

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“VARIANTES DE LA CEPA DEL COVID – 19 Y SU
RELACIÓN CON LA TASA DE CONTAGIO Y
MORTALIDAD”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: KAREN MICHELLE MEJIA ZHAGUI

DIRECTOR: DR. LUIS MARIO CHUNCHI AYALA

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“VARIANTES DE LA CEPA DEL COVID – 19 Y SU
RELACIÓN CON LA TASA DE CONTAGIO Y
MORTALIDAD”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: KAREN MICHELLE MEJIA ZHAGUI

DIRECTOR: DR. LUIS MARIO CHUNCHI AYALA

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Karen Michelle Mejia Zhagüi portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105916613**. Declaro ser el autor de la obra: “**VARIANTES DE LA CEPA DEL COVID – 19 Y SU RELACIÓN CON LA TASA DE CONTAGIO Y MORTALIDAD**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 27 de julio de 2022

Michelle

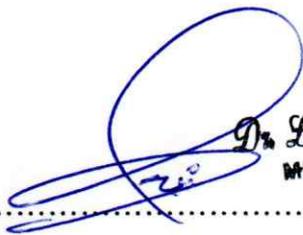
Karen Michelle Mejia Zhagüi

C.I. 0105916613

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado “**VARIANTES DE LA CEPA DEL COVID – 19 Y SU RELACIÓN CON LA TASA DE CONTAGIO Y MORTALIDAD**” realizado por **KAREN MICHELLE MEJIA ZHAGUI** con documento de identidad No. **0105916613**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 27 de julio de 2022



Dr. Luis Mario Chunchi A.
MÉDICO INTERNISTA
Reg. N° 0102301714

DR. LUIS MARIO CHUNCHI AYALA

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A mis padres, Enma y Edison, por ser pilar fundamental en mi carrera universitaria, por su apoyo constante y consejo. Gracias a ellos soy la persona que soy.

A mis hermanos, Paola y Esteban, por su apoyo.

A mi pareja, Bryan, quien estuvo apoyándome en cada decisión, por su paciencia y entrega.

AGRADECIMIENTO

Quiero manifestar mi gratitud a las personas que me han ayudado y han contribuido en la realización del presente trabajo.

Agradezco a Dios, por guiar mi camino y por permitirme concluir este objetivo.

A mis padres, quienes son mi motor y mi mayor inspiración. Gracias por su amor, paciencia, buenos valores que ayudaron a trazar mi camino.

A mi director y asesor de Tesis, el Doctor Luis Mario Chunchi Ayala, por el esfuerzo y el tiempo empleado en mi formación para la realización de esta tesis y por su gran calidad humana.

Y por supuesto a mi querida Universidad y a sus docentes que la conforman, por permitirme concluir con una etapa de mi vida. Gracias por la paciencia, orientación y guía en el desarrollo de esta investigación.

RESUMEN

Introducción: La pandemia COVID-19, producida por el virus SARS-CoV-2, ha producido un efecto devastador a nivel mundial, con efectos no observados antes en la vida de las personas, siendo esta una infección viral altamente transmisible y patógena causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2, que surgió en Wuhan y se extendió por todo el mundo.

Objetivos: Determinar las variantes de la cepa del covid19 y su relación con la tasa de contagio y mortalidad

Materiales y métodos: Se recolectó la información, de acuerdo a los términos MeSH en inglés y español, seleccionando artículos indexados de las siguientes fuentes de datos, ScienceDirect, PubMed, Scopus y Scielo, obteniéndose 51 artículos.

Resultados: Luego de revisión se encontró que la variante más contagiosa es la cepa omicron 77,17% y la más letal durante esta pandemia fue la cepa inicial (Cepa Salvaje) de Wuhan – China con un pico de 7 205 defunciones por COVID – 19, con una tasa de mortalidad de 92,93% por 100 000 habitantes, seguido de la B.1.617.2 (Delta) con una tasa de mortalidad de 82,7%, representando una menor tasa de mortalidad las variantes B.1.1.529 (Omicron) con 16,54%, la variante B.1.621 (Mu) 14,4% y para la variante C.3 (Lambda) 0,20%.

Conclusiones: Las variantes dominantes durante esta pandemia fueron la Delta y Omicron, siendo la omicron la causante de una mayor tasa de contagios y la Delta presentó una tasa de mortalidad mayor con respecto a las otras variables.

Palabras clave: COVID-19, variantes emergentes, tasa de mortalidad, tasa de contagio, virulencia.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, was devastating worldwide, affecting people's lives as never before. It is a highly transmitted and pathogenic viral infection provoked by a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, which started in Wuhan and spread worldwide.

Objectives: Determine covid19 strain variants and their relationship with transmission rate and mortality.

Materials and methods: The data was collected according to MeSH terms in both English and Spanish by selecting indexed articles from the following data sources: ScienceDirect, PubMed, Scopus, and Scielo, obtaining 51 articles.

Results: After the review process, it was found that the Omicron strain is the most contagious variant (77.17%), and the one which was the most deadly during the pandemic was the Wuhan - China initial strain (Wild Strain) with a peak of 7,205 deaths due to COVID - 19, with a mortality rate of 92.93% per 100,000 inhabitants, followed by the B.1 .617.2 (Delta) with a mortality rate of 82.7%, with a lower mortality rate for variants B.1.1.529 (Omicron) with 16.54%, variant B.1.621 (Mu) 14.4% and for variant C.3 (Lambda) 0.20%.

Conclusions: The dominant variants during the pandemic were Delta and Omicron, with Omicron causing a higher rate of infections and Delta having a higher mortality rate compared to the others.

Keywords: COVID-19, emerging variants, mortality rate, infection rate, virulence.

ABREVIATURAS

OMS: Organización Mundial de la Salud

ACE 2: Enzima Convertidora de Angiotensina – 2

RBD: Dominio de Unión al Receptor

PALS1: Proteína asociada con LIN7 1

Proteína E: Proteína de envoltura

RTC: Complejo de transcripción inversa

Nsp12: ARN polimerasa dependiente de ARN

RAAS: Sistema renina – angiotensina – aldosterona

Th1: Células T – helper 1

IFN: Interferón

PRR: Receptores de reconocimiento de patrones

DMV: Vesículas de doble membrana

VOI: Variante de interés

VOC: Variante preocupante

NTD: Dominio terminal N

INDICE

PAGINAS PRELIMINARES

DEDICATORIA	I
AGRADECIMIENTO	II
RESUMEN	III
ABSTRACT	IV
ABREVIATURAS	V

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. MARCO TEÓRICO	7
2.1. Estructuración vírica.....	7
2.2. Organización genómica.....	8
2.3. Replicación viral del SARS – COV – 2	9
2.4. Fisiopatología	10
2.5. Tormenta de citoquinas	11
2.6. Evasión inmune innata del coronavirus.....	12
2.7. El inicio de la mutación del SARS – COV – 2	13
2.8. Variantes emergentes del SARS – COV – 2	14
2.9. Variantes de interés (VOI)	15
2.10. Variantes de preocupación (VOC).....	17
2.11. Tasa de contagio de las cepas del SARS – COV – 2.....	19
2.12. Tasa de mortalidad de las cepas del SARS – Cov – 2.....	23
2.13. Factores predisponentes en la llegada del COVID – 19	24
3. OBJETIVOS	27
3.1. Objetivo general	27
3.2. Objetivos específicos.....	27
4. METODOLOGÍA.....	28
4.1. Diseño general del estudio	28
4.2. Criterios de inclusión y exclusión	28
4.2.1 Criterios de inclusión	28
4.2.2 Criterios de exclusión	28

4.3.	Adquisición de la evidencia	28
4.3.1	Búsqueda bibliográfica	28
4.3.2	Selección de estudios	29
5.	RESULTADOS	30
5.1.	Búsqueda de información.....	30
5.1.1	Anexo 1: Flujograma realizado en base al método PRISMA.	31
5.2.	Características de estudios incluidos.....	32
6.	DISCUSIÓN.....	39
7.	CONCLUSIONES.....	45
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	46
9.	GLOSARIO.....	54
10.	ANEXOS	57
10.1.	Anexo 1: Flujograma realizado en base al método PRISMA.	57
10.2.	Anexo 2: Variantes de la cepa del COVID 19 y su porcentaje.....	63
10.3.	Anexo 3. Tasas de contagio de cada una de las cepas del SARS – CoV – 2.	64
10.4.	Anexo 4. Tasa de mortalidad de cada una de las cepas del SARS – CoV – 2.	66

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad respiratoria aguda por Coronavirus (SARS- COV – 2), es la principal causa de mortalidad a nivel del sistema respiratorio, que actualmente se la considera un problema de salud pública mundial como pandemia por su expansión progresiva del virus a 192 países, los primeros casos fueron reportados a inicios de diciembre del 2019 en Wuhan – China, a finales de este mes, cinco sujetos estuvieron ingresados por SARS – COV 2, se dio a conocer que uno de los sujetos hospitalizados falleció. Para principios de enero de 2020 se registró alrededor de 41 sujetos fueron ingresados, el 22 de enero se indicó nuevos casos de coronavirus en 25 provincias de China, ya para el día 25 de enero se confirmó un total de 1975 persona infectadas, un total de 56 muertes, el 30 de enero se indicó un total de 7734 casos confirmados y aproximadamente un total de 90 casos en varios países como el Sudeste Asiático, República de China, Nepal, Japón, Corea del Norte, Corea del Sur, Arabia, Estados Unidos, India, Australia, Canadá, Finlandia, Francia y Alemania, mientras que, en Sudamérica el primer caso de SARS – COV – 2, fue notificado en Brasil el 26 de febrero del 2020 seguido de Ecuador, Argentina, Chile, Colombia, Perú, Paraguay, Bolivia, Uruguay y Venezuela, cabe mencionar, que el primer caso de muerte por Covid – 19 en América del Sur fue en Argentina, se estima 28 240 191 casos confirmados por SARS – COV – 2 y alrededor de 2 833 000 muertes en América Latina, en Ecuador hasta la fecha se ha registrado un total de 35 774 muertes ¹⁻⁵.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se reportó hasta 20 de julio del 2022 se reportó un total de 564 millones de casos confirmados, aproximadamente 6 mil millones de muertes confirmadas y 12 mil millones de población inmunizada, aunque la mayor parte de infectados presentan síntomas leves, como malestar general, artralgia, anosmia, ageusia, dificultad respiratoria, fiebre o son pacientes asintomáticos, los casos severos pueden ocasionar una insuficiencia respiratoria, neumonía, falla multiorgánica y la muerte ⁶.

El coronavirus forma parte del grupo Coronaviridae en el orden Nidovirales, como su nombre lo indica, presenta en su superficie externa un pico en forma de corona debido a la presencia de glicoproteínas, el genoma del ARN monocatenario del SARS – COV – 2 contiene alrededor de 29 891 nucleótidos, los coronavirus codifican proteínas estructurales, dentro de ellas se encuentran; proteína S, membrana M, envoltura E y nucleocápside las cuales favorecen la interacción con los receptores celulares del huésped, para el ingreso del virión infeccioso en la célula, como por ejemplo, glicoproteína que se relaciona con la célula huésped (ECA 2, CD26, otros factores de adhesión celular), los cuales se encuentran distribuidos en los tejidos celulares con mayor predominio respiratorio, por lo que, generan una lesión pulmonar aguda y el típico síndrome de dificultad respiratoria que conlleva a una insuficiencia por parte de los pulmones comprometiendo la vida del paciente, de igual modo, la existencia de factores de riesgo como alteraciones cardiovasculares, metabólicas, autoinmunes, hábitos tabáquicos e incluso la edad y sexo, representan un factor de riesgo para pacientes infectados por este virus, puesto a que, en su mayoría requieren soporte invasivo dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos obteniendo un desenlace desfavorable, debido a las complicaciones que se llegan a presentar dentro de esta área de salud ⁷⁻⁹.

El virus del SARS – CoV – 2 es la causa de una infección viral potencialmente transmisible y patógena, siendo responsable del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2, que emergió en la ciudad de Wuhan – China, avanzando rápidamente por todo el mundo, dentro del análisis genómico se ha dado a conocer que la Covid – 19 está relacionada filogenéticamente con los virus de los quirópteros, siendo semejantes al MERS o llamado síndrome respiratorio de oriente medio (similar al SARS), por lo que se ha considerado un reservorio primario a los murciélagos, por otro lado, hasta la actualidad no existe mayor evidencia del hospedador intermedio de origen y su posterior transferencia al ser humano, sin embargo, la rápida transmisión de humano a humano ha confirmado considerablemente el papel que cumplen la inmunización colectiva trayendo efectos positivos dentro de la pandemia, ya que se ha evidenciado notablemente una disminución en la tasa de mortalidad por otro lado, gracias a las medidas

de bioseguridad como lavado de manos, uso de gel antiséptico, distanciamiento social, empleo de mascarilla, evitar lugares conglomerados ha dado como resultado una disminución notable de la tasa de contagio ^{10,11}.

Los coronavirus son virus de ARN que presentan un mecanismo de lectura de prueba de replicación, enzimas que solo se encuentran en Nidovirales, las cuales poseen proteínas estructurales como el gen Spike que presenta una tasa de mutación alta, siendo capaz de aumentar el proceso de replicación viral, transmisibilidad e incluso inducir el escape inmunitario, estas mutaciones afectan la entrada celular y generan un cambio en el tropismo celular, que gracias al dominio de unión al receptor y ACE2 que permitiendo el reconocimiento y unión a la celular huésped ¹².

Actualmente existe una gran preocupación por la aparición de las nuevas cepas, que a diferencia de las anteriores se sabe que presentan una mayor virulencia, esta aparición de variaciones genéticas se las denominó cambios silenciosos de aminoácidos, alterando el fenotipo antigénico viral y como consiguiente aumentando la tasa de transmisión del virus, elevando la probabilidad de hospitalizaciones y mayores tasas de mortalidad en la población general. Las mutaciones del virus de SARS – COV – 2 han sido denominadas por la Organización Mundial de la Salud, variantes de interés y variantes preocupantes, además, para una mejor comprensión han sido clasificadas de acuerdo al alfabeto griego como; B.1.1.7 o 20I/501Y.V1 o VOC 202012/01 o variante Alpha, B.1.351 o 20H/501Y.V2 o VOC 202012/02 o variante Beta, P.1 o 20J/501Y.V3 o variante Gamma, el B.1.617.2 o variante Delta, B.1.43/B.1.43 o variante Épsilon, B.1.525 o variante eta, B.1.53 o variante Iota, B.1.617.1 o variante Kappa, B.1.621/B.1.621.1 o variante Mu, P.2 o variante Zeta y B.1.1.529 o variante Omicron siendo esta, la que ha predominado durante mediados del 2021 e inicios del 2022 con una mayor tasa de contagio.

La enfermedad respiratoria por coronavirus ha mostrado diferentes oleadas dentro de un mismo país, la primera ola fue provocada por la cepa salvaje que inició a finales del 2019 contagiando rápidamente

a la población, afectando a más de 200 países, predominó en Europa y Estados Unidos y siendo menor en África dentro de los factores de riesgo se encontró; edad, cambios climáticos, sexo, comorbilidad, etnia, entre otros, además de la tasa de contagio, la mayor parte de los casos notificados en la segunda, tercera y cuarta ola se indica una disminución de ingreso hospitalario y una menor estancia hospitalaria, esto se presentó debido a que la mayor parte de países se encuentran preparados oportunamente con medidas de protección, además de que los entornos médicos son capaces de recibir y atender pacientes con enfermedad de coronavirus, sin embargo, cabe recalcar que la propagación de esta infección en la segunda, tercera y cuarta oleada, hasta ahora se indica que supera notablemente a la primera oleada, este puede deberse a la mutación de este virus, especialmente las alteraciones que se dan en los genes que codifican la proteína espiga, puesto que, tiene como objetivo la fusión y entrada de la célula huésped atacando a los anticuerpos neutralizantes logrando infectar a la célula huésped ^{13,14}.

Si bien existen cuatro cepas conocidas como variante Alfa o B.1.1.7, Beta o B.1.351, variante Gamma o P.1, variante Delta o B.1.617, recientemente se informó de una nueva variante denominada Omicron o B.1.1.529, los análisis filogenéticos sugieren una relación con la variante P.1, se ha notificado un cambio en el perfil de mortalidad comparando la primera ola en la que inicialmente fueron mutaciones dominantes (B.1.1.28, B.1.1.29 y B.1.1.33), posterior a esto, evolucionaron a variante P.2 y luego a P.1, cabe recalcar que en la segunda ola pandémica incidió la variante P.1. al comprar estos hallazgos se observó que la tasa de mortalidad por Coronavirus en la segunda ola fue 1.64 veces superior a la primera ola, además que la misma tuvo relación estrecha con la sobrecarga del sistema local de salud se sugiere que estos aspectos podrían influir con un aumento en las tasas de mortalidad, letalidad y mortalidad hospitalaria ¹⁵⁻¹⁷.

Durante estos tres años de pandemia se ha notificado seis olas de la Covid – 19, en media de la cual ha surgido nuevas cepas dominante o conocidas como variantes de preocupación debido a su alta tasa de letalidad, virulencia y por ende transmisibilidad, se estima que las infecciones tempranas de COVID-19 exhiben tasas de crecimiento exponencial de aproximadamente 38%, en América se atribuyó un

49,6% de total de casos y el 55,2% de muertes, con un predominio masculino, la mayor parte de los casos se presentaron en personas mayores de 18 años y un 8,4% en menores de 18 años, de igual manera, se reportó un 94,8% en la población mayor de 50 años ^{18,19}.

La aparición de nuevos linajes del coronavirus representa un problema de salud mundial, debido a que, tienen la capacidad de evadir respuestas inmunitarias que han sido establecidas dentro de nuestro sistema de salud en la llamada inmunización; el paso de estas variantes coloca el riesgo de la eficacia de las vacunas y por ende, un desequilibrio en la protección de las poblaciones inmunizadas, hoy en día no se tiene con certeza si las variantes sean un factor de riesgo para las vacunas que se han sido implementadas en la población (Oxford-AstraZeneca, Pfizer-BioNTech, Sputnik V, Janssen, CanSino y SinoVac), por lo que, es necesario conocer las variantes de la cepa del COVID 19 y su relación con la tasa de contagio y mortalidad ²⁰⁻²².

Las vacunas generan un mecanismo de respuesta inmune sobre la proteína Spike, por lo que, no es de esperar que los cambios estructurales aislados en dichos genomas virales perjudiquen notablemente el efecto en respuesta a la vacunación, a pesar de que exista una baja prevalencia de efectos posteriores a la vacunación, ciertos grupos minoritarios cuestionan la seguridad más que la eficacia en relación con los casos de mortalidad ocasionada por el SARS – COV – 2 ²³⁻²⁵.

Aunque la estructuración genómica de este agente respiratorio parece relativamente estable, este tipo de virus ARN de cadena simple acumula una tasa de mutaciones alta, limitar la propagación continua de este virus y sus variantes se ha convertido en un tema de creciente preocupación, ya que el SARS-CoV- 2 continúa causando estragos en todo el mundo, con muchos países soportando olas de brotes de esta enfermedad viral atribuida principalmente a la aparición de variantes mutantes del virus, al igual que otros virus de ARN, el SARS-CoV-2, mientras se acopla a sus nuevos huéspedes humanos, es susceptible a generar innumerables cambios en su estructura, con mutaciones a lo largo del tiempo, lo que origina nuevas mutaciones llamadas hoy en día variantes de interés o variantes de preocupación,

atribuyéndoles características diferentes a las de sus cepas ancestrales, dando ventaja a una mayor virulencia teniendo impacto en la infectividad, transmisibilidad viral y letalidad.

Los factores de virulencia determinados del SARS-CoV-2 se encuentran dirigidos principalmente para escapar de la detección por parte de las células inmunitarias del huésped o para manipular las acciones inmunitarias, retrasando la respuesta de protección mediada por interferón (IFN) y la producción eficiente de anticuerpos neutralizantes, o la conducción de la célula huésped permitiendo la replicación viral, cabe recalcar, que las mutaciones en la proteína S que son habituales, entre varias de las variantes incluyen D614G que aumenta la transmisibilidad y la carga viral, haciéndolo un 70% y 80 % más transmisible que el virus SARS CoV-2 original ²⁶.

En por ello el interés de realizar la presente revisión bibliográfica acerca de las variantes de la cepa de la COVID – 19, en donde identificaremos su relación con la tasa de contagio y mortalidad, alteraciones virales e inmunitarias de las principales cepas emergentes de este virus, permitiendo una diferenciación entre la cepa actual con el resto cepas del SARS – CoV – 2, con el fin de aclarar la realidad que se encuentra viviendo actualmente el mundo.

2. MARCO TEÓRICO

A fines del 2019 se informó pacientes con neumonía de etiología desconocida relacionada epidemiológicamente con un mercado de mariscos en Wuhan, este nuevo patógeno se lo denominó SARS – COV – 2, declarándose una emergencia de salud pública, los coronavirus parecen surgir periódicamente en el ser humano, primordialmente por su alta prevalencia y diversa distribución, la diversidad genética y la recombinación de sus genomas dando como resultado a las nuevas variantes del SARS – COV 2 ²⁷.

2.1. Estructuración vírica

Los coronavirus vienen de la familia Coronaviridae la misma que se divide en cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus, destacando que los dos primeros infectan al ser humano siendo su vector el murciélago ²⁸.

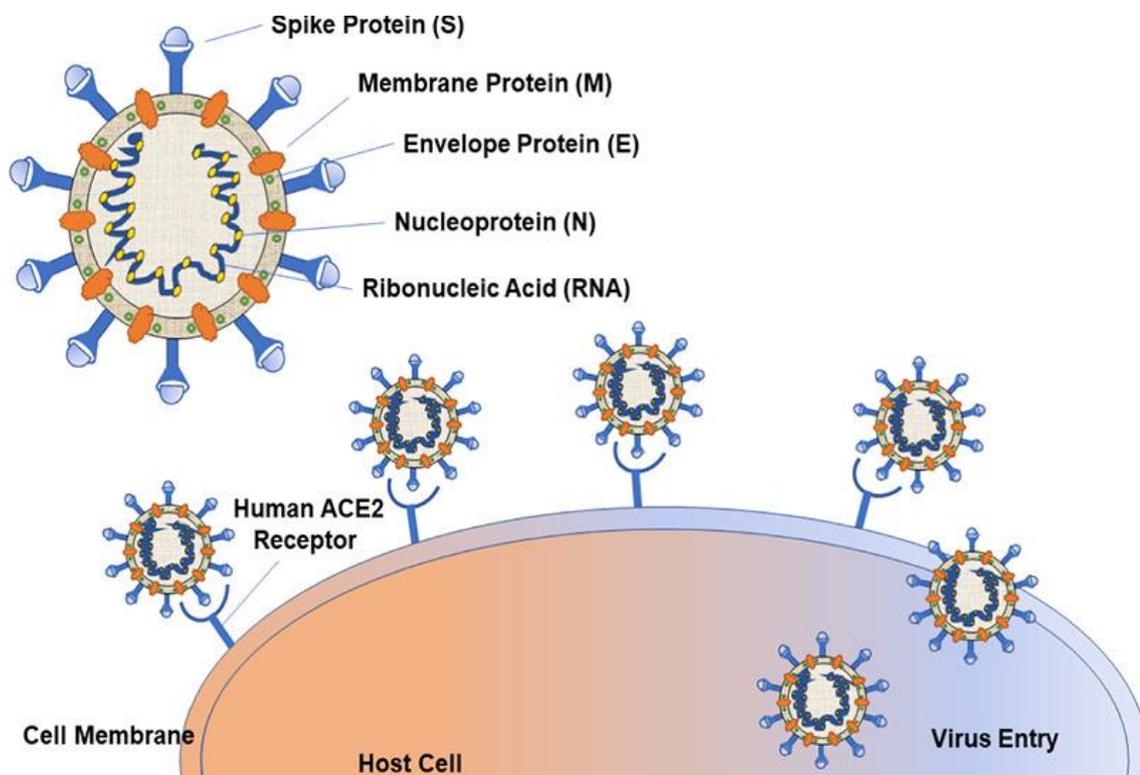


Gráfico 1. Estructura vírica del SARS-CoV-2. **Tomado del artículo científico:** Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach ²⁹.

2.2. Organización genómica

El SARS – CoV – 2 es un virus monocatenario no segmentado con un diámetro de 50 a 200 nm, envoltura lipídica de doble capa, se encuentra codificado por 27 proteínas, está formado por una región traducida (UTR – 5'), complejo de replicación (ORF1a y ORF1b), gen Spike (S), gen Envelope (E), gen Membrane (M), gen Nucleocapsid (N), además de una cola polia A; el genoma viral tiene un dominio de unión al receptor (RBD) es un fragmento inmunogénico el cual permite acoplarse a los receptores endógeno para su posterior ingreso al huésped este se encuentra cubierto por una glicoproteína Spike, la glicoproteína M es responsable del ensamblaje de partículas virales, la proteína de envoltura interactúa con la proteína PALS1, la proteína N empaqueta el genoma viral, actúa en la replicación del genoma viral y vía de señalización celular ³⁰.

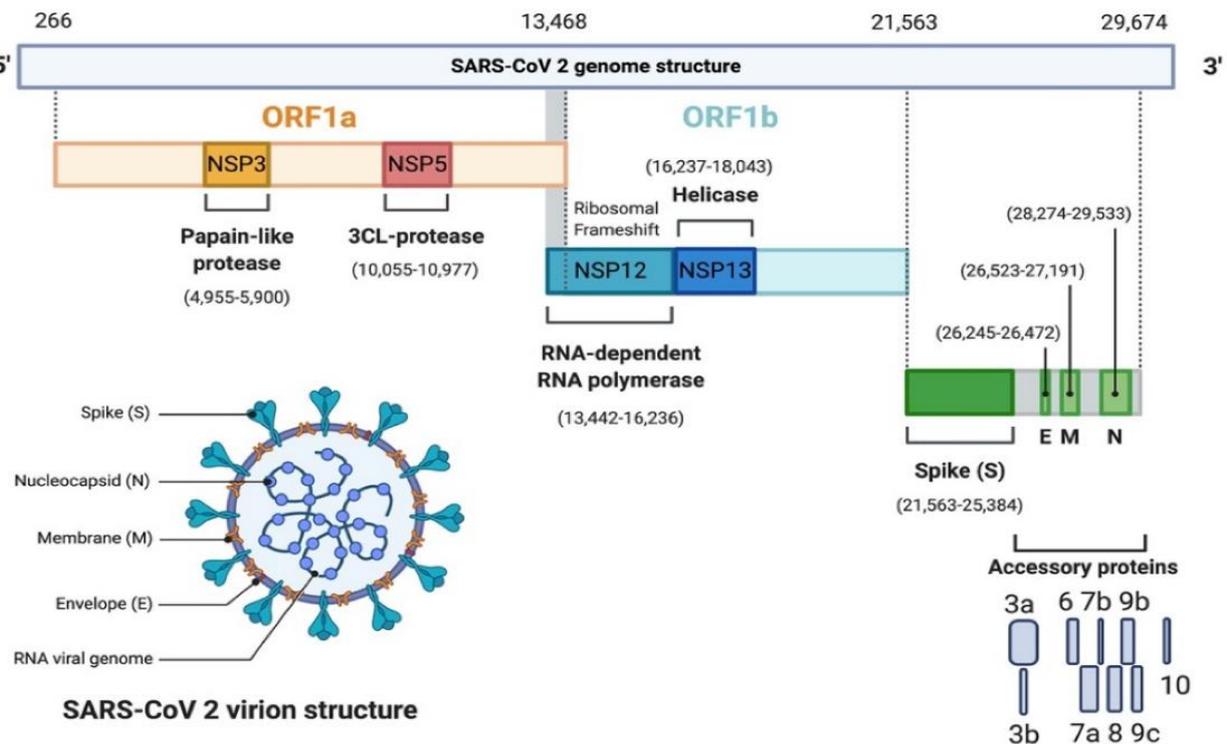


Gráfico 2. La organización genómica del SARS-CoV-2. **Tomado del artículo científico:** The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms ³¹.

2.3. Replicación viral del SARS – COV – 2

Las proteínas virales inician la replicación del ARN viral, modificación de procesos de la célula huésped, en el proceso de la infección el agente causal promueve la transcripción viral y traducción; la transcripción viral se divide en dos, temprana y tardía; la temprana codifica antígenos T, activándose después de que inicie la infección, mientras que la tardía codifica proteínas estructurales virales que se producen dentro de las primeras etapas de la infección ³⁰.

El virus ingresa y libera su ARN en el citoplasma, los dos ORF del genoma viral son proteínas no estructurales en el citoplasma, cada una de ellas se subdividen (pp1a, pp1ab, nsps) permitiendo la traducción de la célula huésped, se cree que Nsp2 – 11 en conjunto con el complejo de transcripción inversa (RTC) favorece la modulación de las membranas intracelulares, evasión inmune del huésped y reclutamiento de cofactores para la replicación, por otra parte, el Nsp12 – 16 permite sintetizar, corregir y modificar el ARN, el ExoN es responsable de mantener la estabilidad del genoma, escisión de nucleótidos mutágenos erróneos ³².

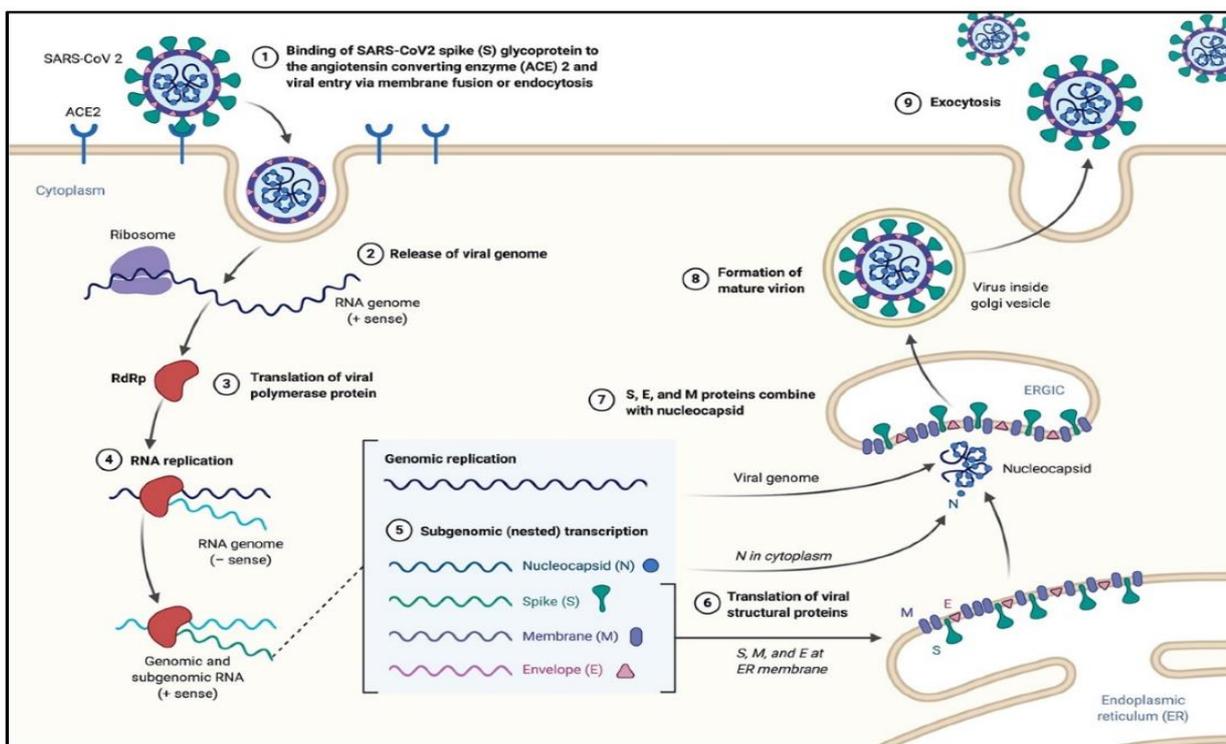


Gráfico 3. El ciclo de vida del SARS-CoV-2 en las células huésped. Tomado del artículo científico:

The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms ³¹.

2.4. Fisiopatología

Se identificó que ECA 2 funciona como un receptor de superficie celular permitiendo la infección por este agente causal, el ECA 2 es un homólogo de la enzima convertidora de angiotensina, además de actuar en el sistema renina – angiotensina – aldosterona (RAAS), conllevando a regular la presión arterial y el equilibrio electrolítico; la renina actúa en el angiotensinógeno formando angiotensina I, posterior es catalizado a angiotensina II provocando vasoconstricción, reabsorción renal de sodio y eliminación de potasio, producción de aldosterona, aumento de presión arterial e inducción de vías inflamatorias y profibróticas, cabe mencionar que diversos factores de riesgo dietéticos para los trastornos cardiometabólicos (ingesta de sodio, grasas, fructosa) predispondrán a un desequilibrio ECA 2 dando como resultado respuestas proinflamatorias, además este receptor está presente en otros tejidos como; las células epiteliales alveolares pulmonares, células epiteliales del intestino, células vasculares, células del músculo liso, células tubulares del riñón, por lo que, los pacientes pueden experimentar otras manifestaciones clínicas ajenas al aparato respiratorio, por este motivo los mecanismos de transmisión de esta enfermedad están totalmente esclarecidos ³³.

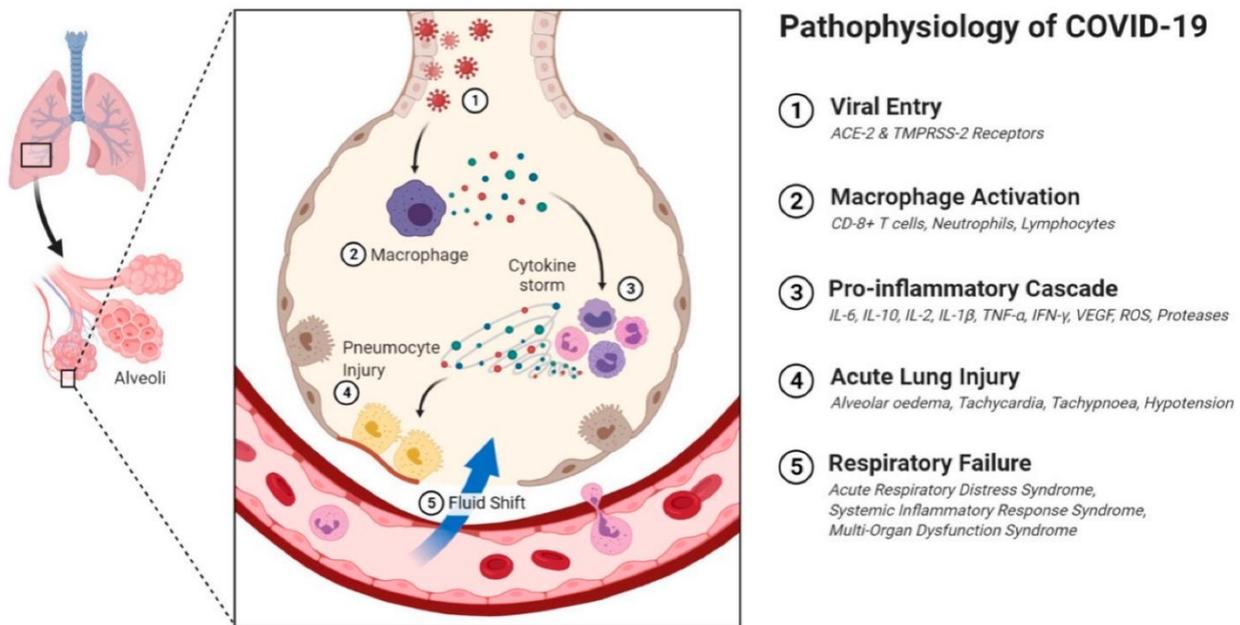


Gráfico 4. Mecanismos patógenos moleculares del COVID – 19. **Tomado del artículo científico:** Current Understanding of Novel Coronavirus: Molecular Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment Approaches ³⁴.

2.5. Tormenta de citoquinas

Investigaciones anteriores indican que las citoquinas proinflamatorias, incluyendo la interleucina 1B, 6, 12, e interferón γ y quimiocinas (CCL2, CXCL10), se relacionan estrechamente con la inflamación y afectación pulmonar; en pacientes con SARS – COV2 se evidenció niveles altos de quimiocinas, citoquinas proinflamatorias, además de la activación de células T – helper 1 (Th1) impulsadas por aumento de CCL2, CXCL10, IFN, IL – 1B, cabe señalar, que este síndrome respiratorio agudo es una afección pulmonar inmunopatológica grave que provoca hipoxemia; al ingresar el virus a las células epiteliales respiratorias, la producción de citoquinas inflamatorias en conjunto con el interferón genera una respuesta inmunitaria mediada por receptores inmunitarios unidos a la membrana, por último la infiltración de macrófagos y neutrófilos en el tejido pulmonar desencadena la tormenta de citoquinas ^{35,36}.

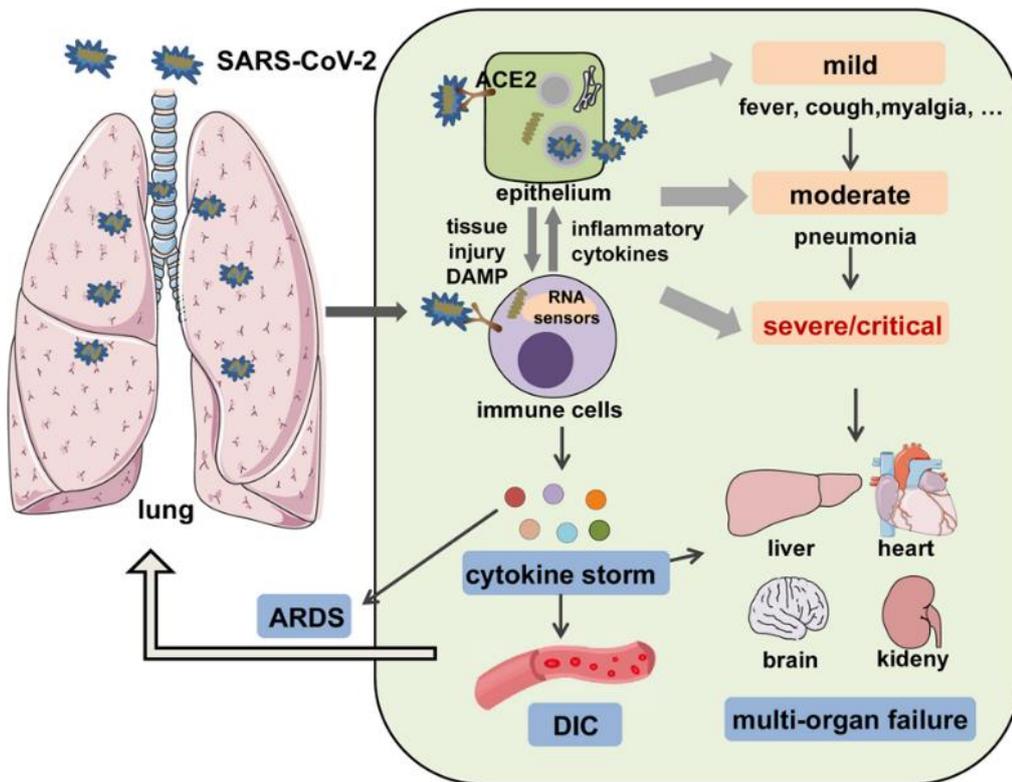


Gráfico 5. Señalización del SARS-CoV-2 en las células huésped. **Tomado del artículo científico:** The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19 ³⁷.

2.6. Evasión inmune innata del coronavirus

El reconocimiento de la infección viral comienza con la detección del ácido nucleico viral por parte de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) de la célula huésped, desarrollando múltiples mecanismos para dirigirse a los componentes de señalización de varias vías de PRR-IFN para sobrevivir en las células huésped.

En la inmunidad innata los patógenos actúan como ligando, desencadenando rutas de señalización promoviendo al interferón tipo I, los genes estimulados son una defensa innata, que limita el ingreso del virus y su replicación posterior al ingreso en la célula huésped, por otra parte, la sobreproducción de INF – I aumenta la atracción de neutrófilos, macrófagos y factores inflamatorios en el pulmón, seguido de la tormenta de citoquinas, por ende, las complicaciones patológicas graves inducidas puede empeorar el estado de la enfermedad respiratoria e incluso terminar con la vida del paciente ³⁵.

2.7. El inicio de la mutación del SARS – COV – 2

En la rápida propagación global del SARS – COV – 2 se ha encontrado varias mutaciones, particularmente la glicoproteína S que es responsable de la entrada viral, sus mutaciones pueden influir en el tropismo tisular y patogénesis.

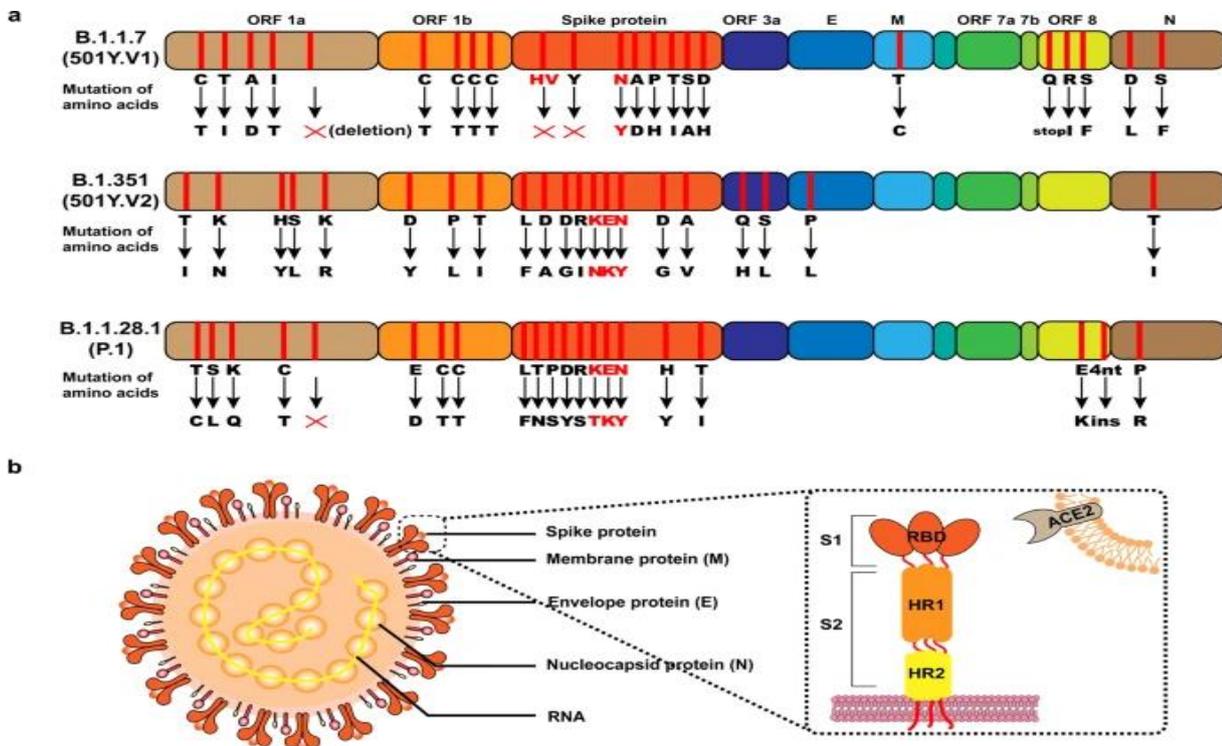


Gráfico 6. Mutación de las variantes del SARS-CoV-2. **Tomado del artículo científico:** Fast-spreading SARS-CoV-2 variants: challenges to and new design strategies of COVID-19 vaccines ³⁸.

La cepa original que inició esta pandemia del virus de SARS – COV – 2 portó de una mutación 484E, surgiendo como variante una sustitución D614G en el gen de la proteína S, esta cepa fue detectada inicialmente en China, la variante D614G, forma parte de una mutación recurrente, un cambio de aminoácido de aspartato a un residuo de glicina en posición 614 en la proteína S, es causada por una mutación de nucleótidos A – a – G en posición genómica 23 403, fue identificado mediante un análisis filogenético, es primordial mencionar que a inicio de Junio 2020 esta mutación fue encontrada en la mayoría de pacientes, por otra parte, esta se encuentra en la subunidad S1 que es fundamental para el ingreso del virus en la células huésped y la subunidad S2 permite la fusión de membrana, el dominio

de unión al receptor (RBD) al interior de la S1 en conjunto con el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 en la superficie de las células huésped permitiendo la entrada del virus, planteándose la rápida propagación de la mutación D614G relacionada con una mayor infectividad demostrando que pacientes infectados tiene niveles más altos de ARN viral ³⁹.

La variante G614 surgió en Europa en febrero 2020 extendiéndose rápidamente, la proteína espiga tiene una mejor capacidad de unión con el receptor ECA2, se indicó que la estabilidad e infectividad pueden contribuir a una propagación más eficiente y rápida, este virus permanece estable e infeccioso después de la refrigeración con una duración de hasta 30 días, por otra parte, se indica que la variante D614G es dominante asociándose a una elevada infectividad ⁴⁰.

2.8. Variantes emergentes del SARS – COV – 2

En los últimos dos años, el SARS – COV – 2 ha evolucionado, generando un mayor número de mutaciones en la proteína Spike generando preocupación en la población, esto se ha denominado variante de interés (VOI) o variantes preocupantes (VOC), debido a su transmisibilidad, control inmunológico y virulencia.

Hoy en día existen múltiples variantes de las que podemos destacar: B.1.1.7 o 20I/501Y.V1 o VOC 202012/01 o variante Alpha, B.1.351 o 20H/501Y.V2 o VOC 202012/02 o variante Beta, P.1 o 20J/501Y.V3 o variante Gamma, el B.1.617.2 o variante Delta, el B.1.525 o variante eta, B.1.617.1 o variante Kappa, entre otras, estas variantes contienen diversos cambios en el dominio de unión (RBD) de la proteína espiga (S), es fundamental recalcar que, la variante B.1.1.298 fue una de las primeras en contener la mutación D614G ⁴¹.

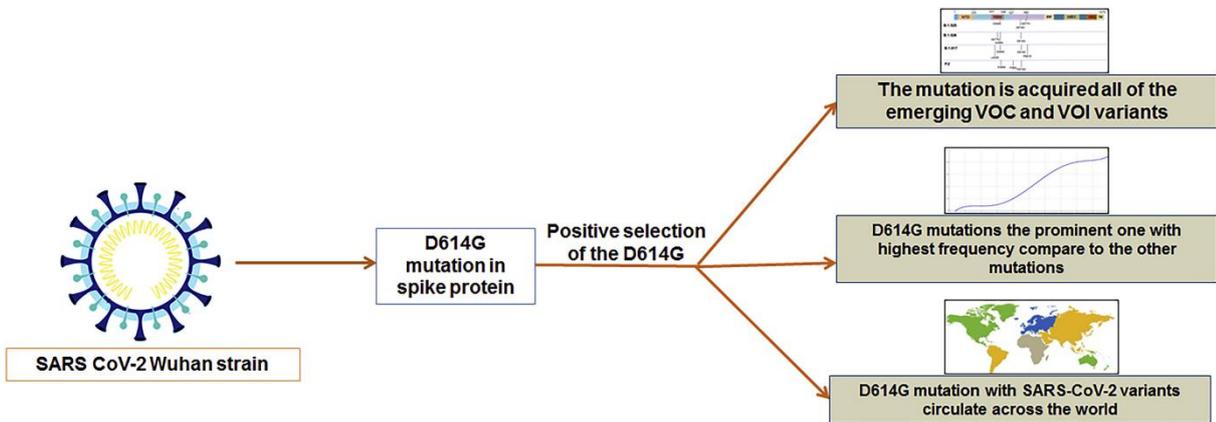


Gráfico 7. El diagrama hipotético ilustra la selección positiva de la mutación D614G. **Tomado del artículo científico:** D614G mutation eventuates in all VOI and VOC in SARS-CoV-2: Is it part of the positive selection pioneered by Darwin? ⁴².

2.9. Variantes de interés (VOI)

La Organización Mundial de la Salud caracterizó a las variantes de interés como una forma del virus que posee propiedades físicas diferentes al clásico SARS-CoV-2, o tiene nuevos genes, asociándose con cambios en el dominio de unión al receptor, estas cepas aparecen en casos regionales aislados, sin extensión hacia otros países ⁴³.

VARIANTES DE INTERÉS (VOI)

Nombre de la Organización Mundial de Salud	Nombre científico	Lugar de notificación por primera vez
Épsilon	B.1.427/ B.1.429	California
Zeta	P.2/B.1.1.28.2	Rio de Janeiro
Eta	B.1.525	Nigeria

Theta	P.3/ B.1.1.28.3	Filipinas
Lota	B.1.526	Nueva York
Lambda	C.37	Perú
Mu	B.1.621	Colombia

Tabla 1. Principales variantes de interés del COVID – 19, monitoreadas por la Organización Mundial de la salud **Elaborado por:** Karen Mejia.

La variante Épsilon (B.1.427/ B.1.429) notificada por primera vez en Julio del 2020 en California, está constituida por cinco mutaciones localizadas en la glicoproteína S, presenta una transmisibilidad de alrededor de 18,6 a 24% ⁴⁴.

La variante Zeta (P.2/B.1.1.28.2 pertenece al linaje B.1.1.28.) también se denomina como 20B/S.484K, fue notificada por primera vez en abril del 2021 en Rio de Janeiro (Brasil), constituida por mutaciones en la glicoproteína S (F565L, D614G y V1176F), además en el RBD (E484K) ⁴⁵.

La variante Eta (B.1.525) notificada por primera vez en diciembre del 2020 en Nigeria, estudios proponen cierto grado de interés por su gran transmisibilidad, virulencia además de disminuir la eficacia de las vacunas, además, presenta seis mutaciones y tres deleciones en la proteína espiga ^{46,47}.

La variante Theta (P.3) conocida como B.1.1.28.3, correspondiente al linaje B.1.1.28 notificada por primera vez en marzo del 2021 en Filipinas, está constituida por mutaciones de la proteína espiga D614G, H1101Y, E1092K y V1176F y una deleción de tres aminoácidos (LGV141_143del) en la proteína de la espiga ⁴⁸.

La variante lota (B.1.526) notificada por primera vez en noviembre del 2020 en Nueva York, constituido por la mutación E484K, el 15 de abril, la variante B.1.526 representaba el 40 % pacientes con esta variante ⁴⁹.

La variante Lambda (C.37) notificada por primera vez en agosto del 2020 en Perú, se ha extendido a 30 países con un mayor predominio en América del Sur, constituido por una deleción en el gen ORF1a, siete de ocho mutaciones en esta variante están asociadas con la proteína de pico viral, cabe mencionar, que el porcentaje de la variante Lambda en el resto de países estaba por debajo del 1% ⁵⁰.

La variante Mu (B.1.621) notificada por primera vez en enero del 2021 en Colombia, se ha extendido a 61 países, se encuentra constituida por 23 mutaciones, inserción de 3 nucleótidos en el dominio N-terminal ⁵¹.

2.10. Variantes de preocupación (VOC)

La Organización Mundial de la Salud caracterizó a las variantes de preocupación como las que hayan sido confirmadas y que tienen una capacidad de transmisión alta o más resistentes a las medidas de salud pública existentes, este grupo se caracteriza por una mayor transmisibilidad en comparación con la cepa salvaje, muestra una menor susceptibilidad a las respuestas inmunitarias generadas por las vacunas, además de ser menos susceptibles al tratamiento con anticuerpos monoclonales, se sabe que estas variantes presentan la mutaciones dentro del dominio de unión del receptor de la proteína S, siendo las cepas virales dominantes de todo el mundo.

VARIANTES DE PREOCUPACIÓN (VOC)

Nombre de la Organización Mundial de Salud	Nombre científico	Lugar de notificación por primera vez
Alpha	B.1.1.7	Reino Unido
Beta	B.1.351	Sudáfrica
Gamma	P.1 o B.1.1.248	Brasil

Kappa	B.1.617.1	India
Delta	B.1.617.2	India
Omicron	B.1.1.529	África

Tabla 2. Principales variantes de preocupación del COVID – 19, monitoreadas por la Organización Mundial de la salud. **Elaborado por:** Karen Mejia.

La variante Alpha (B.1.1.7) notificada en septiembre del 2020 en Reino Unido está compuesta por 23 mutaciones de los genes S, N y ORF – 8 incluidos D614G y N501Y; los hallazgos clínicos, filogenéticos y epidemiológicos indican que esta variante presenta una mayor transmisibilidad, se indica que no existe cambios en la gravedad de la enfermedad ni en la reinfección ⁴¹.

La variante Beta (B.1.351) notificada en octubre del 2020 en Sudáfrica, está compuesta por ocho mutaciones en la proteína espiga, incluyendo tres sustituciones (K417N, E484K y N501Y), en los residuos de su RBD, investigaciones indican que presenta una carga viral elevada sugiriendo una mayor transmisibilidad y virulencia además de estar asociado a casos de reinfección en sujetos previamente infectados con el SARS – COV – 2 original ^{41,52}.

La variante Gamma (P.1 o B.1.1.248) notificada en diciembre del 2020 en Brasil, está compuesta por 17 mutaciones únicas, incluidas tres (B.1.351: K417T, E484K y N501Y) en el RBD de la proteína espiga ^{41,52}.

La variante Kappa (B.1.617.1) notificada por primera vez en octubre 2020 en India, está compuesta por 12 mutaciones únicas, incluyendo tres en el RBD de la proteína espiga, esta variante fue sustituida por la Delta, ya que, el linaje B.1.617.1 se lo considero un predecesor de la B.1.617.2 ⁴¹.

El linaje B.1.617 contine tres sublinajes: B.1.617.1, B.1.617.2, B.1.617.3; la variante Delta (B.1.617.2), fue notificada por primera vez en octubre del 2020 en India, está compuesto por veinte y

tres mutaciones, de las cuales doce están en la proteína espiga, que está compuesta de dos subunidades S1 y S2; la S1 se une al receptor ECA 2 y la S2 permite la fusión e integración del virus a la célula huésped, las mutaciones de esta variante son: T19R, L452R, T478K, D614G, P681R y d960N, con deleciones en las posiciones 157 y 158 ⁵³.

La variante omicron (B.1.1.529) notificada por primera vez en noviembre del 2021 en África, está compuesto por más de 30 sustituciones, tres deleciones en el dominio terminal N (NTD), tres deleciones en la espiga e inserciones en la proteína espiga, investigaciones indican que podría estar relacionada con una mayor transmisibilidad, debido a que estas mutaciones afectan la interacción con anticuerpos atribuyendo una mayor capacidad de escape en la vacunación ⁵⁴.

2.11. Tasa de contagio de las cepas del SARS – COV – 2

La rápida expansión de la variante Alpha (B.1.1.7) generó una ola de hospitalizaciones y muertes dando como resultado aislamiento prolongado, se estimó en un intervalo de 5 días un aumento de transmisibilidad del 41% en Estados Unidos, no obstante, a nivel estatal la tasa de crecimiento logístico de 10% por día en California, 8% por día en Florida y 7,6% por día en Georgia, indicando un aumento de transmisibilidad del 55,2% en California, 43,7% en Florida y 41,7% en Georgia ⁵⁵, en Marzo del 2021 se registró 35,6% contagiados en Washington ⁵⁶, en la ciudad de Bnei Brak (Israel), se identificó que la B.1.1.7 representó 90,4% adultos (> 18 años), 75% niños (6 a 17 años) y 72% niños (0 a 5 años) casos positivos para SARS – CoV – 2 con una tasa de transmisión del 90% en los adultos ⁵⁷ en Dinamarca la tasa de crecimiento de la B.1.1.7 en relación con otros linajes fue mayor, correspondiendo a una mayor transmisibilidad del 58% en tan solo 5 días ⁵⁸, en México se identificó el 1% en diciembre, en marzo un ligero aumento de 2,5%, abril 8,9%, alcanzando 29,5% en mayo – junio 2021, la baja frecuencia puede deberse a la rápida expansión de la variante B.1.1.519, quien fue dominante durante este período ⁵⁹.

Las mutaciones del RBD en la proteína espiga de la variante Beta (B.1.351), podrían inducir el cambio conformacional en la proteína conduciendo a una mayor afinidad en la unión ECA2, en las Comoras (África) se identificó más del 80% del genoma SARS – CoV – 2, para finales de febrero el número de casos nuevos disminuyó notablemente luego de alcanzar su máximo contagio en enero ⁶⁰, a inicios de noviembre del 2020, este linaje se propagó durante la primera ola pandémica rápidamente hasta las regiones de Sudáfrica este se caracterizó por ocho mutaciones que concretan el linaje en la proteína S incluyendo K417 N, E484K y N501Y que tendrá interacción con el RBD ⁶¹.

La disminución de casos en la primera ola estuvo influenciada por la introducción de medidas de bloqueo, sin embargo, la posterior flexibilidad de las políticas pudo ser un factor para el resurgimiento de la segunda ola, la variante Gamma (P.1 o B.1.1.248) entre los estados del Amazonas (Noreste, Rio Grande Norte) se mostró una mayor ocurrencia del linaje P.1 con un 34.1%, a pesar de que en noviembre el linaje se encontró distribuido por todo el país, a pesar de su baja diversidad viral y su disminución de recombinación entre linajes, no se descarta la posibilidad de la formación de nuevas combinaciones de mutaciones ⁶², en la ciudad de Manaus (Brasil) inició la segunda ola en la que se vio que el 13,6% fueron reinfecciones ⁶³, en Italia se encontró una muestra significativa de contagios por la variante gamma ⁶⁴, por otro lado, en Santa Catarina la rápida propagación se evidenció en febrero y marzo 2021 con un 75% y 60% ⁶⁵.

Las primeras muestras detectadas de las variantes Kappa (B.1.617.1), Delta (B.1.617.2) y B.1.617.3 se observó en enero del 2021, diciembre del 2020 y febrero del 2021 respectivamente ⁶⁶ se demostró que la presencia de mutaciones dobles por las variantes Kappa y delta dentro del RBD en la proteína S de B.1.617 es responsable del aumento en la capacidad de unión con el ECA2 humano, siendo responsable de que el virus sea más virulento además de apuntar un posible escape inmunológico por parte de dichas variantes ⁶⁷, en la India se observó que la B.1.617.2 fue la principal en regiones del suroeste y noreste, seguido B.1.617.1, el 86,09% perteneciente a la Delta indicando su alta capacidad

de transmisión ⁶⁸, el linaje B.1.617.1 ha sido frecuente en la India con un 17,96%, mientras que el B.1.617.2 represento un 52% lo que indica una mayor virulencia por parte de esta variante ⁶⁹.

Después de los primeros casos de la variante omicron (B.1.1.529) en Botswana (África) el 11 de noviembre del 2021, se ha propagado rápidamente, dada su velocidad de transmisión de 10 por 100,000 habitantes dentro de 7 – 10 días, se plantea la capacidad observada para Omicrón superar a los COV anteriores es preocupante ⁷⁰, la dinámica de transmisión inicio en Sudáfrica, posterior fue notificado en Reino Unido luego Estados Unidos, al final fue reportado por varios países siendo para diciembre del 2021 un total de 53 695 habitantes con B.1.1.529, predomino en Reino Unido con un total de 34 573 y en menor proporción Suiza con un total de 471 habitantes con B.1.1.529, la rápida transmisión en este período corto de tiempo se formuló que esta variante sea más transmisible que las anteriormente mencionadas, debido a sus múltiples mutaciones en la proteína espiga y en el dominio de unión al receptor (RBD) ocasionando un aumento de virulencia, transmisibilidad, infectividad y escape inmune ⁷¹.

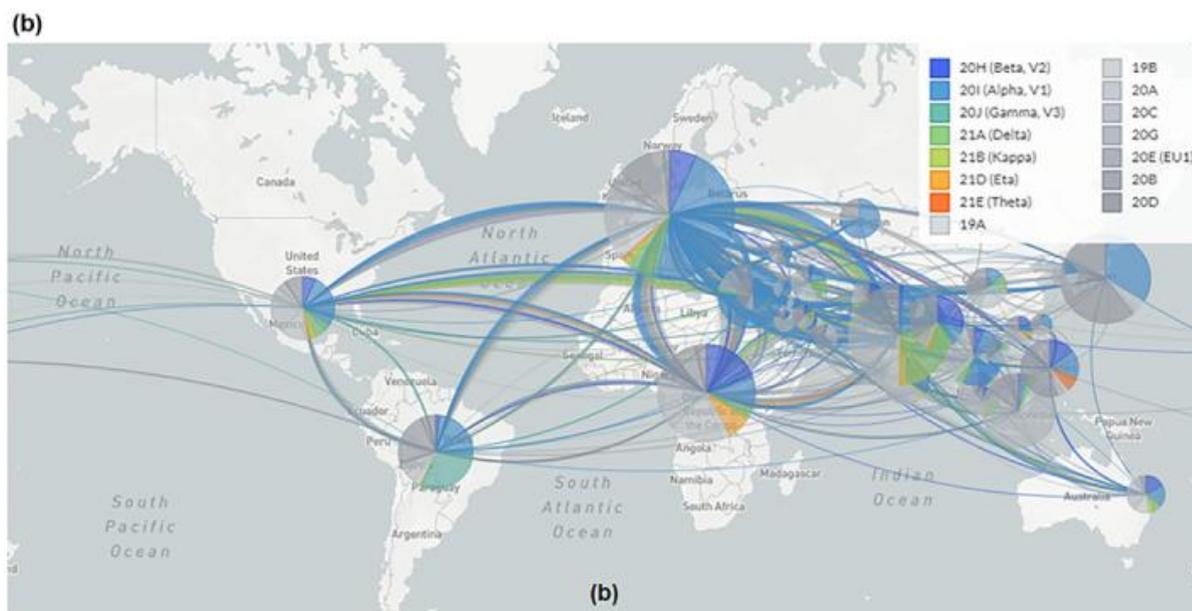
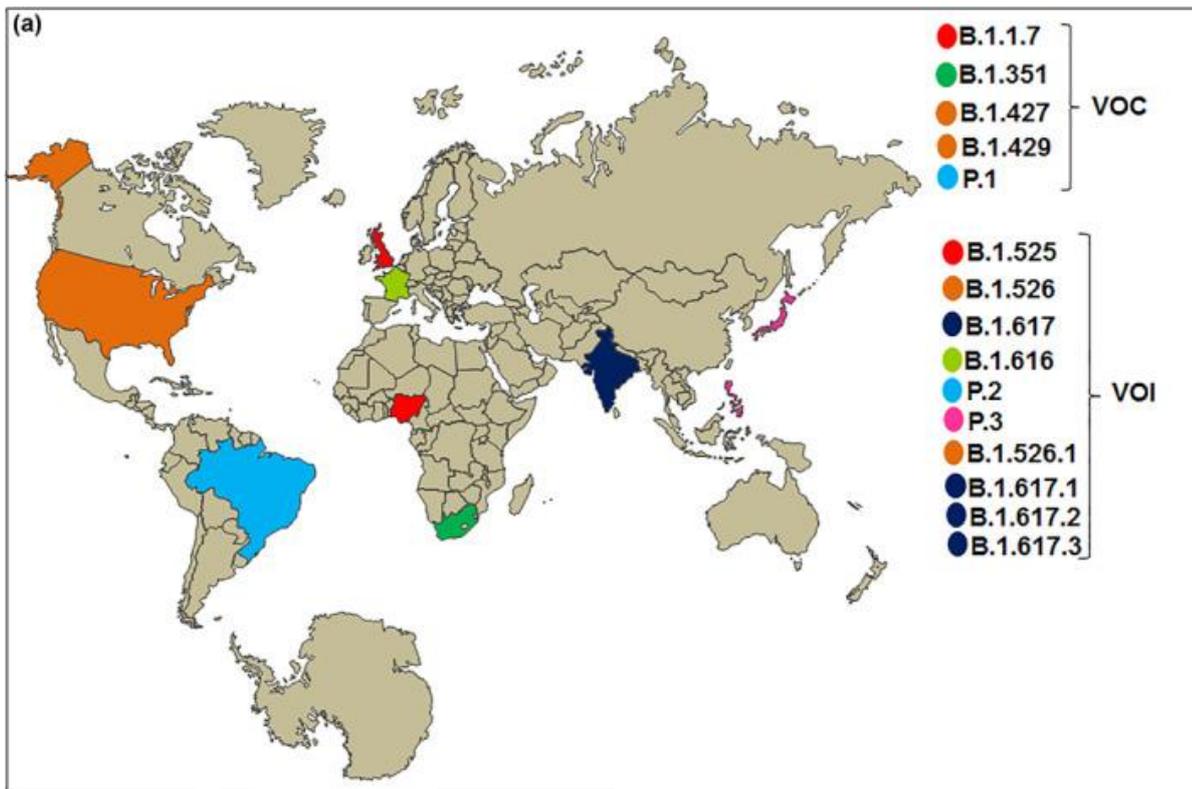


Gráfico 7. Origen, distribución y transmisión de las variantes emergentes del SARS – COV – 2. **A.** Variantes de preocupación (VOC), Variantes de interés (VOI). **B.** Distribución y transmisión de las variantes emergentes del SARS – COV – 2. **Tomado del artículo científico:** Present variants of concern and variants of interest of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: Their significant mutations in S-glycoprotein, infectivity, re-infectivity, immune escape and vaccines activity ⁷².

2.12. Tasa de mortalidad de las cepas del SARS – Cov – 2

En el período noviembre 2020 y enero 2021 se encontró 51,9% (198 420 pacientes) para la variante Alpha (B.1.1.7), de los cuales 0,4% (899 de 198 420) fallecieron de SARS – CoV – 2 dentro de 28 días ⁷³, por otro lado, Davies et al., registraron que entre el período noviembre 2020 y febrero 2021 se identificó un total de 19 615 muertes, fue sustancialmente más alta en los adultos mayores y aquellos que viven en un hogar de cuidado ⁷⁴, la variante B.1.1.7, fue seleccionada como predictor significativo de muerte ($p < 0,001$), asociándose con un mayor pico de mortalidad, además de estar asociada con un aumento del 35,8% en la altura del pico de la segunda ola, en enero a febrero del 2021 se encontró un aumento de 15,3% referente al número acumulado de muertes ⁷⁵.

La circulación de la variante Beta (B.1.351/ 501Y.V2) fue un desafío el control de la pandemia de COVID-19, desde enero a febrero del 2021, en Europa se demostró que los pacientes con dicha variante presentaron requerimiento de la Unidad de Cuidados Intensivos ⁷⁶, en Sudáfrica el número de fallecidos aumento durante diciembre 2020 con una tasa de mortalidad entre 1,6 y 1,7 veces hasta finales del mes, logrando su pico máximo en enero 2021 con 534 muertes por día con un total de 55,1%, sin embargo, a inicios de febrero – marzo disminuyó de 138 muertes/día a 51 muertes/día ⁷⁷.

La variante Gamma (P.1 o B.1.1.248) la tasa de mortalidad femenina aumento en la segunda ola, además de ser mayor entre 20 y 39 años, por otro lado, la tasa de mortalidad en el sexo masculino disminuyó en la segunda ola; la tasa global de mortalidad femenina por COVID-19 en la segunda ola fue 1,64 veces la tasa de mortalidad observada en la primera ola, en varones fue similar al comparar las dos oleadas ⁷⁸, según datos recogido del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de influenza en Brasil, en la primera ola se registró alrededor de 153 muertes, con una tasa de mortalidad de 10,4 por 100 000 habitantes, aumentando notablemente en la segunda ola, con un total de 1 300 muertes, con una tasa de mortalidad de aproximadamente 88,8 por 100.000 habitantes, cabe mencionar, que en enero del 2021 aumento significativa a una total de 3 148 muertes, con una tasa de mortalidad reportada de 214,9 por 100.000 habitantes, siendo la población más afectada el adulto mayor ⁷⁹.

Alrededor del 78% de genomas durante abril – mayo del 2021 pertenecieron al linaje B.1.617 conteniendo a sus sublinajes; B.1.617.1, B.1.617.2, B.1.617.3, la edad media de fallecidos fue mayores de 55 años, la B.1.617 (Delta) del SARS-COV-2 surgió como una cepa importante en los estados de la India y se transmitió a más de 40 países, paralizando los sistemas de salud en todo el mundo ⁸⁰, en junio y octubre 2021 de 94 624 muertes por SARS-CoV2, 6 824 muertes ocurrieron durante el aumento de la variante B.1.617.2 (Delta), los factores asociados fueron diabetes mellitus (26,3 %), enfermedad renal crónica (16,7 %), enfermedad pulmonar crónica (15,9 %), demencia (15,3 %), cardiopatía isquémica (12,9 %) y asma (7,7%), además de ser adulto mayor de 60 años ⁸¹.

La variante omicron (B.1.1.529) consiguió una rápida diseminación global luego de su aparición en el 2021, siendo una de las variantes con 50 mutaciones en su genoma, incluyendo 32 mutaciones en su proteína de pico (S), por lo que, presenta una mayor transmisibilidad y resistencia a la inmunidad inducida llamada vacunación, a inicio de diciembre se reportó la primera muerte en Reino Unido ⁸², debido a múltiples mutaciones en la proteína espiga de Omicron, existe una mayor preocupación por su potencial escape inmunológico ya que, se evidencia una alta propagación, mientras que su tasa de mortalidad es mínima disminuyendo hasta un 78,7% con respecto a las variantes anteriores ⁸³.

2.13. Factores predisponentes en la llegada del COVID – 19

La pandemia ha traído desafíos globales sin precedentes, afectando la salud física como bienestar mental, a pesar del rápido progreso en la atención preventiva y paliativa, la vacunación generalizada requerirá un período prolongado, además del distanciamiento social/físico sigue siendo una herramienta crucial para proteger a las personas vulnerables y reducir la propagación de variantes virales ⁸⁴.

La evaluación precisa de riesgos asociados con las opciones de compartimiento es primordial para la toma de decisiones adaptativas, los factores de riesgo son agentes que predisponen contraer la enfermedad o infección entre ellos podemos encontrar: ⁸⁴

Edad: Este virus puede contagiar a todas las edades, pero es mucho menos frecuente en menores de 15 años e incluso puede ser asintomático, el envejecimiento se vuelve un factor de riesgo, puesto que, se retrasa la activación del sistema inmunológico como resultado, el virus podría ser más replicable, generando un aumento de respuestas proinflamatorias ⁸⁴.

Sexo: El sexo masculino es sensible al SARS – COV – 2, como se sabe es una infección adquirida en la comunidad, como los hombres trabajan fuera de la casa debido a condiciones de trabajo, asimismo diferencia de comportamiento entre hombres y mujeres, principalmente en cuidados de la salud, así como medidas de alejamiento social ⁸⁴.

Enfermedades metabólicas: Las enfermedades metabólicas como la diabetes debilitan el sistema inmune, además que los diabéticos presentan una respuesta al tratamiento para el COVID – 19 baja, conllevando a un riesgo de mortalidad alta; en ellos la inmunidad innata está afectada, ya que, los niveles de glucosa se encuentran por encima del rango normal, por lo que, la glicosilación de citocinas irrumpe la función de las citocinas dependientes de los linfocitos T, al existir estrés oxidativo por la hiperglucemia genera daño e inflamación pulmonar ⁸⁴.

Debido a que el COVID – 19 ingresa a las células mediante los receptores ECA2, se propone que el virus presenta relación con el sistema renina – angiotensina – aldosterona a través del ECA2, por lo que, los fármacos bloqueadores de los receptores de angiotensina conocidos como ARA (losartán), pueden estar asociados a una mayor expresión del ECA2, cabe mencionar que la presencia del virus en los miocitos y fibroblastos vasculares llegan a dañar y estimular la infiltración de células inflamatorias mononucleares en el tejido del corazón por ende exacerbará la enfermedad ⁸⁴.

Otros factores que predisponen el riesgo de padecer COVID – 19 son patologías que debilitan la función pulmonar, circulación, excreción de productos de desechos como Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, desnutrición, inmunodeficiencia, asma, enfermedades autoinmunes, enfermedades cerebrovasculares, hepatopatías crónicas ⁸⁴.

Una educación deficiente sin conocer sobre este virus además de las medidas de bioseguridad, se ha demostrado que la capacitación constante, es un factor esencial para desvincular la transmisión; además otros factores predisponentes son; los procedimientos médicos que producen aerosoles y gotas podrían ser fuente principal como la intubación traqueal, lavados en vías respiratorias, necesidad de ventilación no invasiva, traqueotomías, manipulación de máscaras de oxígeno en pacientes hospitalizados, trabajadores públicos como los encargados de la limpieza de la ciudad, conductores, que se exponen al contacto con personas asintomáticas ⁸⁴.

Las personas asintomáticas pueden infectar a otros, por lo que lugares en donde no exista una ventilación adecuada como en hospitales, clínicas, oficinas y bancos es un riesgo de vital importancia, otros factores ambientes incluyen; una mala higiene, centros de rehabilitación social, albergues, estrés, desempleo, entre otros.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Determinar las variantes de la cepa del COVID 19 y su relación con la tasa de contagio y mortalidad.

3.2. Objetivos específicos

- Determinar las variantes de la cepa del COVID 19 y su porcentaje.
- Identificar las tasas de contagio de cada una de las cepas del SARS – CoV – 2.
- Diferenciar la tasa de mortalidad de cada una de las cepas del SARS – CoV – 2.

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño general del estudio

Tipo de estudio: observacional, revisión bibliográfica.

4.2. Criterios de inclusión y exclusión

4.2.1 Criterios de inclusión

- Artículos científicos publicados, revisiones bibliográficas, estudios de casos y controles, meta-análisis, revisiones sistemáticas.
- Año de publicación 2020 hasta 2022 y cuartiles 1 al 5.
- Artículos en idioma inglés y español.

4.2.2 Criterios de exclusión

- **Tipo de publicación:**
- Informes
- Actas de congresos
- Normativas
- Tesis doctorales

4.3. Adquisición de la evidencia

4.3.1 Búsqueda bibliográfica

Para la recolección de la información, se procedió a seleccionar artículos indexados de los últimos 3 años, de las siguientes fuentes de datos, ScienceDirect, PubMed, Scopus y Scielo; elaborando una estrategia de búsqueda amplia, las estrategias de búsqueda consistieron en aplicar los descriptores de la ciencia de la salud conocidos como términos MeSH “medical subject headings”, palabras clave como; COVID-19", "coronavirus", "SARSCoV-2", “COVID”, “variantes emergentes”, “tasa de mortalidad”, “tasa de contagio”, “virulencia”, “transmisibilidad”, “B.1.1.7”, “Alfa”, “B.1.351”,

“Beta”, “P.1”, “Gama”, “VOC”, “variant of concern”, “variant of interest”, “Kappa”, “B.1.617.1”, “B.1.617.1”, “B.1.617.2”, “B.1.617.3”, “omicron” y “B.1.1.529”.

4.3.2 Selección de estudios

Cribado de resúmenes y textos completos

La recolección de información se llevó a cabo por medio de la estrategia PICO’s aplicando la guía PRISMA, analizando y seleccionando diferentes artículos científicos, incluyendo cada uno de los criterios de inclusión y exclusión, obteniendo una selección apropiada y válida. Se realizó una recopilación de cada uno de los estudios evaluando su contenido, con el objetivo de que la información sea de calidad.

En la presente revisión bibliográfica los resultados que hemos evaluado son los siguientes:

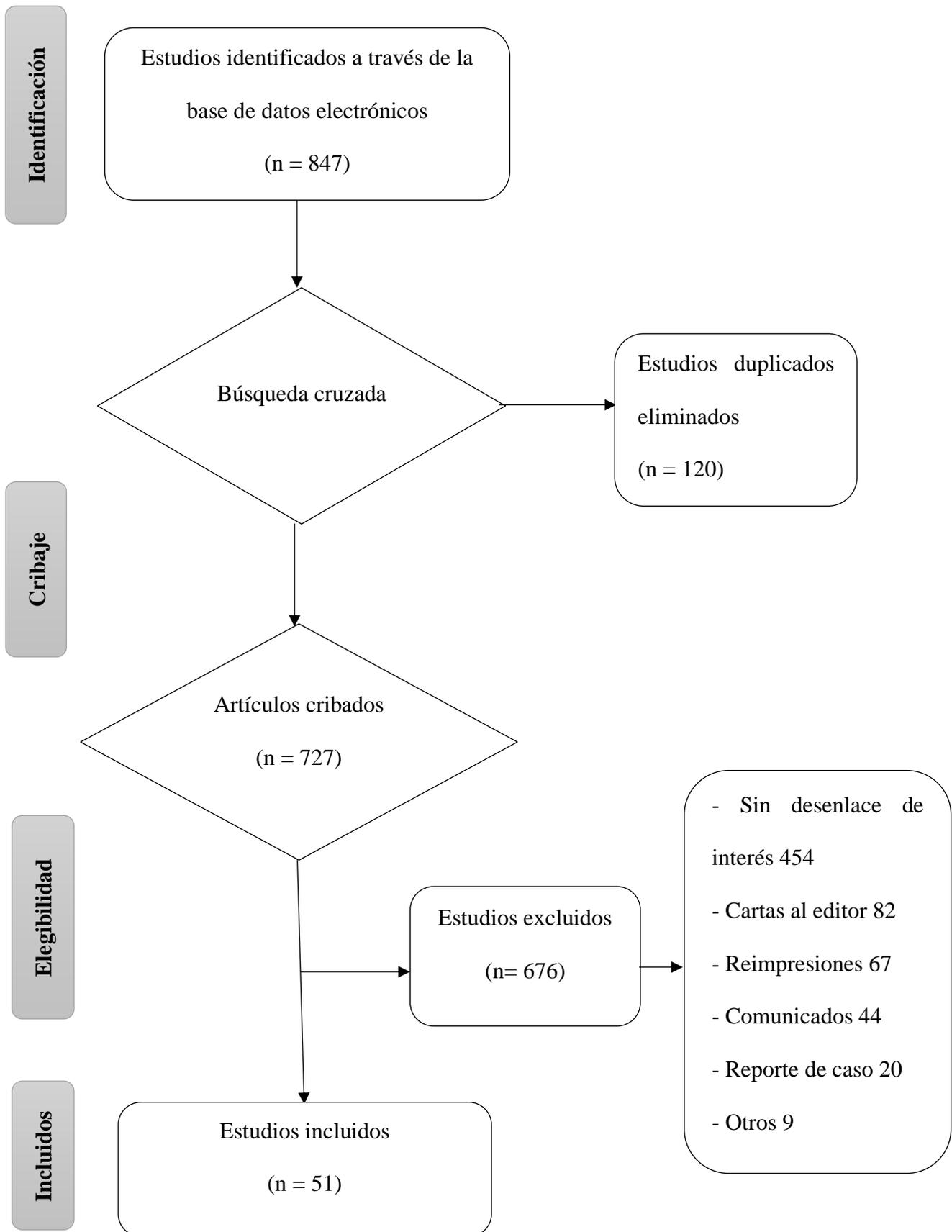
1. Determinar las variantes de la cepa del COVID 19 y su relación con la tasa de contagio y mortalidad.
2. Identificar las tasas de contagio de cada una de las cepas del SARS – CoV – 2.
3. Diferenciar la tasa de mortalidad de cada una de las cepas del SARS – CoV – 2.

5. RESULTADOS

5.1. Búsqueda de información

La búsqueda de información se llevó a cabo en base a la terminología MeSH y términos en español, en donde se identificó a través de la base de datos electrónica 847 artículos científicos, de los cuales se obtuvieron 425 de la base de datos ScienceDirect, 240 de PubMed, 118 de Scopus, 64 Scielo, de los cuales, se excluyó 120 artículos duplicados, posteriormente se procedió a revisar cada uno de los textos en donde se descartaron 676 documentos que no cumplieron los criterios de inclusión de esta revisión bibliográfica (sin desenlace de interés 454, cartas al editor 82, reimpressiones 67, comunicados 44, reporte de casos 20, otros 9). En esta revisión fueron incluidos los 51 artículos restantes (50 en idioma inglés y 1 en idioma español) siendo previamente verificados y aceptados para llevar a cabo el presente trabajo de investigación. (Anexo 1).

5.1.1 Anexo 1: Flujograma realizado en base al método PRISMA.



5.2. Características de estudios incluidos

Los estudios incluidos en la presente investigación fueron empleados de acuerdo a su importancia, del mismo modo, se obtuvo partes primordiales de cada uno de ellos, tales como; autor/es, año de publicación, lugar del estudio, diseño, participantes de la investigación, prevalencia. (Anexo 2).

Anexo 2. Variantes de la cepa del COVID 19 y su porcentaje.

Autor	Año	Lugar	Diseño	Participantes	Variantes del COVID – 19	Prevalencia
Resende PC et al.	2021	Brasil	Observacional	422	Gamma – Zeta (P.1; P.2)	35%
Rose R et al.	2022	Estados Unidos – Luisiana	Observacional	300	Theta (P.3)	40%
Annavajhala MK et al.	2021	Estados Unidos	Observacional	1 507	Lota – Alfa (B.1.526, B.1.1.7)	12 – 15 % y 35 – 40%.
Chen C et al.	2021	Perú	Sistemático	15	Lambda (C.37)	10.92%
N. Agoti C et al.	2021	Islas Comoras	Observacional	50	Beta (B.1.351)	17%
Chun JY, et al.	2022	Corea del Sur	Observacional	106 866	Delta (B.1.617.2)	12%
Sharma V, et al	2022	Reino Unido	Sistemática	84	Omicron (B.1.1.529)	50%
Washington NL et al.	2021	Estados Unidos	Sistemática	32	Alfa (B.1.1.7)	40%
Shen L et al.	2021	Estados Unidos	Observacional	1 333 679	Alfa (B.1.1.7)	36,8%

Elaborado por: Karen Mejia.

En todos los estudios se registró que hasta junio del 2022 existen alrededor de 4,767,401,752 de personas inmunizadas es decir un 61,3%, dentro de los cuales 537,353,020 fueron contagiados y/o padecieron la enfermedad por SARS – COV 2, además de una tasa de incidencia de 6 930 por 100 000 habitantes, asimismo se evidenció hasta la fecha un total de 6,314,405 muertes, con una prevalencia de 50% correspondiente a la variante Omicron (B.1.1.529), en los artículos revisados predominó el sexo masculino (media de 94,1%), con edad media de 62.2.

En nuestra revisión bibliográfica a pesar de que la variante B.1.617.2 tuvo auge a finales de junio 2021 con una tasa de contagio del 100% disminuyó notablemente para diciembre del 2021 con una tasa de 77,17%, se demostró que la variante B.1.1.529 llamada omicron fue dominando ya que, según los datos a partir del 13 de diciembre del 2021 se evidenció una tasa de contagio que osciló entre 2,91% y 100% en Jamaica y África, no obstante, para el 21 de marzo del 2022 se evidenció una tasa de contagio de 80,73% alcanzando hasta un 100% en alrededor de 83 países. (Anexo 3).

En la base de datos Our World Data se analizó la secuencia de fracción de los casos en Ecuador en donde se registró para el 17 de mayo del 2021 un 2,44% variante Mu, 3,25% Gamma, 8,94% variante Lambda, 26,02% Alfa, y 33,33% para la variante Lota, para diciembre del 2021 se registró 55,8% de la variante Omicron la cual fue aumentando hasta llegar a un 100% para marzo del 2022 ⁸⁵.

Anexo 3. Tasas de contagio de cada una de las cepas del SARS – CoV – 2.

Autor	Año	Lugar	Diseño	Participantes	Variantes del COVID – 19	Tasa de contagio
Mendiola-Pastrana IR, et al	2022	Global	Sistemática	33	Beta (B.1.351)	50%
Mendiola-Pastrana IR, et al	2022	Global	Sistemática	33	Alfa (B.1.1.7)	70%
Mendiola-Pastrana IR, et al	2022	Global	Sistemática	33	Delta (B.1.617.2)	50%
Mendiola-Pastrana IR, et al	2022	Global	Sistemática	33	Gamma (P.1)	40%
Chun JY, et al.	2022	Corea del Sur	Observacional	106 866	Delta (B.1.617.2)	32,8%
Somekh I et al.	2021	Israel	Ensayo controlado aleatorio	200 000	Alfa (B.1.1.7)	47,4%
Michaelsen TY et al.	2022	Dinamarca	Observacional	1 976	Alfa (B.1.1.7)	39,7%
Laiton-Donato K et al.	2021	Colombia	Observacional	471	Mu (B.1.621)	15,8%
Zárate S et al.	2022	México	Observacional	1 620	Alfa (B.1.1.7)	45%

N. Agoti C et al.	2021	Islas Comoras	Observacional	50	Beta (B.1.351)	52%
Lamarca AP et al.	2021	Brasil	Observacional	185	Gamma – Zeta (P.1; P.2)	15,68 % y 64,32%
Prete CA et al.	2022	Brasil	Observacional	240	Gamma (P.1)	13,6%
Giallonardo FD et al.	2021	Alfa	Observacional	6 515	Alfa (B.1.1.7)	32%
Giallonardo FD et al.	2021	Italia	Observacional	6 515	Gamma (P.1)	2%
Padilha DA et al,	2022	Brasil	Observacional	203	Gamma (P.1)	9,4%
Padilha DA et al,	2022	Brasil	Observacional	203	Gamma (P.1)	43,2%
Padilha DA et al,	2022	Brasil	Observacional	203	Zeta (P.2)	23,9%
Cherian S et al.	2021	India	Observacional	2 987	Kappa (B.1.617.1)	5 – 10 %
Gupta N et al.	2021	India	Observacional	677	Delta (B.1.617.2)	53,8%
Sarkar A et al.	2021	Global	Sistemático	276 049	Delta (B.1.617.2)	17,96%
Lundberg AL et al.	2022	Botswana	Observacional	5 640	Omicron (B.1.1.529)	86,84%
Saxena SK et al.	2022	Global	Sistemática	23	Omicron (B.1.1.529)	95,8%

Elaborado por: Karen Mejia.

En la primera y a mediados de la segunda ola comprendida entre principios de mayo 2020 y finales de agosto del 2020 en donde predominó la variante original se evidenció un pico de 7 205 defunciones por COVID – 19, con una tasa de mortalidad de 92,93% por 100 000 habitantes, seguido de la B.1.617.2 (delta) presentó una tasa de mortalidad de 82,7%, en la llegada de la B.1.351 (Beta) se registró una tasa de mortalidad de 68,2%, la P.1 (Gamma) una tasa de mortalidad de 19,65%, la B.1.1.7 (alfa) se evidenció una tasa de mortalidad de alrededor de 16,76%, la variante B.1.1.529 (omicron) con una tasa de mortalidad de 16,54%, la variante B.1.621 (Mu) 14,4% y para la variante C.3 (Lambda) 0,20% ⁸⁵. (Anexo 4).

Anexo 4. Tasa de mortalidad de cada una de las cepas del SARS – CoV – 2.

Autor	Año	Lugar	Diseño	Participantes	Variantes del COVID – 19	Mortalidad
Patone M et al.	2021	Inglaterra	Observacional	198 420	Alfa (B.1.1.7)	29,2%
Davies NG et al.	2021	Inglaterra	Observacional	2 245 263	Alfa (B.1.1.7)	15,2%
Jabłońska K et al.	2021	Europa	Sistemático	506	Alfa (B.1.1.7)	6%
Michelon CM et al.	2021	Brasil	Sistemática	50	Lamba (C.37)	0.20%
Al Hasan SM et al.	2022	Sudáfrica	Observacional	12 900	Omicron (B.1.1.529)	50%
Al Hasan SM et al.	2022	Sudáfrica	Observacional	12 900	Delta (B.1.617.2)	90%
Al Hasan SM et al.	2022	Sudáfrica	Observacional	12 900	Beta (B.1.351)	68,2%
Freitas ARR et al.	2021	Brasil	Observacional	2 898	Gamma (P.1)	24,73%
Orellana JDY et al.	2021	Brasil	Ecológico	1 534	Gamma (P.1)	14,6%
Venkatraja B et al.	2022	India	Observacional	15 740	Delta (B.1.617)	72%

Emani VR et al.	2022	Reino Unido	Observacional	94 037	Delta (B.1.617)	87.4%
Thakur V et al.	2021	Global	Sistemático	4 992	Omicron (B.1.1.529)	14,6%
Liu Y et al.	2022	Sudáfrica	Observacional	3 000 000	Omicron (B.1.1.529)	18,50%
Gupta N et al.	2021	India	Observacional	677	Delta (B.1.617.2)	89%

Elaborado por: Karen Mejia.

6. DISCUSIÓN

Durante la pandemia de COVID-19, las personas han luchado por equilibrar las necesidades en conflicto y tomar decisiones informadas en un entorno caracterizado por una gran incertidumbre, si bien las pautas de salud pública inicialmente ayudaron a frenar la propagación de la enfermedad, la fatiga pandémica generalizada y la aparición de nuevas variantes virales altamente transmisibles contribuyeron a los rebrotes en todo el mundo.

Hogan et al., identificaron 66.982 casos de infección por SARS-CoV-2 en Centro para el Control de Enfermedades de la Columbia Británica (BCCDC) (Vancouver, BC, Canadá), de los cuales 19 768 (31,9%) se identificaron como infecciones con un COV, la mayor parte fueron adultos jóvenes, la edad era de 33 años, en el sexo se evidenció un 52,2% en hombres, cabe mencionar, los casos con P.1 (Gamma) eran más jóvenes y de predominio masculino; los casos de las variantes de preocupación se hallaron de la siguiente forma 23 (85,2%) linaje B.1.1.7 (Alfa) y 4 (14,8%) linaje B.1.351 (Beta), el linaje P.1 (Gama) se reconoció inicialmente en BC a fines de febrero de 2021 la misma que aumentó drásticamente, durante el transcurso del estudio se identificó 1 280 infecciones intercurrentes, entre ellos, 497 (1,7 %) casos en personas que habían recibido 1 dosis de vacuna se atribuyeron a las cepas de linaje B.1.1.7 (Alfa) y P.1 (Gamma), y 18 (0,2 %) casos en personas que habían recibido 2 dosis se atribuyeron a B. .1.1.7 (Alfa) y cepas de linaje P.1 (Gamma), cabe recalcar, aproximadamente el 96,4% de las infecciones por Coronavirus ocurrieron en personas no vacunadas ⁸⁶, sin embargo, Lhomme et al., en su estudio tomó muestras entre enero y julio 2021, detectó con una mayor frecuencia de 95,6% de B.1.617.2 (Delta) ⁸⁷.

Galán et al., en su estudio observacional de casos y controles realizado en México encontró un predominio B.1.617.2 (Delta) representó 67,92%, P.1 (Gamma) 7,55%, B.1.621 (Mu) 7,55%, B.1.1.7 (Alfa) 5,66% ⁸⁸, semejante al estudio de Goswami et al., identificaron que durante el período de abril y junio del 2021 predominó la variante B.1.1.7 (Alfa) 65% seguido de una disminución de casos a

mediados de junio, posterior a esto se evidenció un aumento de contagio de la variante B.1.617.2 (Delta) durante julio y diciembre del 2021, a pesar de que, la variante B.1.621 (Mu) oscila alrededor de 0,1% de casos a nivel mundial se identificó 77 muestras positivas en el período de junio 2021, cabe mencionar que no se encontró muestras de la variante B.1.617.3 ⁸⁹.

Estas variantes afectan a la proteína espiga representan la amenaza más importante para la eficacia de la vacuna, debido a la posible disminución de la eficacia de los anticuerpos, esta posibilidad parece improbable hasta que la cobertura vacunal de la población no sea suficiente. Además, es importante evaluar el tamaño del cambio de la actividad de neutralización en caso de infección sostenida por cepas virales que portan mutaciones en la proteína espiga, Hirabara et al., indican que en 34 de los 67 países examinados, la variante B.1.1.7 (Alfa) fue predominante con una tasa superior al 80%; demostrando así una clara ventaja selectiva de esta variante frente a la cepa B.1 original, que era la cepa más prevalente en ese momento en algunos países, donde otros COV surgieron antes o incluso simultáneamente, como en el caso de B.1.351 (Beta) en Sudáfrica y Reunión y P.1 en Brasil, Chile y Guayana Francesa, la variante B.1.1.7 (Alfa) no llegó a ser predominante, además de la P.1 (Gamma) se diseminó con tasas inferiores al 10% en 78 países, teniendo una mayor prevalencia en Brasil, Chile, y Guayana Francesa, la variante B.1.617.2 (Delta) muestra una transmisión y propagación rápidas e indica ventajas selectivas frente a otros VOC como variante Alfa o B.1.1.7, variante Beta o B.1.351 y variante Gamma o P.1 ⁹⁰.

Singh et al., en su estudio realizado en India, se indicó que la variante B.1.1.7 (Alfa) fue predominante durante la primera ola, mientras que la segunda ola se caracterizó por un por la B.1.617.2 (Delta) y una disminución correspondiente en la variante Alfa representando una caída del 80% al 10%; el período de la segunda ola estuvo marcado por la B.1.617.1 (Kappa) y B.1.1.7 (Alfa) con 40- 42%, en particular, la proporción de la variante delta, que fue la variante dominante que se mantuvo sin cambios entre septiembre de 2020 y mediados de marzo de 2021, es decir, hasta la aparición de la segunda ola ⁹¹, la tasa de transmisión del SARS-CoV-2 puede verse afectada por una variedad de factores; variabilidad

genética, el déficit o el mal uso de intervenciones no farmacéuticas, el movimiento descontrolado de la población, además de comorbilidades del paciente ⁶⁵.

Yang et al., estimó que la variante Alpha (B.1.1.7) tiene un aumento de transmisibilidad del 46,6%; Beta (B.1.351) tiene un aumento de transmisibilidad del 32,4%; Gamma (P.1) tiene un aumento de transmisibilidad del 43,3% por lo que, sugieren que Beta (B.1.351) y Gamma (P.1) podrían superar a Alfa (B.1.1.7) y provocar un aumento de las infecciones ⁹², en un análisis epidemiológico realizado en Reino Unido se indica que existe una mayor transmisión dentro de los hogares de la variante B.1.617 en comparación con la Alfa (B.1.1.7) ⁹³, asimismo, Du et al., indica que la variante Omicron (B.1.1.529) tiene un número de reproducción más alto que el de la variante Delta (B.1.617.2), la relación de los números de reproducción entre Omicron y la variante Delta oscila entre 1,60 y 4,20, con una estimación combinada de 2,71, proponiendo que la variante Omicron (B.1.1.529) tiene un mayor potencial de transmisión en comparación con otras variantes anteriores (Alpha, Beta, Delta, Épsilon, Eta, Gamma, Iota, Kappa, Zeta, R.1) ⁹⁴.

Bager et al., en su estudio de cohortes indica que en comparación con las personas con delta, las personas con B.1.1.529 (Omicron) fueron jóvenes, sin comorbilidades y con más frecuencia estaban previamente infectadas con SARS-CoV-2, además de, un menor riesgo de hospitalización entre los individuos con infección por B.1.1.529 (Omicron) fue menos pronunciado en la población que había recibido dos dosis de vacuna que entre los individuos no vacunados y los que habían recibido una sola vacuna ⁹⁵, estos hallazgos son apoyados con el estudio de Fall y sus colaboradores, refiere que los individuos infectados con B.1.1.529 (Omicron) se asociaron con tasas de infección más altas en las personas vacunadas y en las que recibieron vacunas de refuerzo ⁹⁶.

Menni et al., en su investigación se incluyó 63 002 usuarios fueron positivo para SARS-CoV-2 por PCR entre el 1 de junio de 2021 y el 17 de enero de 2022, 33 785 fueron B.1.617.2 (Delta) y B.1.1.529 (Omicron) fue un total de 29 217, se realizó un análisis por estado de vacunación se indicó que los

participantes con dos o tres dosis de la vacuna tenían un menor riesgo de hospitalización en paciente con B.1.1.529 (Omicron) que con la B.1.617.2 (Delta)⁹⁷, en el estudio de Nyberg et al., en Inglaterra 448 843 pertenecían a B.1.617.2 (Delta) y 1 067 859 casos de B.1.1.529 (Omicron), siendo reinfecciones 5 983 B.1.617.2 (Delta) y 102 957 B.1.1.529 (Omicron), lo que indica que la variante Omicron aumentó notablemente cada semana durante el periodo de diciembre 2021, cabe mencionar, que se evidenció una inmunidad alta desde el surgimiento de la variante B.1.1.529 (Omicron), debido a que, la mayor parte de la población se encontraba inmunizada además de presentar una infección previa⁹⁸.

Davies et al., en su estudio *“Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7”* refiere que el 59% eran personas de 1 – 34 años, el 55,4% fueron mayores de 85 años, 19.615 personas de la muestra del estudio fallecieron, la tasa de mortalidad más alta fue en aquellos que vivían en asilos y adultos mayores, *la definición de muerte por Coronavirus en Inglaterra es cualquier muerte que ocurra dentro de los 28 días posteriores a la primera prueba positiva de SARS-CoV-2 de una persona*, 17.452 personas es decir 89% presentaron ese criterio, 58,0% en el grupo blanco, 57,6% en el grupo asiático, 69,6% en el grupo negro y 64,8% en el otro grupo étnico, mixto o desconocido, de igual manera⁷⁴, Grint y sus colaboradores mencionan el riesgo de muerte fue menor en menores de 65 años en ausencia de factores de riesgo, por otra parte, el riesgo aumento para los casos masculino, edad y comorbilidades⁹⁹, estos resultados son concordantes con el estudio de Martínez – García et al., quienes por otra parte mencionan que probabilidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos fue dos veces mayor entre los pacientes infectados por la variante B.1.1.7 (Alfa)¹⁰⁰.

Veneti et al., en su estudio de casos y controles se indica que 1017 (3,6%) fueron hospitalizados, 3,8% (884) para B.1.1.7 (Alfa), 4,2% (23) para B.1.351 (Beta) y 2,4% (110) para no VOC, cabe mencionar, que la B.1.1.7 (Alfa) se asoció con un riesgo de hospitalización 1,6 veces mayor, y B.1.351 (Beta) con un riesgo 1,7 veces mayor de hospitalización, de forma general 206 (0,7%) casos ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos, siendo un 0,8% (176) para B.1.1.7, 0,9% (5) para B.1.351 (Beta) y

0,6% (25) para no COV, los hallazgos refieren un mayor riesgo de SARS – COV – 2 grave en personas infectadas con B.1.1.7 (Alfa) además de predisponer al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos ¹⁰¹, Lin y sus colaboradores encontraron que la variante B.1.1.7 (Alfa) tiene un mayor riesgo de gravedad que la cepa original ¹⁰², Funk et al., en su estudio se analizó los datos sobre casos de Coronavirus del Sistema Europeo de Vigilancia, en donde la variante B.1.1.7 (Alfa) fue el COV notificado con mayor frecuencia (19.207; 82,3 %), seguido de B.1.351 (Beta) (436; 1,9 %) y P.1 (Gama) (352; 1,5 %), con una relación hombre: mujer, variando 49 – 54% de los casos del género masculino, cabe mencionar, que ningun caso fue de mujeres embarazadas ¹⁰³, esto respalda hallazgos previos de Freitas et al., indicando la sobrecarga en el sistema de salud más requerido fue al inicio de la pandemia, sin embargo, Ribas et al., indica que P.1 indica que afecto en igual proporción a hombres y mujeres, además de aumentar la tasa de mortalidad ⁷⁸.

En el estudio de Guillaume et al., de un total de 333 pacientes se registró un predominio la cepa B.1.1.7 (Alfa) representó un 52% con respecto a la B.1.351 (Beta) un 48%, su edad media fue 63 años, predominando el sexo masculino con 68%, de manera que el 80% presentaban al menos una condición comórbida como hipertensión arterial, obesidad, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca crónica y diabetes mellitus; el 43% presentaron Lesión Renal Aguda, 56% deterioro torácico por tomografía computarizada, 5% embolia pulmonar y 2% gestantes, la tasa de mortalidad de ambas variantes fueron en el día 60 y el día 28 fueron del 21% y 19%, se puede indicar que ambas variantes no difirieron respecto a la tasa de mortalidad ¹⁰⁴, lo que difiere en un estudio de cohorte realizado en Marsella (Francia) entre febrero 2020 y abril del 2021 se registró que los paciente infectados con la P.1 (Gamma) comprendían el grupo de edad de 45 a 64 años, cabe mencionar, que la variante B.1.1.7 (Alfa) se asoció con resultados más graves conduciendo a una mayor tasa de hospitalización y muerte ¹⁰⁵.

En Sudáfrica en noviembre del 2020 durante el período B.1.351 (Beta) el número de casos aumento gradualmente 2,6 veces, para diciembre existió un 105% en la segunda ola se registró alrededor de 18

611 casos/día, el número de fallecidos aumento durante diciembre 2020 con una tasa de mortalidad entre 1,6 y 1,7 veces hasta finales del mes, logrando su pico máximo en enero 2021 con 534 muertes por día, sin embargo, a inicios de febrero – marzo disminuyó de 138 muertes/día a 51 muertes/día; durante el período de B.1.617.2 (Delta) se mostró que en abril 2021 los casos ascendieron nuevamente a 461 casos/día, experimentando su máximo crecimiento con 19 395 casos/día, para julio 2021 disminuyó hasta 1 718 casos/día en la tercera ola la tasa de mortalidad llego a 400 muertes por día desde ahí se evidencia una disminución, en septiembre 2021 la tasa de mortalidad fue de 130 muertes/día pasando a 42 muertes/día; para el período de la B.1.1.529 (Omicron) desde noviembre del 2021 se notó un total de 320 casos/día, a mediados del mes se evidenció un aumento repentido alcanzando alrededor de 2 746 casos/día, para diciembre se evidenció el pico máximo con un promedio de 23 000 casos/día, continuo en tendencia decreciente, la mortalidad fue 98 muertes/día, por lo que, se concluyó que tasa de contagio fue evidentemente alta en el período B.1.1.529 (Omicron) mientras que la tasa de mortalidad alcanzó la B.1.351 (Beta) 534 muertes por día, la B.1.617.2 (Delta) 400 muertes por día ⁷⁷.

Las variantes alfa, beta y delta se asociaron con oleadas consecutivas de infecciones por SARS-CoV-2 en todo el mundo con un gran aumento de casos de COVID-19 y muertes asociadas observadas durante la primera mitad del 2020 – 2021, se espera que el mundo puede enfrentar una nueva ola de pandemia debido a Omicron en los próximos tiempos debido a su muy rápida propagación en muchos países.

En un estudio retrospectivo multicéntrico se analizó muestras desde febrero 2020 hasta enero del 2022 de Reino Unido, Italia, España, Francia, Bélgica y Alemania, se registró 31,0% durante el período B.1.1.7 – B.1.617.2 (alfa – delta) y 10,5% durante el período omicron, en general 47,4% eran mujeres y 52,6% hombres, con una edad media de 68 años, se identificó que la tasa de mortalidad de la B.1.1.529 (omicron) fue significativamente baja en relación a las cepas anteriores, además de una menor tasa de hospitalización, complicaciones y requerimientos de procesos invasivos ⁴⁵.

7. CONCLUSIONES

Con esta revisión bibliográfica se logró determinar las variantes de la cepa del COVID 19 que gracias a sus mutaciones han ido evolucionando, que conllevó a una modificación en su composición y por consecuencia generó una mayor transmisibilidad y gravedad de la enfermedad por SARS – CoV – 2, que incluso ha pasado la barrera de la llamada inmunización masiva.

Se ha identificado que cada una de las variantes se ha adaptado al medio, a pesar de las medidas tomadas en cada uno de los países, se logró identificar que una de las variantes que presentó una tasa de contagio alta fue la variante omicron con un 77,17%, sin embargo, no se ha evidenciado el mismo resultado con respecto a la tasa de mortalidad, este puesto ha sido encabezado por la variante salvaje, con un pico de 7 205 defunciones por COVID – 19, con una tasa de mortalidad de 92,93% por 100 000 habitantes, seguido de la B.1.617.2 (Delta) con una tasa de mortalidad de 82,7%, siendo ella predominante en cada una de las olas pandémicas,

Investigaciones anteriores indicaron que las mujeres eran menos propensas a adquirir la infección en comparación con los hombres, concordando con los hallazgos en las tasas generales de ataque de SARS-CoV-2 para hombres y mujeres en nuestro estudio, además se evidenció una edad media de 62.2, formando parte de los factores predisponentes para el contagio por COVID – 19.

El desarrollo de variantes emergentes, especialmente variantes de preocupación y variantes de interés, es ahora un desafío global. Debido a las nuevas variantes, diferentes países han enfrentado picos masivos de COVID-19, por lo que, ha aumentando drásticamente la tasa contagio, si bien a disminuido notablemente la tasa de mortalidad, no debemos dejar de lado las normas de bioseguridad y la vacunación que son una herramienta para nuestro futuro.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Park M, Cook AR, Lim JT, Sun Y, Dickens BL. A Systematic Review of COVID-19 Epidemiology Based on Current Evidence. *J Clin Med*. 2020;9(4):967.
2. Chowdhury SD, Oommen AM. Epidemiology of COVID-19. *J Dig Endosc*. 2020;11(1):3-7.
3. Guerrero S, Guerrero S. Coronavirus en Ecuador: una opinión desde la academia. *GRANJA Rev Cienc Vida*. 2020;32(2):127-33.
4. Toulkeridis T, Ortiz-Prado E, Chunga-Moran J, Heredia-R M, Debut A. Excess Mortality Data Analysis of COVID-19 Infections and Fatalities in Ecuador. 2022;36(1):1-10.
5. Araujo-Banchon WJ, Aveiro-Róbaló TR, Fernández MF, Castro-Pacoricona D, Moncada-Mapelli E, Chanava W, et al. Progresión de casos de Coronavirus en Latinoamérica: Análisis comparativo a una semana de iniciada la pandemia en cada país. *Kasmera*. 2020;48(1).
6. Organización Mundial de la Salud. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2022.
7. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res*. 2020;24:91-8.
8. Vankadari N, Wilce JA. Emerging COVID-19 coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):601-4.
9. Mi J, Zhong W, Huang C, Zhang W, Tan L, Ding L. Gender, age and comorbidities as the main prognostic factors in patients with COVID-19 pneumonia. *Am J Transl Res*. 2020;12(10):6537-48.
10. Urushadze L, Babuadze G, Shi M, Escobar LE, Mauldin MR, Natradeze I, et al. A Cross Sectional Sampling Reveals Novel Coronaviruses in Bat Populations of Georgia. *Viruses*. 2022;14(1):72.
11. Bravo L, Smolenov I, Han HH, Li P, Hosain R, Rockhold F, et al. Efficacy of the adjuvanted subunit protein COVID-19 vaccine, SCB-2019: a phase 2 and 3 multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2021;399:461-72.
12. Bertoglio F, Fühner V, Ruschig M, Heine PA, Abassi L, Klünemann T, et al. A SARS-CoV-2 neutralizing antibody selected from COVID-19 patients binds to the ACE2-RBD interface and is tolerant to most known RBD mutations. *Cell Rep*. 2021;36(4).
13. Zawbaa HM, Osama H, El-Gendy A, Saeed H, Harb HS, Madney YM, et al. Effect of mutation and vaccination on spread, severity, and mortality of COVID-19 disease. *J Med Virol*. 2022;94(1):197-204.
14. Xu S, Li Y. Beware of the second wave of COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10233):1321-2.
15. Sayan M, Arikan A, Isbilen M. Variant analysis of SARS-CoV-2 strains with phylogenetic analysis and the Coronavirus Antiviral and Resistance Database. *J Comp Eff Res*. 2022;

16. Kannan SR, Spratt AN, Sharma K, Chand HS, Byrareddy SN, Singh K. Omicron SARS-CoV-2 variant: Unique features and their impact on pre-existing antibodies. *J Autoimmun.* 2022;126:102779.
17. Freitas ARR, Beckedorff OA, Cavalcanti LP de G, Siqueira AM, Castro DB de, Costa CF da, et al. The emergence of novel SARS-CoV-2 variant P.1 in Amazonas (Brazil) was temporally associated with a change in the age and sex profile of COVID-19 mortality: A population based ecological study. *Lancet Reg Health - Am.* 2021;1:1-9.
18. Hsiang S, Allen D, Annan-Phan S, Bell K, Bolliger I, Chong T, et al. The effect of large-scale anti-contagion policies on the COVID-19 pandemic. *Nature.* 2020;584(7820):262-7.
19. Ullah H, Ullah A, Gul A, Mousavi T, Khan MW. Novel coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic outbreak: A comprehensive review of the current literature. *Vacunas.* 2021;22(2):106-13.
20. Haynes BF, Corey L, Fernandes P, Gilbert PB, Hotez PJ, Rao S, et al. Prospects for a safe COVID-19 vaccine. *Sci Transl Med.* 2020;12(568).
21. Malik AA, McFadden SM, Elharake J, Omer SB. Determinants of COVID-19 vaccine acceptance in the US. *EClinicalMedicine.* 2020;26.
22. Ecer F. An extended MAIRCA method using intuitionistic fuzzy sets for coronavirus vaccine selection in the age of COVID-19. *Neural Comput Appl.* 7 de enero de 2022;
23. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):1-8.
24. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 — Navigating the Uncharted. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1268-9.
25. Consuegra-Fernández M. El movimiento antivacunas: un aliado de la COVID-19. *Rev Int Pensam Político.* 2020;15:127-38.
26. Prü BM. Variants of SARS CoV-2: mutations, transmissibility, virulence, drug resistance, and antibody/vaccine sensitivity. *Front Biosci-Landmark.* 2022;27(2):65.
27. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int J Infect Dis.* 2020;94:44-8.
28. Rastogi M, Pandey N, Shukla A, Singh SK. SARS coronavirus 2: from genome to infectome. *Respir Res.* 2020;21(1).
29. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* 2020;1866(10).
30. Boersma S, Rabouw HH, Bruurs LJM, Pavlovič T, van Vliet ALW, Beumer J, et al. Translation and Replication Dynamics of Single RNA Viruses. *Cell.* 2020;183(7):1930-45.
31. Alanagreh L, Alzoughool F, Atoum M. The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms. *Pathogens.* 2020;9(5):331.

32. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):155-70.
33. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020;251(3):228-48.
34. Jha NK, Jeyaraman M, Rachamalla M, Ojha S, Dua K, Chellappan DK, et al. Current Understanding of Novel Coronavirus: Molecular Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment Approaches. *Immuno.* 2021;1(1):30-66.
35. Bakhshandeh B, Sorboni SG, Javanmard AR, Mottaghi SS, Mehrabi M reza, Sorouri F, et al. Variants in ACE2; potential influences on virus infection and COVID-19 severity. *Infect Genet Evol.* 2021;90.
36. Nuñez NYQ, Velasco ECL, Castellanos VT, Villavicencio YM, Mamani JQ, Cutipa ABQ. COVID-19: Revisión de literatura sobre la inmunidad. *SITUA.* 2022;25(1).
37. Yang L, Xie X, Tu Z, Fu J, Xu D, Zhou Y. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):1-20.
38. Zhou W, Wang W. Fast-spreading SARS-CoV-2 variants: challenges to and new design strategies of COVID-19 vaccines. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):1-6.
39. Zhang Y, Xi H, Juhas M. Biosensing Detection of the SARS-CoV-2 D614G Mutation. *Trends Genet.* 2021;37(4):299-302.
40. Huang SY, Kung YA, Huang PN, Chang SY, Gong YN, Han YJ, et al. Stability of SARS-CoV-2 Spike G614 Variant Surpasses That of the D614 Variant after Cold Storage. *mSphere.* 2021;6(2).
41. Zella D, Giovanetti M, Benedetti F, Unali F, Spoto S, Guarino M, et al. The variants question: What is the problem? *J Med Virol.* 2021;93(12):6479-85.
42. Chakraborty C, Saha A, Sharma AR, Bhattacharya M, Lee SS, Agoramoorthy G. D614G mutation eventuates in all VOI and VOC in SARS-CoV-2: Is it part of the positive selection pioneered by Darwin? *Mol Ther - Nucleic Acids.* 2021;26:237-41.
43. Chakraborty C, Bhattacharya M, Sharma AR. Present variants of concern and variants of interest of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: Their significant mutations in S-glycoprotein, infectivity, re-infectivity, immune escape and vaccines activity. *Rev Med Virol.* 2022;32(2):2270.
44. Salleh MZ, Derrick JP, Deris ZZ. Structural Evaluation of the Spike Glycoprotein Variants on SARS-CoV-2 Transmission and Immune Evasion. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7425.
45. Resende PC, Gräf T, Paixão ACD, Appolinario L, Lopes RS, Mendonça AC da F, et al. A Potential SARS-CoV-2 Variant of Interest (VOI) Harboring Mutation E484K in the Spike Protein Was Identified within Lineage B.1.1.33 Circulating in Brazil. *Viruses.* 2021;13(5):724.

46. Wahid M, Jawed A, Mandal RK, Dailah HG, Janahi EM, Dhama K, et al. Variants of SARS-CoV-2, their effects on infection, transmission and neutralization by vaccine induced antibodies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;5857-64.
47. Flores-Vega VR, Monroy-Molina JV, Jiménez-Hernández LE, Torres AG, Santos-Preciado JI, Rosales-Reyes R, et al. SARS-CoV-2: Evolution and Emergence of New Viral Variants. *Viruses.* 2022;14(4).
48. Rose R, Nolan DJ, LaFleur TM, Lamers SL. Outbreak of P.3 (Theta) SARS-CoV-2 emerging variant of concern among service workers in Louisiana. *J Infect Public Health.* 2022;15(1):7-9.
49. Annavajhala MK, Mohri H, Wang P, Nair M, Zucker JE, Sheng Z, et al. Emergence and expansion of SARS-CoV-2 B.1.526 after identification in New York. *Nature.* 2021;597(7878):703-8.
50. Chen C, Shi Q, Dong XP. SARS-CoV-2 Lambda Variant: Spatiotemporal Distribution and Potential Public Health Impact. *Zoonoses.* 2021;1(1).
51. Laiton-Donato K, Franco-Muñoz C, Álvarez-Díaz DA, Ruiz-Moreno HA, Usme-Ciro JA, Prada DA, et al. Characterization of the emerging B.1.621 variant of interest of SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol.* 2021;95.
52. Mendiola-Pastrana IR, López-Ortiz E, Río de la Loza-Zamora JG, González J, Gómez-García A, López-Ortiz G. SARS-CoV-2 Variants and Clinical Outcomes: A Systematic Review. *Life.* 2022;12(2):170.
53. Chun JY, Jeong H, Kim Y. Age-Varying Susceptibility to the Delta Variant (B.1.617.2) of SARS-CoV-2. *JAMA Netw Open.* 2022;5(3):1-11.
54. Sharma V, Rai H, Gautam DNS, Prajapati PK, Sharma R. Emerging evidence on Omicron (B.1.1.529) SARS-CoV-2 variant. *J Med Virol.* 2022;94(5):1876-85.
55. Washington NL, Gangavarapu K, Zeller M, Bolze A, Cirulli ET, Schiabor Barrett KM, et al. Emergence and rapid transmission of SARS-CoV-2 B.1.1.7 in the United States. *Cell.* 2021;184(10):2587-94.
56. Shen L, Bard JD, Triche TJ, Judkins AR, Biegel JA, Gai X. Rapidly emerging SARS-CoV-2 B.1.1.7 sub-lineage in the United States of America with spike protein D178H and membrane protein V70L mutations. *Emerg Microbes Infect.* 2021;10(1):1293-9.
57. Somekh I, Sharabi A, Dory Y, Simões EAF, Somekh E. Intrafamilial Spread and Altered Symptomatology of SARS-CoV-2, During Predominant Circulation of Lineage B.1.1.7 Variant in Israel. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(8).
58. Michaelsen TY, Bennedbæk M, Christiansen LE, Jørgensen MSF, Møller CH, Sørensen EA, et al. Introduction and transmission of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7, Alpha variant, in Denmark. *Genome Med.* 2022;14(1):47.
59. Zárata S, Taboada B, Muñoz-Medina JE, Iša P, Sanchez-Flores A, Boukadida C, et al. The Alpha Variant (B.1.1.7) of SARS-CoV-2 Failed to Become Dominant in Mexico. *Microbiol Spectr.* 2022;10(2).

60. N. Agoti C, Githinji G, S. Mohammed K, W. Lambisia A, R. de Laurent Z, W. Mburu M, et al. Detection of SARS-CoV-2 variant 501Y.V2 in Comoros Islands in January 2021. *Wellcome Open Res.* 2021;6:192.
61. Jiang C, Li X, Ge C, Ding Y, Zhang T, Cao S, et al. Molecular detection of SARS-CoV-2 being challenged by virus variation and asymptomatic infection. *J Pharm Anal.* 2021;11(3):257-64.
62. Lamarca AP, de Almeida LGP, Francisco R da S, Lima LFA, Scortecci KC, Perez VP, et al. Genomic surveillance of SARS-CoV-2 tracks early interstate transmission of P.1 lineage and diversification within P.2 clade in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(10).
63. Prete CA, Buss LF, Buccheri R, Abraham CMM, Salomon T, Crispim MAE, et al. Reinfection by the SARS-CoV-2 Gamma variant in blood donors in Manaus, Brazil. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):127.
64. Giallonardo FD, Puglia I, Curini V, Cammà C, Mangone I, Calistri P, et al. Emergence and Spread of SARS-CoV-2 Lineages B.1.1.7 and P.1 in Italy. *Viruses.* 2021;13(5).
65. Padilha DA, Filho VB, Moreira RS, Soratto TAT, Maia GA, Christoff AP, et al. Emergence of Two Distinct SARS-CoV-2 Gamma Variants and the Rapid Spread of P.1-like-II SARS-CoV-2 during the Second Wave of COVID-19 in Santa Catarina, Southern Brazil. *Viruses.* 2022;14(4).
66. Cherian S, Potdar V, Jadhav S, Yadav P, Gupta N, Das M, et al. SARS-CoV-2 Spike Mutations, L452R, T478K, E484Q and P681R, in the Second Wave of COVID-19 in Maharashtra, India. *Microorganisms.* 2021;9(7):1542.
67. Khan MI, Baig MH, Mondal T, Alorabi M, Sharma T, Jae-June D, et al. Impact of the Double Mutants on Spike Protein of SARS-CoV-2 B.1.617 Lineage on the Human ACE2 Receptor Binding: A Structural Insight. *Viruses.* 2021;13(11):2295.
68. Gupta N, Kaur H, Yadav PD, Mukhopadhyay L, Sahay RR, Kumar A, et al. Clinical Characterization and Genomic Analysis of Samples from COVID-19 Breakthrough Infections during the Second Wave among the Various States of India. *Viruses.* 2021;13(9):1782.
69. Sarkar A, Dutta S. Covid-19 Infection in India: A Comparative Analysis of the Second Wave with the First Wave. *Pathogens.* 2021;10(9):1222.
70. Lundberg AL, Lorenzo-Redondo R, Ozer EA, Hawkins CA, Hultquist JF, Welch SB, et al. Has Omicron Changed the Evolution of the Pandemic? *JMIR Public Health Surveill.* 2022;8(1).
71. Saxena SK, Kumar S, Ansari S, Paweska JT, Maurya VK, Tripathi AK, et al. Transmission dynamics and mutational prevalence of the novel Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 Omicron Variant of Concern. *J Med Virol.* 2022;94(5):2160-6.
72. Chakraborty C, Bhattacharya M, Sharma AR. Present variants of concern and variants of interest of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: Their significant mutations in S-glycoprotein, infectivity, re-infectivity, immune escape and vaccines activity. *Rev Med Virol.* 2022;32(2).
73. Patone M, Thomas K, Hatch R, Tan PS, Coupland C, Liao W, et al. Mortality and critical care unit admission associated with the SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(11):1518-28.

74. Davies NG, Jarvis CI, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K, Keogh RH. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature*. 2021;593(7858):270-4.
75. Jabłońska K, Aballéa S, Auquier P, Toumi M. On the association between SARS-COV-2 variants and COVID-19 mortality during the second wave of the pandemic in Europe. *J Mark Access Health Policy*. 2021;9(1).
76. Michelon CM. Main SARS-CoV-2 variants notified in Brazil. *Rev Bras Análises Clínicas*. 2021;53(2):109-16.
77. Al Hasan SM, Saulam J, Mikami F, Kanda K, Yokoi H, Hirao T. COVID-19 outbreak trends in South Africa: A comparison of Omicron (B.1.1.529), Delta (B.1.617.2), and Beta (B.1.351) variants outbreak periods. *J Infect Public Health*. 2022;15(7):726-33.
78. Freitas ARR, Beckedorff OA, Cavalcanti LP de G, Siqueira AM, Castro DB de, Costa CF da, et al. The emergence of novel SARS-CoV-2 variant P.1 in Amazonas (Brazil) was temporally associated with a change in the age and sex profile of COVID-19 mortality: A population based ecological study. *Lancet Reg Health - Am*. 2021;1.
79. Orellana JDY, Marrero L, Horta BL. In-hospital case fatality ratio due to COVID-19 in four Brazilian state capitals and its possible temporal relationship with the Gamma variant, 2020-2021. *Epidemiol E Serviços Saúde*. 2021;30(4).
80. Venkatraja B, Srilakshminarayana G, Krishna Kumar B. The Dominance of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 B.1.617 and Its Sublineages and Associations with Mortality during the COVID-19 Pandemic in India between 2020 and 2021. *Am J Trop Med Hyg*. 2022;106(1):142-9.
81. Emani VR, Reddy R, Goswami KK, Nakka AS, Emani SR, Reddy NK, et al. Preexisting conditions among the SARS-CoV2 deaths during the SARS-CoV2 B.1.617.2 (Delta variant) outbreak in the United Kingdom. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022;29:97-8.
82. Thakur V, Ratho RK.OMICRON (B.1.1.529): A new SARS-CoV-2 variant of concern mounting worldwide fear. *J Med Virol*. 2021;94(5):1821-4.
83. Liu Y, Yu Y, Zhao Y, He D. Reduction in the infection fatality rate of Omicron variant compared with previous variants in South Africa. *Int J Infect Dis*. 2022;120:146-9.
84. Rashedi J, Mahdavi Poor B, Asgharzadeh V, Pourostadi M, Samadi Kafil H, Vegari A, et al. Risk Factors for COVID-19. *Infez Med*. 2020;28(4):469-74.
85. Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). *Our World Data*. 2022;
86. Hogan CA, Jassem AN, Sbihi H, Joffres Y, Tyson JR, Noftall K, et al. Rapid Increase in SARS-CoV-2 P.1 Lineage Leading to Codominance with B.1.1.7 Lineage, British Columbia, Canada, January–April 2021. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(11):2802-9.
87. Lhomme S, Latour J, Nicolas J, Trémeaux P, Ranger N, Miguères M, et al. Prediction of SARS-CoV-2 Variant Lineages Using the S1-Encoding Region Sequence Obtained by PacBio Single-Molecule Real-Time Sequencing. *Viruses*. 2021;13(12).

88. Galán-Huerta KA, Flores-Treviño S, Salas-Treviño D, Bocanegra-Ibarias P, Rivas-Estilla AM, Pérez-Alba E, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 Variants of Concern and Variants of Interest in COVID-19 Breakthrough Infections in a Hospital in Monterrey, Mexico. *Viruses*. 2022;14(1).
89. Goswami C, Sheldon M, Bixby C, Keddache M, Bogdanowicz A, Wang Y, et al. Identification of SARS-CoV-2 variants using viral sequencing for the Centers for Disease Control and Prevention genomic surveillance program. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):404.
90. Hirabara SM, Serdan TDA, Gorjao R, Masi LN, Pithon-Curi TC, Covas DT, et al. SARS-COV-2 Variants: Differences and Potential of Immune Evasion. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;11.
91. Singh J, Malhotra AG, nueva E a sitio externo E enlace se abrirá en una ventana, Biswas D, Shankar P, Lokhande L, et al. Relative Consolidation of the Kappa Variant Pre-Dates the Massive Second Wave of COVID-19 in India. *Genes*. 2021;12(11).
92. Yang W, Shaman J. Development of a model-inference system for estimating epidemiological characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern. *Nat Commun*. 2021;12(1).
93. Hart WS, Miller E, Andrews NJ, Waight P, Maini PK, Funk S, et al. Generation time of the alpha and delta SARS-CoV-2 variants: an epidemiological analysis. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(5):603-10.
94. Du Z, Hong H, Wang S, Ma L, Liu C, Bai Y, et al. Reproduction Number of the Omicron Variant Triples That of the Delta Variant. *Viruses*. 2022;14(4).
95. Bager P, Wohlfahrt J, Bhatt S, Stegger M, Legarth R, Møller CH, et al. Risk of hospitalisation associated with infection with SARS-CoV-2 omicron variant versus delta variant in Denmark: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022;
96. Fall A, Eldesouki RE, Sachithanandham J, Morris CP, Norton JM, Gaston DC, et al. The displacement of the SARS-CoV-2 variant Delta with Omicron: An investigation of hospital admissions and upper respiratory viral loads. *eBioMedicine*. 2022;79.
97. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet Lond Engl*. 2022;399(10335):1618-24.
98. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *The Lancet*. 2022;399(10332):1303-12.
99. Grint DJ, Wing K, Williamson E, McDonald HI, Bhaskaran K, Evans D, et al. Case fatality risk of the SARS-CoV-2 variant of concern B.1.1.7 in England, 16 November to 5 February. *Eurosurveillance*. 2021;26(11).
100. Martínez-García L, Espinel MA, Abreu M, González-Alba JM, Gijón D, McGee A, et al. Emergence and Spread of B.1.1.7 Lineage in Primary Care and Clinical Impact in the Morbidity among Hospitalized Patients in Madrid, Spain. *Microorganisms*. 2021;9(7).

101. Veneti L, Seppälä E, Storm ML, Salamanca BV, Buanes EA, Aasand N, et al. Increased risk of hospitalisation and intensive care admission associated with reported cases of SARS-CoV-2 variants B.1.1.7 and B.1.351 in Norway, December 2020 –May 2021. *PLOS ONE*. 2021;16(10).
102. Lin L, Liu Y, Tang X, He D. The Disease Severity and Clinical Outcomes of the SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Front Public Health*. 2021;9.
103. Funk T, Pharris A, Spiteri G, Bundle N, Melidou A, Carr M, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7, B.1.351 or P.1: data from seven EU/EEA countries, weeks 38/2020 to 10/2021. *Eurosurveillance*. 2021;26(16).
104. Guillaume Louis, Thibaut Belveyre, Goetz C, Gibot S, Dunand P, Conrad M, et al. Comparison of SARS-CoV-2 Variants of Concern Alpha (B.1.1.7) vs. Beta (B.1.351) in Critically Ill Patients: A Multicenter Cohort Study. *Front Med*. 2022;9.
105. Hoang VT, Colson P, Levasseur A, Delerce J, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical outcomes in patients infected with different SARS-CoV-2 variants at one hospital during three phases of the COVID-19 epidemic in Marseille, France. *Infect Genet Evol*. 2021;95.

9. GLOSARIO

Asintomático: persona que es portador de una enfermedad o infección, pero que no tiene ninguna manifestación clínica evidente.

Lesión pulmonar aguda: es un trastorno de inflamación aguda que provoca la alteración de las barreras epiteliales y endoteliales pulmonares.

Comorbilidad: hace referencia a la existencia de más de una patología o condición del cuerpo al mismo tiempo, que pueden afectar la salud física y mental.

Tasa de Mortalidad: hace referencia al número de muertes, es decir un grupo determinado de seres humanos han fallecido en un período de tiempo estimado.

Transmisibilidad: hace referencia a la capacidad que presenta un organismo, persona, objetivo, de transmitirse a otro.

Mutación: hace referencia a un solo cambio en el código genético, provocando alteraciones en la secuencia de ARN viral, es decir son copias similares, pero no exactas del virus original.

Variante: hace referencia código genético agrupado en un genoma viral que presenta una o más mutaciones en su ARN viral.

Cepa: hace referencia a una variante que muestre propiedades físicas distintas, es decir, una variante que se crea de forma distinta, por ende, actúa diferente al virus inicial, por ejemplo, en el caso de las variantes que se unen a receptores celulares distintos, o se une más fuertemente a los receptores, o se replica más rápidamente, o transmite de manera más eficiente, y así sucesivamente.

Recombinante: hace referencia, cuando los genomas de dos variantes que han infectado a una persona al mismo tiempo, se fusionan durante la replicación viral, formando una nueva variante diferente a la original.

Linaje: hace referencia a un grupo de virus estrechamente relacionados con un ancestro común.

Virulencia: hace referencia a la capacidad que presenta un microorganismo para ocasionar una enfermedad en el huésped.

Variante de preocupación: según la OMS hace referencia a las siguientes características: existencia de un aumento de transmisión o a una alteración contraproducente en la epidemiología, un aumento de la virulencia o cambio en la clínica y una disminución de la eficacia de las medidas de bioseguridad.

Variante de interés: según la OMS hace referencia a las siguientes características: cambios genéticos que podrán alterar los caracteres del virus (transmisión, gravedad, inmunidad, diagnóstico y manejo) y además que pueden ocasionar una transmisión significativa que pueda ser un riesgo emergente para la salud mundial.

Prisma: es una herramienta metodológica que se centra en el informe de revisiones que evaluarán los efectos de las intervenciones, además se puede emplear con el fin de informar revisiones sistemáticas, metaanálisis.

Replicación viral: hace referencia al proceso por el que el virus realiza varias copias de sí para estas sean liberadas al huésped, infectando a las nuevas células y generando una respuesta por parte de la inmunidad.

Tormenta de citocinas: hace referencia a un trastorno de desregulación inmunitaria caracterizados por síntomas constitucionales, inflamación sistémica y disfunción multiorgánica que pueden conducir a una falla multiorgánica.

Evasión inmune: es un proceso por el cual un patógeno puede eludir o evadir la respuesta inmunogénica de las células de un huésped y continuar su crecimiento y transmisión al nuevo huésped.

Tropismo tisular: es un fenómeno por el cual ciertos tejidos del huésped favorecen preferentemente el crecimiento y la proliferación de patógenos.

Dominio de unión (RBD): es una parte clave de un virus ubicado en su dominio de " punta " que le permite acoplarse a los receptores del cuerpo para ingresar a las células y provocar una infección.

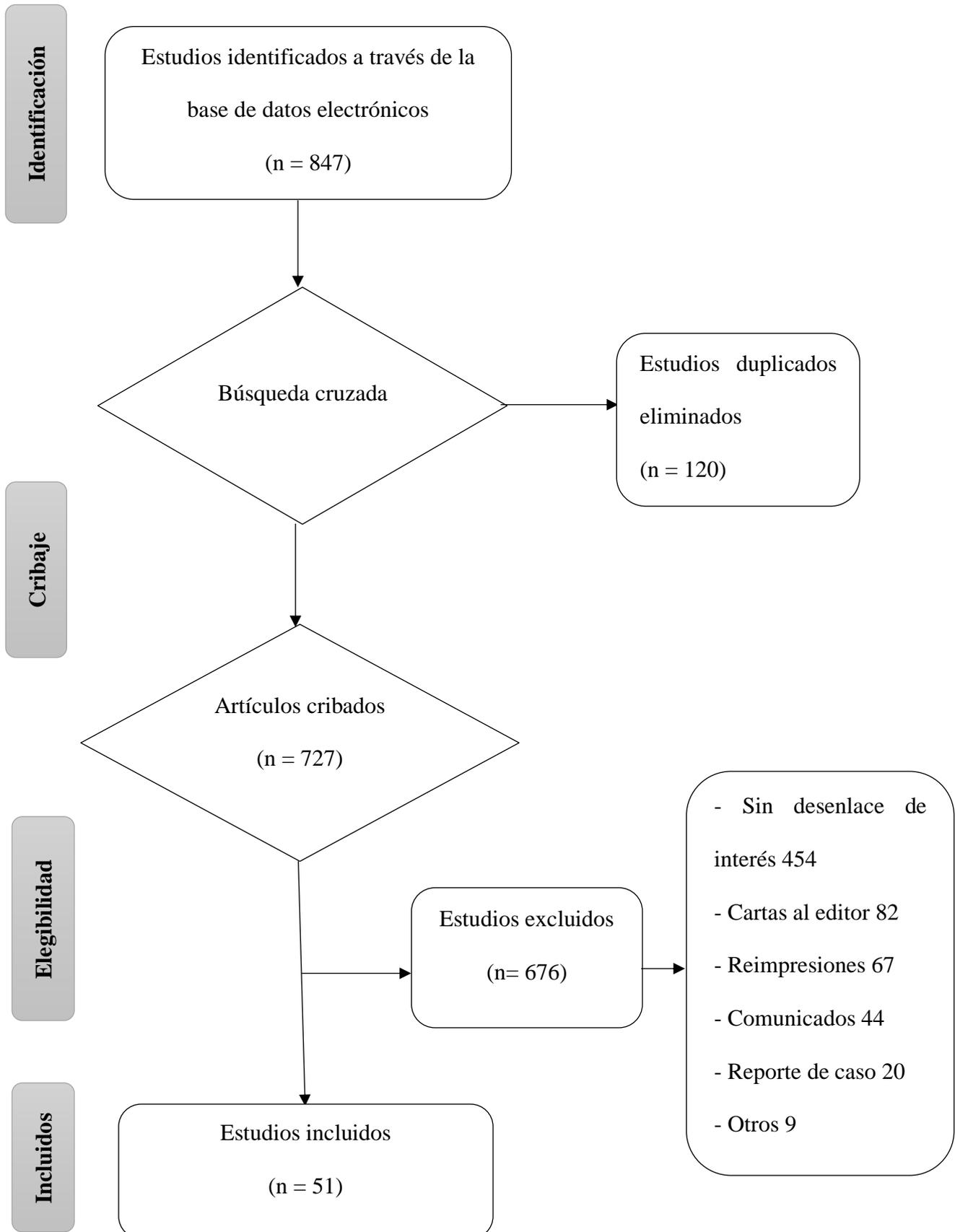
Proteína espiga: es una glicoproteína que sobresale de la envoltura del SARS – COV – 2 y facilita la entrada del virión en una célula huésped al unirse a un receptor en la superficie de una célula huésped seguido de la fusión de las membranas viral y de la célula huésped

Vacuna: es una suspensión de microorganismos o toxinas debilitados, muertos o fragmentados u otra preparación biológica, como las que consisten en anticuerpos, linfocitos o ARN mensajero (ARNm), que se administra principalmente para prevenir enfermedades.

Vasopresores: hace referencia a un tipo de fármacos que inducen vasoconstricción, lo que conduce a un aumento de la resistencia vascular sistémica (RVS).

10. ANEXOS

10.1. Anexo 1: Flujograma realizado en base al método PRISMA.



10.2. **Anexo 2:** Variantes de la cepa del COVID 19 y su porcentaje

Autor	Año	Lugar	Diseño	Participantes	Variantes del COVID – 19	Prevalencia
Resende PC et al.	2021	Brasil	Observacional	422	Gamma – Zeta (P.1; P.2)	35%
Rose R et al.	2022	Estados Unidos – Luisiana	Observacional	300	Theta (P.3)	40%
Annavajhala MK et al.	2021	Estados Unidos	Observacional	1 507	Lota – Alfa (B.1.526, B.1.1.7)	12 – 15 % y 35 – 40%.
Chen C et al.	2021	Perú	Sistemático	15	Lambda (C.37)	10.92%
Chun JY, et al.	2022	Corea del Sur	Observacional	106 866	Delta (B.1.617.2)	12%
Sharma V, et al	2022	Reino Unido	Sistemática	84	Omicron (B.1.1.529)	50%
Washington NL et al.	2021	Estados Unidos	Sistemática	32	Alfa (B.1.1.7)	40%
Shen L et al.	2021	Estados Unidos	Observacional	1 333 679	Alfa (B.1.1.7)	36,8%

Elaborado por: Karen Mejia.

10.3. **Anexo 3.** Tasas de contagio de cada una de las cepas del SARS – CoV – 2.

Autor	Año	Lugar	Diseño	Participantes	Variantes del COVID – 19	Tasa de contagio	de
Mendiola-Pastrana IR, et al	2022	Global	Sistemática	33	Beta (B.1.351)	50%	
Mendiola-Pastrana IR, et al	2022	Global	Sistemática	33	Alfa (B.1.1.7)	70%	
Mendiola-Pastrana IR, et al	2022	Global	Sistemática	33	Delta (B.1.617.2)	50%	
Mendiola-Pastrana IR, et al	2022	Global	Sistemática	33	Gamma (P.1)	40%	
Chun JY, et al.	2022	Corea del Sur	Observacional	106 866	Delta (B.1.617.2)	32,8%	
Somekh I et al.	2021	Israel	Ensayo controlado aleatorio	200 000	Alfa (B.1.1.7)	47,4%	
Michaelsen TY et al.	2022	Dinamarca	Observacional	1 976	Alfa (B.1.1.7)	39,7%	
Laiton-Donato K et al.	2021	Colombia	Observacional	471	Mu (B.1.621)	15,8%	
Zárate S et al.	2022	México	Observacional	1 620	Alfa (B.1.1.7)	45%	

N. Agoti C et al.	2021	Islas Comoras	Observacional	50	Beta (B.1.351)	52%
Lamarca AP et al.	2021	Brasil	Observacional	185	Gamma – Zeta (P.1; P.2)	15,68 % y 64,32%
Prete CA et al.	2022	Brasil	Observacional	240	Gamma (P.1)	13,6%
Giallonardo FD et al.	2021	Alfa	Observacional	6 515	Alfa (B.1.1.7)	32%
Giallonardo FD et al.	2021	Italia	Observacional	6 515	Gamma (P.1)	2%
Padilha DA et al,	2022	Brasil	Observacional	203	Gamma (P.1)	9,4%
Padilha DA et al,	2022	Brasil	Observacional	203	Gamma (P.1)	43,2%
Padilha DA et al,	2022	Brasil	Observacional	203	Zeta (P.2)	23,9%
Cherian S et al.	2021	India	Observacional	2 987	Kappa (B.1.617.1)	5 – 10 %
Gupta N et al.	2021	India	Observacional	677	Delta (B.1.617.2)	53,8%
Sarkar A et al.	2021	Global	Sistemático	276 049	Delta (B.1.617.2)	17,96%
Lundberg AL et al.	2022	Botswana	Observacional	5 640	Omicron (B.1.1.529)	86,84%
Saxena SK et al.	2022	Global	Sistemática	23	Omicron (B.1.1.529)	95,8%

Elaborado por: Karen Mejia.

10.4. **Anexo 4.** Tasa de mortalidad de cada una de las cepas del SARS – CoV – 2.

Autor	Año	Lugar	Diseño	Participantes	Variantes del COVID – 19	Mortalidad
Patone M et al.	2021	Inglaterra	Observacional	198 420	Alfa (B.1.1.7)	29,2%
Davies NG et al.	2021	Inglaterra	Observacional	2 245 263	Alfa (B.1.1.7)	15,2%
Jabłońska K et al.	2021	Europa	Sistemático	506	Alfa (B.1.1.7)	6%
Michelon CM et al.	2021	Brasil	Sistemática	50	Lamba (C.37)	0.20%
Al Hasan SM et al.	2022	Sudáfrica	Observacional	12 900	Omicron (B.1.1.529)	50%
Al Hasan SM et al.	2022	Sudáfrica	Observacional	12 900	Delta (B.1.617.2)	90%
Al Hasan SM et al.	2022	Sudáfrica	Observacional	12 900	Beta (B.1.351)	68,2%
Freitas ARR et al.	2021	Brasil	Observacional	2 898	Gamma (P.1)	24,73%
Orellana JDY et al.	2021	Brasil	Ecológico	1 534	Gamma (P.1)	14,6%
Venkatraja B et al.	2022	India	Observacional	15 740	Delta (B.1.617)	72%
Emani VR et al.	2022	Reino Unido	Observacional	94 037	Delta (B.1.617)	87.4%
Thakur V et al.	2021	Global	Sistemático	4 992	Omicron (B.1.1.529)	14,6%

Liu Y et al.	2022	Sudáfrica	Observacional	3 000 000	Omicron (B.1.1.529)	18,50%
Gupta N et al.	2021	India	Observacional	677	Delta (B.1.617.2)	89%

Elaborado por: Karen Mejia.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Karen Michelle Mejia Zhagüi portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105916613**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “**VARIANTES DE LA CEPA DEL COVID – 19 Y SU RELACIÓN CON LA TASA DE CONTAGIO Y MORTALIDAD**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 27 de julio de 2022

Michelles
.....

Karen Michelle Mejia Zhagüi

C.I. 0105916613