dependent RNA Polymerase Fidelity by Modulating Motif-D Loop Conformational Dynamics. Biochemistry. 2019 Sep;58(36):3735–43.

7. Kuljić-Kapulica N, Budisin A. Coronaviruses. Srp Arh Celok Lek. 1992;120(7–8):215–8.

8. 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. 2020 Jun;

9. 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).

10. Mauger DM, Joseph Cabral B, Presnyak V, Su S V., Reid DW, Goodman B, et al. mRNA structure regulates protein expression through changes in functional half-life. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 Nov;116(48):24075–83.

11. 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.

12. Lancaster KZ, Pfeiffer JK. Viral population dynamics and virulence thresholds. Vol. 15, Current Opinion in Microbiology. 2012. p. 525–30.

13. Bustin S, Coward A, Sadler G, Teare L, Nolan T. CoV2-ID, a MIQE-compliant sub-20-min 5-plex RT-PCR assay targeting SARS-CoV-2 for the diagnosis of COVID-19. Sci Rep. 2020 Dec;10(1).

14. Sanjuán R, Nebot MR, Chirico N, Mansky LM, Belshaw R. Viral Mutation Rates. J Virol. 2010 Oct;84(19):9733–48.

15. Ilmjärv S, Abdul F, Acosta-Gutiérrez S, Estarellas C, Galdadas I, Casimir M, et al. Epidemiologically most successful SARS-CoV-2 variant: concurrent mutations in RNA-dependent RNA polymerase and spike protein. medRxiv. 2020 Aug;2020.08.23.20180281.

16. Bhattacharyya C, Das C, Ghosh A, Singh A, Mukherjee S, Majumder P, et al. Global Spread of SARS-CoV-2 Subtype with Spike Protein Mutation D614G is Shaped by Human Genomic Variations that Regulate Expression of TMPRSS2 and MX1 Genes. 2020;

17. Weissman D, Alameh MG, de Silva T, Collini P, Hornsby H, Brown R, et al. D614G Spike Mutation Increases SARS CoV-2 Susceptibility to Neutralization. Cell Host Microbe. 2020;

18. McAuley AJ, Kuiper MJ, Durr PA, Bruce MP, Barr J, Todd S, et al. 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.

19. Koyama T, Weeraratne D, Snowdon JL, Parida L. Emergence of drift variants that may affect covid-19 vaccine development and antibody treatment. Pathogens. 2020 May;9(5).

20. Tuccori M, Ferraro S, Convertino I, Cappello E, Valdiserra G, Blandizzi C, et al. Anti-SARS-CoV-2 neutralizing monoclonal antibodies: clinical pipeline. Vol. 12, mAbs. Bellwether Publishing, Ltd.; 2020.

21. Yuan X, li liangping. The influence of major S protein mutations of SARS-CoV-2 on the potential B cell epitopes. bioRxiv. 2020;

22. Zhang L, Jackson C, Mou H, Ojha A, Rangarajan E, Izard T, et al. The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity. bioRxiv Prepr Serv Biol. 2020;

23. 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.

24. Wu K, Werner AP, Moliva JI, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE, et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. bioRxiv. 2021 Jan;2021.01.25.427948.

25. Hu J, He CL, Gao Q, Zhang GJ, Cao XX, Long QX, et al. The D614G mutation of SARS-CoV-2 spike protein enhances viral infectivity. 2020;

26. Steele EJ, Lindley RA. Analysis of APOBEC and ADAR deaminase-driven Riboswitch Haplotypes in COVID-19 RNA strain variants and the implications for vaccine design. (2020):1–146.

27. Yellapu NK, Patel S, Zhang B, Meier R, Neums L, Pei D, et al. Evolutionary Analysis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Reveals Genomic Divergence with Implications for Universal Vaccine Efficacy. Vaccines. 2020;8(4).

28. Dearlove B, Lewitus E, Bai H, Li Y, Reeves DB, Joyce MG, et al. A SARS-CoV-2 vaccine candidate would likely match all currently circulating variants. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Sep;117(38):23652–62.

29. Liu Z, Xu W, Xia S, Gu C, Wang X, Wang Q, et al. RBD-Fc-based COVID-19 vaccine candidate induces highly potent SARS-CoV-2 neutralizing antibody response. Signal Transduct Target Ther. 2020;5(1).

30. 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;

31. Plante JA, Liu Y, Liu J, Xia H, Johnson BA, Lokugamage KG, et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. Nature. 2020 Oct;1–6.

32. Koyama T, Platt D, Parida L. Variant analysis of SARS-cov-2 genomes. Bull World Health Organ. 2020 Jul;98(7):495–504.

33. Functional importance of the D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein.

34. Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. Nature. 2020 Oct;586(7830):567–71.

35. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. 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.

36. Hou YJ, Chiba S, Halfmann P, Ehre C, Kuroda M, Dinnon KH 3rd, et al. SARS-CoV-2 D614G Variant Exhibits Enhanced Replication ex vivo and Earlier Transmission in vivo. bioRxiv Prepr Serv Biol. 2020;

37. Yurkovetskiy L, Wang X, Pascal KE, Tomkins-Tinch C, Nyalile TP, Wang Y, et al. Structural and Functional Analysis of the D614G SARS-CoV-2 Spike Protein Variant. Cell. 2020 Oct;183(3):739-751.e8.

38. Hou YJ, Chiba S, Halfmann P, Ehre C, Kuroda M, Dinnon KH, et al. SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo and transmission in vivo. Science (80-). 2020 Nov;eabe8499.

39. 6 countries find coronavirus at mink farms; fears mutation could hinder vaccine. Times Isr. 2020 Nov;

40. Larsen CS, Paludan SR. Corona's new coat: SARS-CoV-2 in Danish minks and implications for travel medicine. Vol. 38, Travel Medicine and Infectious Disease. Elsevier Inc.; 2020. p. 101922.

41. Coronavirus: Denmark imposes lockdowns amid mink covid fears. www.bbc.co.uk. 2020 Nov;

42. Cahan E. COVID-19 hits U.S. mink farms after ripping through Europe. Science (80-). 2020 Aug;

43. Coronavirus: Denmark imposes lockdowns amid mink covid fears. BBC News. 2020 Nov;

44. Wax E. Danish farm minister quits over mink scandal. Politico. 2020 Nov;

45. Oude Munnink BB, Sikkema RS, Nieuwenhuijse DF, Molenaar RJ, Munger E, Molenkamp R, et al. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. Science (80-). 2020 Nov;eabe5901.

46. Hammer AS, Quaade ML, Rasmussen TB, Fonager J, Rasmussen M, Mundbjerg K, et al. SARS-CoV-2 Transmission between Mink (Neovison vison) and Humans, Denmark . Emerg Infect Dis. 2021 Feb;27(2).

47. Institut SS. risikovurdering-af-human-sundhed-ved-fortsat-minkavl_03112020.pdf. 2020.

48. WHO | SARS-CoV-2 mink-associated variant strain – Denmark. WHO. 2020;

49. Seruminstituttet bakker op om nedslagtning: Vil undgå nye minkvarianter af coronavirus. TV2; 2020.

50. Cheng M. EU agency: Coronavirus spread in minks could speed mutations. Med Xpress. 2020 Nov;

51. Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern

202012/01 in England | CMMID Repository.

52. Xie X, Zou J, Fontes-Garfias CR, Xia H, Swanson KA, Cutler M, et al. Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. bioRxiv. 2021 Jan;2021.01.07.425740.

53. 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 escape mutant 3 4. bioRxiv. 2021 Jan;2021.01.13.426558.

54. Cony Cavalcanti A, Silva Frauches T, Maria Braga de Mello C, Mello Galliez R, Souza Faffe D, P P Castiñeiras TM, et al. 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-CoV-2 lineage from Rio de Janeiro, Brazil. medRxiv. 2020 Dec;2020.12.23.20248598.

55. 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).

56. Muik A, Wallisch A-K, Sänger B, Swanson KA, Mühl J, Chen W, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. bioRxiv. 2021 Jan;2021.01.18.426984.

57. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, Finkin S, Schaefer-Babajew D, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants 2 3. bioRxiv. 2021 Jan;2021.01.15.426911.

58. Sapkal GN, Yadav PD, Ella R, Deshpande GR, Sahay RR, Gupta N, et al. Neutralization of UK-variant VUI-202012/01 with COVAXIN vaccinated human serum. bioRxiv. 2021 Jan;2021.01.26.426986.

59. Rees-Spear C, Muir L, Sa G, Heaney J, Aldon Y, Jl S, et al. The impact of Spike mutations on SARS-CoV-2 neutralization 1. bioRxiv. 2021 Jan;4:2021.01.15.426849.

60. Gebauer M. Coronavirus: Südafrikanische Virus-Mutation auch in Deutschland nachgewiesen. Der Spiegel.

61. Südafrika-Corona-Mutation jetzt auch in Hessen nachgewiesen. AerzteZeitung.de.

62. First case of "more contagious" coronavirus strain detected in Australia. 9 News. 2020 Dec;

63. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KH, Starr TN, Malone KD, Chu HY, et al. 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.

64. Taiwan reports first case of mutant South African Covid strain. Taiwan News. 2021 Jan;

65. Wroughton L, Bearak M. South Africa coronavirus: Second wave fueled by new strain, teen “rage festivals.” Washington Post. 2020 Dec;

66. 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.

67. Ny variant av viruset fra Sør-Afrika påvist hos reisende til Norge. fhi.no.

68. Knapton S. South African variant may evade vaccines and testing, warn scientists. 2021 Jan;

69. Hu J, Peng P, Wang K, Liu B, Fang L, Luo F, et al. Emerging SARS-CoV-2 variants reduce neutralization sensitivity to 1 convalescent sera and monoclonal antibodies 2 Running Title: SARS-CoV-2 variants exhibit neutralization resistant. bioRxiv. 2021 Jan;2021.01.22.427749.

70. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Lambson BE, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. bioRxiv. 2021 Jan;2021.01.18.427166.

71. Brief report: New Variant Strain of SARS-CoV-2 Identified in Travelers from Brazil. Japan: NIID (National Institute of Infectious Diseases); 2021.

72. Spike E484K mutation in the first SARS-CoV-2 reinfection case confirmed in Brazil, 2020 - SARS-CoV-2 coronavirus / nCoV-2019 Genomic Epidemiology - Virological.

73. Laiton-Donato K, Villabona-Arenas CJ, Usme-Ciro JA, Franco-Muñoz C, Álvarez-Díaz DA, Villabona-Arenas LS, et al. Genomic epidemiology of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Colombia. Emerg Infect Dis. 2020 Dec;26(12):2854–62.

74. Colombia mantiene vigilancia de cepa brasileña de covid-19 [Internet]. [cited 2021 Feb 17]. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Colombia-mantiene-vigilancia-de-cepa-brasilena-de-covid-19.aspx

75. Cheng MH, Krieger JM, Kaynak B, Arditi M, Bahar I. Impact of South African 501.V2 Variant on SARS-CoV-2 Spike Infectivity and Neutralization: A Structure-based Computational Assessment. Bioinformatics, YYYY. 2021 Jan;0–0.

76. Hou YJ, Chiba S, Halfmann P, Ehre C, Kuroda M, Dinnon KH, et al. SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo and transmission in vivo. Science (80-). 2021 Dec;370(6523):1464–8.

77. Ahmadpour D, Ahmadpoor P, Rostaing L. Impact of circulating SARS-CoV-2 mutant G614 on the COVID-19 pandemic. Iran J Kidney Dis. 2020 Sep;14(5).

78. Baric RS. Emergence of a Highly Fit SARS-CoV-2 Variant. N Engl J Med. 2020 Dec;383(27):2684–6.

79. Grant A, Hunter PR. Immunisation, asymptomatic infection, herd immunity and the new variants of COVID 19. medRxiv. 2021 Jan;2021.01.16.21249946.

80. Bewick S. Viral Variants and Vaccinations: If We Can Change the COVID-19 Vaccine… Should We? medRxiv. 2021 Jan;2021.01.05.21249255.

81. Yang W, Kandula S, Shaman J. Simulating the impact of different vaccination policies on the COVID-19 pandemic in New York City. medRxiv. 2021 Jan;2021.01.21.21250228.

82. Yellapu NK, Patel S, Zhang B, Meier R, Neums L, Pei D, et al. Evolutionary analysis of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (Sars-cov-2) reveals genomic divergence with implications for universal vaccine efficacy. Vaccines. 2020;8(4):1–15.

83. P C, A C, CE G, SK K, I F, A Y, et al. The British variant of the new coronavirus-19 (Sars-Cov-2) should not create a vaccine problem. J Biol Regul Homeost Agents. 2020;35(1).

84. Ward D, Higgins M, Phelan JE, Hibberd ML, Campino S, Clark TG. An integrated in silico immuno-genetic analytical platform provides insights into COVID-19 serological and vaccine targets. Genome Med. 2021 Dec;13(1):4.

85. Rathnasinghe R, Jangra S, Cupic A, Martínez-Romero C, Mulder LCF, Kehrer T, et al. The N501Y mutation in SARS-CoV-2 spike leads to morbidity in obese and aged mice and is neutralized by convalescent and post-vaccination human sera Contributed equally. medRxiv. 2021 Jan;2021.01.19.21249592.

86. Kim C, Ryu DK, Lee J, Kim Y Il, Seo JM, Kim YG, et al. A therapeutic neutralizing antibody targeting receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein. Nat Commun. 2021 Dec;12(1):1–10.

87. Legros V, Denolly S, Vogrig M, Boson B, Siret E, Rigaill J, et al. A longitudinal study of SARS-CoV-2-infected patients reveals a high correlation between neutralizing antibodies and COVID-19 severity. Cell Mol Immunol. 2021 Jan;18(2):318–27.

88. Kemp SA, Collier DA, Datir R, Ferreira I, Gayed S, Jahun A, et al. Neutralising antibodies in Spike mediated SARS-CoV-2 adaptation. medRxiv Prepr Serv Heal Sci. 2020 Dec;

89. Klumpp-Thomas C, Kalish H, Hicks J, Mehalko J, Drew M, Memoli MJ, et al. D614G spike variant does not alter IgG, IgM, or IgA spike seroassay performance. medRxiv. medRxiv; 2020.

90. The Moderna COVID-19 (mRNA-1273) vaccine: what you need to know.

91. WHO | SARS-CoV-2 Variants.

92. Episode #20 - COVID-19 - Variants & Vaccines.

93. New Variants of the Virus that Causes COVID-19 | CDC.

94. Emerging SARS-CoV-2 Variants. Centers for Disease Control and Prevention; 2021.

95. Zhang J, Cai Y, Xiao T, Lu J, Peng H, Sterling SM, et al. Structural impact on SARS-CoV-2 spike protein by D614G substitution. bioRxiv Prepr Serv Biol. 2020 Oct;

96. Gabrielsson J, Peletier LA, Hjorth S. In vivo potency revisited – Keep the target in sight [Internet]. Vol. 184, Pharmacology and Therapeutics. Elsevier Inc.; 2018 [cited 2021 Feb 17]. p. 177–88. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29024741/

97. Wu B-B, Gu D-Z, Yu J-N, Yang J, Shen W-Q. Association between ABO blood groups and COVID-19 infection, severity and demise: A systematic review and meta-analysis. Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis. 2020 Oct;84:104485.

98. Oxford working on vaccine versions to fight Covid 19 virus variants.

99. Emerging SARS-CoV-2 Variants | CDC.

100. Miller D, Martin MA, Harel N, Kustin T, Tirosh O, Meir M, et al. Full genome viral sequences inform patterns of SARS-CoV-2 spread into and within Israel. medRxiv. medRxiv; 2020.

101. The Novel Coronavirus - Israel Ministry of Health.

102. Liu Z, VanBlargan LA, Bloyet L-M, Rothlauf PW, Chen RE, Stumpf S, et al. 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.

103. Callaway E, Mallapaty S. Novavax offers first evidence that COVID vaccines protect people against variants. Nature. 2021 Jan;

9. Anexos

Anexo 1. Bitácoras de búsqueda

Búsqueda número 1	
Base de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	27/01/2020
Límite de tiempo	Ninguno
Límites de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	1 exp coronaviridae/ or exp coronavirus/ 7 2 exp SARS Virus/ 4 3 novel coronavirus.ti,ab. 2 4 COVID19.ti,ab. 0 5 COVID*19.ti,ab. 38 6 SARS-CoV-2*.ti,ab. 13 7 coronavirus.ti,ab. 16 8 2019-nCoV.ti,ab. 0 9 HCoV-19.ti,ab. 0 10 nCoV-2019.ti,ab. 0 11 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 40 12 exp Genomics/ 12 13 emergent*.ti,ab. 13 14 variant*.ti,ab. 41 15 new lineage*.ti,ab. 0 16 mutations*.ti,ab. 19 17 mutant SARS-CoV-2.ti,ab. 0 18 variants SARS-CoV-2.ti,ab. 0 19 new strain*.ti,ab. 0 20 Genomic epidemiology.ti,ab. 0 21 strains bearing mutations.ti,ab. 0 22 12 or 13 or 14 or 15 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 71 23 11 and 23 0

Búsqueda número 2	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	Embase
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	27 de enero de 2021
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno

Estrategia de búsqueda	1 COVID19.ti,ab. (1915) 2 COVID*19.ti,ab. (189028) 3 SARS-CoV-2*.ti,ab. (55216) 4 coronavirus.ti,ab. (97607) 5 2019-nCoV.ti,ab. (2382) 6 HCoV-19.ti,ab. (50) 7 nCoV-2019.ti,ab. (89) 8 exp coronaviridae/ or exp coronavirus/ (70595) 9 exp SARS Virus/ (9837) 10 novel coronavirus.ti,ab. (14342) 11 novel coronavirus.ti,ab. (14342) 12 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 (250822) 13 exp Genomics/ (223797) 14 emergent*.ti,ab. (121056) 15 variant*.ti,ab. (908123) 16 variant*.ti,ab. (908123) 17 new lineage*.ti,ab. (1463) 18 mutations*.ti,ab. (1112758) 19 mutant SARS-CoV-2.ti,ab. (12) 20 variants SARS-CoV-2.ti,ab. (6) 21 new strain*.ti,ab. (8136) 22 Genomic epidemiology.ti,ab. (1091) 23 strains bearing mutations.ti,ab. (100) 24 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 (2213413) 25 Immunity.ti,ab. (465061) 26 (Immunity adj5 Active).ti,ab. (2568) 27 (Immunity adj5 Cellular).ti,ab. (35638) 28 (Immunity adj5 Herd).ti,ab. (4792) 29 (Immunity adj5 Heterologous).ti,ab. (1215) 30 (Immunity adj5 Humoral).ti,ab. (31176) 31 vaccine.ti,ab. (467725) 32 Vaccines.ti,ab. (253548) 33 (Vaccine adj5 Potency).ti,ab. (3059) 34 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 (962991) 35 12 and 24 and 34 (1465) 36 limit 35 to yr="2020 - 2021" (856) 37 remove duplicates from 36 (780)
Referencias identificadas	780

Búsqueda número 3	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	28 de enero de 2021
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno

Estrategia de búsqueda	1 COVID19.ti,ab. (23456) 2 COVID*19.ti,ab. (15467) 3 SARS-CoV-2*.ti,ab. (5789) 4 coronavirus.ti,ab. (95677) 5 2019-nCoV.ti,ab. (1867) 6 HCoV-19.ti,ab. (10) 7 nCoV-2019.ti,ab. (80) 8 exp coronaviridae/ or exp coronavirus/ (70595) 9 exp SARS Virus/ (9837) 10 novel coronavirus.ti,ab. (16542) 11 novel coronavirus.ti,ab. (165422) 12 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 (250822) 13 exp Genomics/ (223797) 14 emergent*.ti,ab. (121056) 15 variant*.ti,ab. (908123) 16 variant*.ti,ab. (908123) 17 new lineage*.ti,ab. (1463) 18 mutations*.ti,ab. (1112758) 19 mutant SARS-CoV-2.ti,ab. (12) 20 variants SARS-CoV-2.ti,ab. (6) 21 new strain*.ti,ab. (8136) 22 Genomic epidemiology.ti,ab. (1091) 23 strains bearing mutations.ti,ab. (100) 24 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 (2213413) 25 Immunity.ti,ab. (465061) 26 (Immunity adj5 Active).ti,ab. (2568) 27 (Immunity adj5 Cellular).ti,ab. (35638) 28 (Immunity adj5 Herd).ti,ab. (4792) 29 (Immunity adj5 Heterologous).ti,ab. (1215) 30 (Immunity adj5 Humoral).ti,ab. (31176) 31 vaccine.ti,ab. (467725) 32 Vaccines.ti,ab. (253548) 33 (Vaccine adj5 Potency).ti,ab. (3059) 34 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 (962991) 35 12 and 24 and 34 (84)
Referencias identificadas	84

Búsqueda número 4	
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud – BVS
Fecha de búsqueda	16/01/2020
Límite de tiempo	Ninguno
Límites de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 (novel coronavirus) OR (COVID-19) OR (sars-cov-2) OR (coronavirus) OR (2019-ncov) OR (hcov-19) OR (hcov-19) AND (emergent linage) OR (variant) OR (new lineage) OR (mutation) OR (new strain) OR (genomics) OR (immnunity) OR (vaccine) AND (db:("LILACS") AND (year_cluster:[2020 TO 2021])

Documentos identificados	0

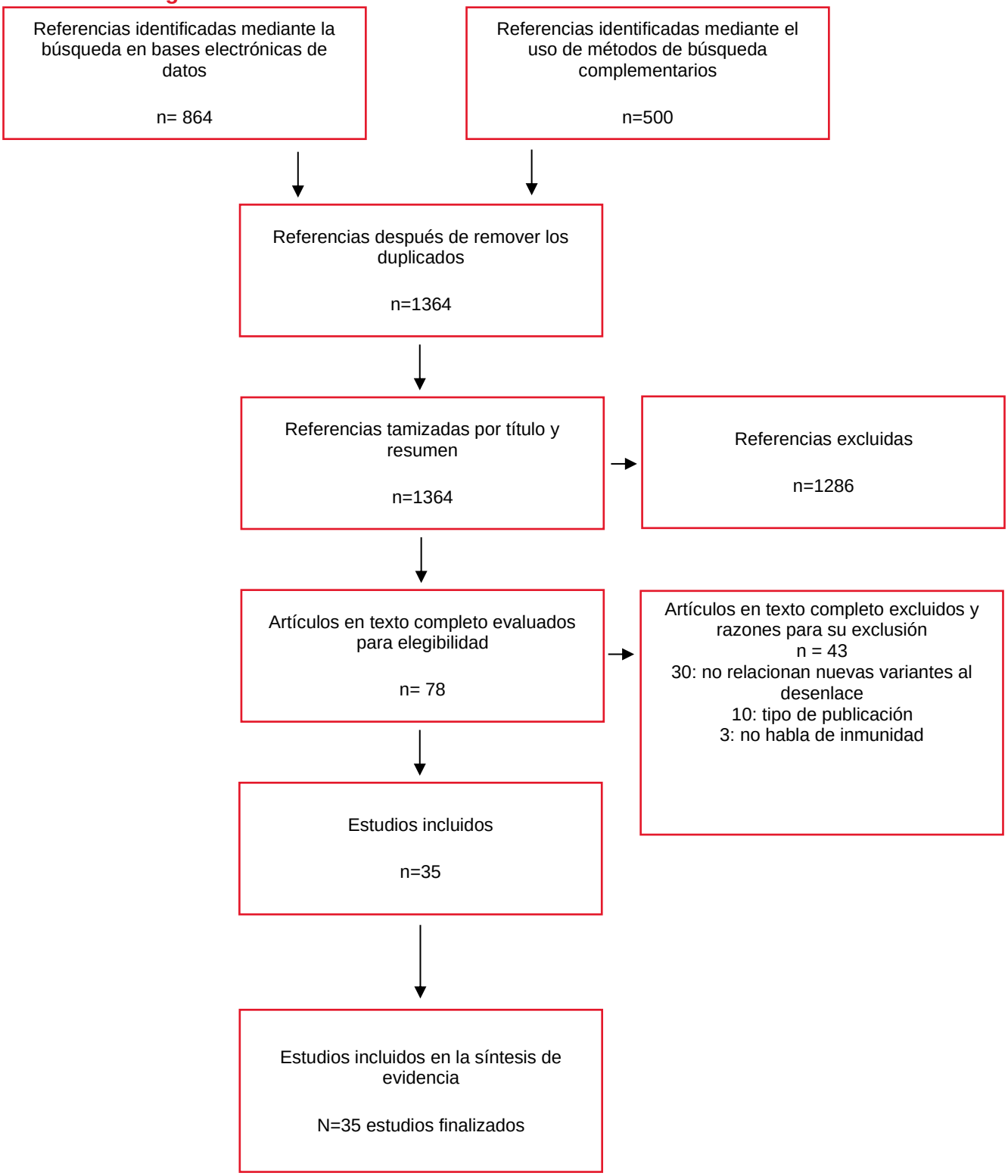
Búsqueda número 5	
Base de datos	Google Scholar
Plataforma	Google Scholar
Fecha de búsqueda	16/01/2020
Límite de tiempo	Ninguno
Límites de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 SARS-CoV-2 OR COVID-19 OR coronavirus OR HCoV-19 OR nCoV-2019 + "new strain" OR emergent OR variant OR mutation OR Genomics
Documentos identificados	100

Anexo 2. Búsqueda de evidencia en otras fuentes

Fecha de búsqueda	Agencia u organismo	Estrategia	Resultados identificados
7 de enero de 2021	OMS	site:who.int vaccine + (causality OR AEFI)	100
8 de enero de 2021	TGA	vaccine OR vaccination AND AEFI	59
27 de enero de 2021	MHRA	site:gov.uk (COVID-19 variants) AND ((Immunity) OR (Vaccine))	1
27 de enero de 2021	FDA	site:fda.gov (COVID-19 variants) AND ((Immunity) OR (Vaccine))	0
27 de enero de 2021	EMA	site:https://www.ema.europa.eu/en (COVID-19 variants) AND ((Immunity) OR (Vaccine))	0
27 de enero de 2021	CDC	(COVID-19 variants) AND ((Immunity) OR (Vaccine))	1
27 de enero de 2021	PAHO	site:paho.org (COVID-19 variants) AND ((Immunity) OR (Vaccine))	0

Fecha de búsqueda	Agencia u organismo	Estrategia	Resultados identificados
27 de enero de 2021	NICE	(COVID-19 variants) AND ((Immunity) OR (Vaccine))	0
27 de enero de 2021	ANVISA	(COVID-19 variants) AND ((Immunity) OR (Vaccine))	0

Anexo 3. Diagrama PRISMA



Anexo 4 Lista de artículos excluidos y las causas de exclusión

Autor y año	Título	Razón de exclusión
Rahimi y Abadi. 2020	Implications of the Emergence of a New Variant of SARS-CoV-2, VUI-202012/01	Es un documento de opinión
Padrón Regalado. 2020	Vaccines for SARS-CoV-2: Lessons from Other Coronavirus Strains	No reconoce nuevas variantes
Bin. 2020	501.V2 and B.1.1.7 variants of COVID-19: a new time-bomb in the making?	Es un documento de opinión
Harrington et al. 2021	Confirmed Reinfection with SARS-CoV-2 Variant VOC-202012/01	No relaciona la variante a un desenlace de inmunidad.
Van Dor et al. 2020	Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2	No relaciona variantes a un desenlace de inmunidad.
Marcelle MouraSilveira, Gustavo Marçal Schmidt GarciaMoreira, MarceloMendonça 2020	DNA vaccines against COVID-19: Perspectives and challenges	No relaciona variantes a un desenlace de inmunidad.
Mayda Gursel and Ihsan Gursel 2020	Is Global BCG Vaccination Coverage Relevant To The Progression Of SARS-CoV-2 Pandemic?	No relaciona variantes a un desenlace de inmunidad.
Sanjay Kumar Mishra Timir Tripathi 2020	One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now?	No relaciona variantes a un desenlace de inmunidad.
Jon Cohen 2020	COVID-19 shot protects monkeys	No relaciona variantes a un desenlace de inmunidad.
Negro Francesco 2020	Is antibody-dependent enhancement playing a role in COVID-19 pathogenesis?	Tipo de publicación (grafica)
Thomas Prevenslik 2020	Nanoparticles and efficacy of mRNA vaccines	No relaciona variantes a un desenlace de inmunidad.
Ajay Pradhan & Per-Erik Olsson 2020	Sex differences in severity and mortality from COVID-19: are males more vulnerable?	No relaciona variantes a un desenlace de inmunidad.

Vladislav IzdaaMatlock A. JeffriesabAmr H.Sawalhac 2020	COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates	No relaciona variantes a un desenlace de inmunidad.
Laura Matrajt, Julia Eaton 2020	Optimizing vaccine allocation for COVID-19 vaccines: critical role of single-dose vaccination	No relaciona variantes a un desenlace de inmunidad.
Jason W. Rausch, PAdam A. Capoferri, Mary Grace Katusiime, Sean C. Patro, and Mary F. Kearney 2020	Low genetic diversity may be an Achilles heel of SARS-CoV-2	No relaciona variantes a un desenlace de inmunidad.
Hongjing Gu, qi Chen et al 2020	Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy	No relaciona variantes a un desenlace de inmunidad.
Jinlei He Fan Huang Jianhui Zhang Qiwei Chen Zhiwan Zheng Qi Zhou Dali Chen Jiao Li Jianping Chen 2020	Vaccine design based on 16 epitopes of SARS-CoV-2 spike protein	No relaciona variantes a un desenlace de inmunidad.
Cheng-Hsuan Liu et al 2021	Highlight of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 vaccine development against COVID-19 pandemic	No relaciona variantes a un desenlace de inmunidad.
Marco Cavaleri 2021	The European Medicines Agency's EU conditional marketing authorisations for COVID-19 vaccines	No es un estudio, se trata de una explicación del papel que juega la European Medicines Agency (EMA) y la responsabilidad que ha asumido frente al tema de la vacunación masiva, la cual se basa en el seguimiento detallado de la efectividad de la vacuna, los eventos adversos y el comportamiento de esta frente a mutaciones geneticas del virus.
IR Tizard 2020	Vaccination against coronaviruses in domestic animals	No relaciona variantes a un desenlace de inmunidad en SARS - COVID-2

EP Scully 2020	Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes	Habla de diferencias de respuesta inmunitaria por sexo
TT Le, JP Cramer, R Chen, S Mayhew 2020	Evolution of the COVID-19 vaccine development landscape	No relaciona variantes a un desenlace de inmunidad en SARS - COVID-2
G Forni, A Mantovani	COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead	No relaciona variantes a un desenlace de inmunidad en SARS - COVID-3
M Cavaleri, H Enzmann, S Straus,	The European Medicines Agency's EU conditional marketing authorisations for COVID 19 vaccines	No relaciona variantes a un desenlace de inmunidad en SARS - COVID-4
E Mahase - 2020	Covid-19: UK approves Oxford vaccine as cases of new variant surge	Resume resultados de estudios de efectividad de algunas vacunas, no habla de variantes
SM Bartsch, KJ O'Shea, PT Wedlock, U Strych 2021	The Benefits of Vaccinating With the First Available COVID-19 Coronavirus Vaccine	Este modela el uso de la vacuna y los escenarios posibles concluyendo que no se deb rehusar a la vacuna
E Mahase - 2020	Covid-19: Pfizer vaccine efficacy was 52% after first dose and 95% after second dose, paper shows	es una Carta al editor
E Mahase - 2020	Covid-19: Order to reschedule and delay second vaccine dose is “totally unfair,” says BMA	No relaciona variantes a un desenlace de inmunidad en SARS - COVID-4
J Grover, N Bhala, S Chakravorty 2021	Response to Second Surge, B. 1.1. 7 variant and UK Policy on COVID-19: Schools, Vaccination and Tiered lockdown	Es una carta al editor
D Petric 2021	COVID-19 vaccines vs. new SARS-CoV-2 strains	Este articulo describe las variaciones identificadas y termina con preguntas sobre la efectividad de las vacunas dadas la mutaciones

MINSALUD

www.minsalud.gov.co
Carrera 13 No. 32-76, piso 1
Bogotá, D.C., Colombia
@MinSaludCol

IETS
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud®

www.iets.org.co
Carrera 49 a No. 91 - 91
Bogotá, D.C., Colombia
(+571) 3770100
contacto@iets.org.co
@ietscolombia
ietscolombia